

Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. med. Andreas Tromm
Dienstort: Evangelisches Krankenhaus Hattingen
Klinik für Innere Medizin

**Laktoseintoleranz bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter
Berücksichtigung der ethnischen Herkunft**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen medizinischen Fakultät der
Ruhr-Universität- Bochum

vorgelegt von
Ilknur Demirci
aus Trabzon/Türkei
2007

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: Prof. Dr. med. Andreas Tromm
Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Stephan Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11. 2007

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 Allgemeines | 6 |
| 1.2 Morbus Crohn | 7 |
| 1.3 Colitis ulcerosa | 8 |
| 1.4 Epidemiologie | 9 |
| 1.5 Laktosemalabsorption | 10 |
| 1.5.1 Pathophysiologie des Laktasemangels | 10 |
| 1.5.2 Formen und Bedeutung des Laktasemangels | 12 |
| 1.5.2.1 Primärer Laktasemangel | 12 |
| 1.5.2.2 Sekundärer oder symptomatischer Laktasemangel | 16 |
| 1.5.2.3 Hereditärer kongenitaler Laktasemangel | 16 |
| 2. Fragestellungen | 17 |
| 3. Patienten und Methoden | 18 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 18 |
| 3.2 Diagnose der Laktoseintoleranz | 18 |
| 3.2.1 Allgemeine Beschreibung | 18 |
| 3.2.2 Durchführung | 19 |
| 3.2.2.1 Blutglukosebestimmung | 19 |
| 3.2.2.2 Der Atem-Wasserstoff-Test | 19 |
| 3.3 Lokalisationseinteilung bei Patienten mit Morbus Crohn | 21 |
| 3.4 Statistik | 21 |
| 4. Ergebnisse | 22 |
| 4.1 Geschlechts- und diagnosespezifische Verteilungen | 22 |

| | |
|---|----|
| 4.1.1 Unterteilung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Morbus Crohn und Colitis ulcerosa | 22 |
| 4.1.2 Lokalisationsverteilung der Morbus Crohn Patienten | 24 |
| 4.1.3 Häufigkeit der Laktosemalabsorption bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen..... | 28 |
| 4.1.4 Laktoseintoleranz bei Mitteleuropäern | 31 |
| 4.2 Laktosetoleranztest..... | 33 |
| 4.2.1 Blutglucosekonzentration..... | 33 |
| 4.2.2 H ₂ - Exhalation | 33 |
| 4.2.3 Blutzucker- und H ₂ -Atemwertanstieg bei Patienten mit Laktoseintoleranz | 34 |
| 5. Diskussion..... | 36 |
| 5.1 Epidemiologie | 36 |
| 5.1.1 Epidemiologie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa..... | 36 |
| 5.1.2 Epidemiologie der Laktoseintoleranz | 36 |
| 5.2. Laktosemalabsorption bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen | 37 |
| 5.2.1 Lokalisation..... | 43 |
| 5.2.2 Alter und Geschlecht..... | 43 |
| 5.2.3 Blutglucosekonzentration..... | 43 |
| 5.3 Therapeutische Konsequenz..... | 44 |
| 5.4 Diagnose der Laktoseintoleranz..... | 45 |
| 6. Zusammenfassung..... | 46 |
| 7. Literaturverzeichnis | 47 |
| 8. Danksagung..... | 63 |
| 9. Curriculum vitae..... | 64 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|---|
| Abb. | Abbildung |
| CLD | Congenital lactase deficiency |
| CED | Chronisch entzündliche Darmerkrankungen |
| Cu | Colitis ulcerosa |
| IBD | Inflammatory bowel disease |
| LA | Laktoseabsorber |
| LI | Laktoseintoleranz |
| LM | Laktosemalabsorber |
| LPH | Laktase Phlorizin Hydrolase |
| MC | Morbus Crohn |
| Min | Minuten |
| ppm | parts per million |
| SD | Standardabweichung |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Darstellung der beiden Polymorphismen C/T ₋₁₃₉₁₀ bzw. analogem G/A ₋₂₂₀₁₈ im Genlocus der primären adulten Laktoseintoleranz am Chromosom 2q21 LPH (Laktase Phlorizin Hydrolase) | 15 |
| Abb. 2: H ₂ -Anstieg bei Laktoseabsorbern und Laktosemalabsorbern | 20 |
| Abb. 3: Blutglucoseanstieg bei Laktoseabsorbern und Laktosemalabsorbern..... | 21 |
| Abb. 4: Verteilung der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Morbus Crohn und Colitis ulcerosa | 22 |
| Abb. 5: Geschlechtsverteilung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa | 24 |
| Abb. 6: Lokalisationsverteilung bei Morbus Crohn Patienten mit Laktoseintoleranz..... | 25 |
| Abb. 7: Lokalisationsverteilung bei Morbus Crohn..... | 26 |
| Abb. 8: Erkrankungslokalisierung bei Morbus Crohn | 28 |
| Abb. 9: Laktoseintoleranz bei Morbus Crohn Patienten..... | 29 |
| Abb. 10: Laktoseintoleranz bei Colitis ulcerosa Patienten | 29 |
| Abb. 11: Herkunft der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Laktoseintoleranz..... | 32 |
| Abb. 12: Glucoseanstieg bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Gabe von Laktose..... | 33 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1: Übersicht einiger bakterieller Abbauprodukte, aufgelistet nach ihren unterschiedlichen Oxidationsstufen Fettsäure, Aldehyd und Alkohol..... | 11 |
| Tab. 2: Einige biogene Amine, die im Darm entstehen, und ihre biologischen Wirkungen | 12 |
| Tab. 3: Ethnische Prävalenz des Laktasemangels. | 14 |
| Tab. 4: Klinische Bedeutung der verschiedenen LCT- 13910 Polymorphismen in Deutschland | 16 |
| Tab. 5: Geschlechtsverteilung und Alter bei allen Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Unterteilung in Morbus Crohn und Colitis ulcerosa | 23 |
| Tab. 6: Prävalenz der Laktosemalabsorption in Abhängigkeit von der Erkrankungslokalisation bei Morbus Crohn | 25 |
| Tab. 7: Befallsmuster bei Morbus Crohn Patienten und ihre prozentuale Verteilung..... | 27 |
| Tab. 8: Geschlechtsverteilung bei den Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Laktoseintoleranz..... | 30 |
| Tab. 9: Laktoseintoleranz bei Mitteleuropäischen und nicht-mitteleuropäischen Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung | 30 |
| Tab. 10: Laktoseintoleranz bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Abhängigkeit vom Herkunftsland..... | 31 |
| Tab. 11: H ₂ und Blutzuckeranstieg nach Laktosegabe..... | 35 |
| Tab. 12: Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten..... | 40 |

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Beim Morbus Crohn und bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um chronisch entzündliche Erkrankungen des Intestinaltraktes.

Im deutschen werden sie als chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), im englischen als inflammatory bowel diseases (IBD) bezeichnet.

Die Ätiologie und die Pathogenese sind bisher unbekannt. Diskutiert werden eine infektiöse und genetische Genese.

Als weitere Ursachen werden eine gesteigerte Immunreaktion sowie psychosomatische Faktoren beschrieben.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden am häufigsten zwischen der dritten und vierten Lebensdekade, ohne Bevorzugung eines Geschlechtes diagnostiziert. Annähernd 20% aller Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickeln bereits Symptome im Kindesalter, dabei werden 5% vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert [52, 72]. Etwa 25% der betroffenen Kinder haben eine positive Familiengeschichte bezüglich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Jedoch zeigten sich zwischen gesunden Kindern und Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen keine Unterschiede bezüglich Geschlecht, Muttermilchgabe, vorherigen gastrointestinalen Erkrankungen oder emotionalem Stress [23].

Die Inzidenzraten reichen von 4 bis 10/100000 Personen pro Jahr und die Prävalenzraten zwischen 40 und 100/100000 Personen [38].

1.2 Morbus Crohn

Die Erkrankung wurde 1932 von den Autoren Crohn, Ginzburg und Oppenheimer bei 14 jüngeren Patienten mit einer subakuten Entzündung des terminalen Ileums beschrieben.

Es handelt sich um eine diskontinuierlich segmental auftretende Entzündung des gesamten Gastrointestinaltraktes mit einer Lokalisationshäufigkeit im terminalen Ileum und proximalen Kolon. Der Entzündungsprozess ist transmural, mit Neigung zu Fistelbildungen, Abszedierungen und Ausbildung von narbigen Stenosen.

Die Inzidenz ist je nach geographischer Region sehr unterschiedlich und liegt bei 2-6/100000 mit steigender Tendenz seit den sechziger Jahren [17]. In einer Studie aus Stockholm zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz für Morbus Crohn, wobei die Inzidenz für Colitis ulcerosa beinahe stabil blieb [34]. Es besteht ein Nord-Süd-Gefälle mit den höchsten Raten in den skandinavischen Staaten und den niedrigsten in Norditalien. Deutschland, die Niederlande und die USA nehmen mittlere Positionen ein [2].

Bei noch unbekannter Ursache wird von vielen Autoren eine Interaktion zwischen dem darmassoziierten Immunsystem und der Umwelt diskutiert.

Während amerikanische Juden ein 4fach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben als die übrige amerikanische Bevölkerung, ist die Inzidenz des Morbus Crohn bei in Israel lebenden Juden vergleichbar mit der anderer Länder mit weißer Bevölkerung [76, 78].

Bei Immigranten nach Israel wurde zwischen 1970 und 1980 ein signifikanter Anstieg der Prävalenz des Morbus Crohn beobachtet. Der Anstieg war für Immigranten europäischer, amerikanischer, asiatischer und afrikanischer Herkunft größer als in den jeweiligen Herkunftsländern und muss mit veränderten Umweltfaktoren zusammenhängen [19].

Eine familiäre Häufung wird beobachtet. Der größte derzeit bekannte Risikofaktor für das Auftreten eines Morbus Crohn ist die Erkrankung eines Verwandten ersten Grades. Geschwister eines Erkrankten haben nach verschiedenen Studien ein im Vergleich zur Normalbevölkerung 17- bis 35 mal höheres Erkrankungsrisiko [32, 75, 97].

Eine genetische Disposition für Morbus Crohn ist das NOD2-Gen (auch als CARD 15 bekannt), auf Chromosom 16, welches an der Aktivierung von Entzündungsreaktionen als Antwort auf Bakterien im Darm beteiligt ist [9, 99]. 8-17% der erkrankten Weißen haben eine Defekt-Mutation im NOD2-Gen. In Abhängigkeit vom Vorhandensein von Mutationen im CARD15/NOD2-Gen gibt es signifikante Unterschiede einzelner Genotypen von Polymorphismen im IL-18-Gen beim Morbus Crohn. Aufgrund der bekannten erhöhten Expressionen von IL-18 beim Morbus Crohn stellt sich die Frage, inwieweit die Expression von IL-18 vom CARD15/NOD2-Status beeinflusst wird [25].

1.3 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa wurde erstmals als eigenes Krankheitsbild 1859 von Wilks beschrieben. Es handelt sich um eine unspezifische entzündliche Erkrankung des Kolons, die sich kontinuierlich vom Rektum oralwärts ausbreiten kann.

Die häufigste Lokalisation ist jedoch das Rektum bzw. Rektosigmoid. Die entzündlichen Veränderungen betreffen lediglich die oberflächlichen Schleimhautschichten mit Ausbildung von Ulzerationen.

Häufige Blut- und Schleimabgänge stehen klinisch im Vordergrund.

Epidemiologisch zeigen sich in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit und der geographischen Lokalisation unterschiedliche Häufigkeiten. Nordeuropa, Nordamerika und Australien zeigen eine hohe Inzidenz. Unter der weißen Bevölkerung schwankt die Inzidenz von 3-15 pro 100000 bei einer Prävalenz von 50-80 pro 100000 [51].

Süd- und Osteuropa, Asien und Südamerika sind Länder mit niedrigen Inzidenzraten. Hauptsächliches Manifestationsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren.

Die Erkrankungshäufigkeit bei Schwarzen ist deutlich weniger (0,6-1,4/100000). Die Stadtbevölkerung und höhere soziale Schichten sind möglicherweise ebenfalls häufiger betroffen [11, 12, 40, 90, 94].

Die Ätiologie ist ungeklärt. Es wird ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren diskutiert. Dabei handelt es sich um Infektionen, Allergie gegenüber

Nahrungsbestandteilen, überschießende Immunantwort auf bakterielle Antigene, Autoaggressionserkrankung, genetisch determinierte strukturelle Veränderungen der Mukosabarriere und genetisch determinierte Immunantwort auf ein luminales Antigen.

1.4 Epidemiologie

In fast allen westlichen Ländern wurde über die letzten 3 Jahrzehnte eine Zunahme der Inzidenz vom Morbus Crohn beobachtet. Schweden und die Vereinigten Staaten zeigten eine Abflachung der hohen Inzidenz von 6/100000, während eine Zunahme in Copenhagen und in Cardiff beobachtet werden konnte [2, 55, 91].

Es besteht für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und damit auch für die Colitis ulcerosa eine familiäre Häufung, insbesondere unter den erstgradig Verwandten. Unter den mehrfach betroffenen Familien mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen 75% eine Übereinstimmung vom Erkrankungstyp (die Familien sind entweder von einer Colitis ulcerosa oder einem Morbus Crohn betroffen). Die verbleibenden 25 % haben einzelne Angehörige mit einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa [2]. Diese familiäre Häufung hilft nicht bei der Klärung der Frage, ob ein genetischer Faktor oder Umweltfaktoren für die Manifestation der Krankheit entscheidend sind. Übereinstimmungen für die Prävalenz des Morbus Crohn bei eineiigen Zwillingen lagen zwischen 42 und 58%, dahingegen zeigten sich Übereinstimmungen für Colitis ulcerosa zwischen 6 und 17%. Demnach scheinen genetische Faktoren bei Colitis ulcerosa weniger eine Rolle zu spielen als bei Morbus Crohn [61, 86, 92].

1.5 Laktosemalabsorption

Laktose stellt eine Hauptkomponente der Milch dar und ist ihr einziges Kohlenhydrat. Sie ist aus den beiden Monosacchariden Glucose und Galaktose zusammengesetzt. Als Trockensubstanz macht sie 50% der Muttermilch aus. Weitere Bestandteile der Milch sind Proteine, Fette und Vitamine. Somit wird die Milch als vollwertige Nahrung betrachtet.

Da aus dem Darmlumen nur Monosaccharide resorbiert werden, muss die Laktose zunächst gespalten werden. Diese Reaktion wird von einer β -Galaktosidase (früher Laktase), die sich im Dünndarm befindet katalysiert. Die Aktivität der β -Galaktosidase ist im Duodenum relativ gering, steigt im proximalen Jejunum steil an und erreicht ihr Maximum etwa 30 cm distal des Ligamentum Treitz. Magen und Colon enthalten normalerweise keine β -Galaktosidase.

Hauptsächlicher Aufnahmeort für die entstehenden Monosaccharide ist das Jejunum. Die Aufnahme ist grundsätzlich aber auch im ganzen Ileum möglich.

Voraussetzung für die Aufnahme ist die Spaltung durch die β -Galaktosidase. Ein Mangel an diesem Enzym führt zu einer Laktoseintoleranz [14, 87].

1.5.1 Pathophysiologie des Laktasemangels

Im Säuglings- und Kleinkindalter wird Laktase reichlich gebildet. Bei Erwachsenen ist Laktase aber nur ungenügend (bei Europäern) oder kaum (bei Asiaten) vorhanden. Es wird zwischen zwei unterschiedlichen Arten von Laktasemangelscheinungen differenziert. Dies sind der primäre und der sekundäre Laktasemangel. Beim primären Laktasemangel, der häufiger vorkommt, nimmt die Laktaseaktivität nach dem Kleinkindalter bis auf ein individuelles Niveau ab. Der sekundäre Laktasemangel ist ein vorübergehender Zustand nach Schädigung der Dünndarmschleimhaut (z.B. durch Medikamente, Operation, Infektion, Morbus Crohn, Sprue). Beim kongenitalen Laktasemangel fehlt die Laktase vollständig. Diese Erkrankung ist aber extrem selten [50].

Bei diesem Enzymmangel werden nach oraler Gabe von Laktose die Moleküle nur in geringen Mengen hydrolysiert und resorbiert. Schon im Dünndarm wird eine Osmose bewirkt, wobei Wasser und Natriumchlorid in das Darmlumen gelangen bis ein osmotisches Gleichgewicht entsteht. Es kann dadurch zu einer Volumenerhöhung bis

auf das fünffache kommen. Dies verursacht eine Anregung der Peristaltik, wodurch es zu einer Beschleunigung der Darmpassage kommt. Die Laktose gelangt schnell in den Dünndarm und wird von Bakterien gegoren. Als Abbauprodukte entstehen Milchsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Kohlendioxid und Wasserstoff (Tab. 1 und 2) [67]. Folglich kommt es zu Symptomen wie Unbehagen, Völlegefühl, Blähungen, Meteorismus und Diarrhoen. In schweren Fällen kann es zu kolikartigen Schmerzen und Erbrechen führen.

Wasserstoff wird nur beim bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten gebildet und beweist damit dass die Laktose den unteren Dünndarm passiert und das Colon ascendens erreicht hat [26, 39, 49, 70].

Nicht jeder Patient mit einem Laktasemangel hat auch klinische Beschwerden. Abhängig sind die Beschwerden von der bakteriellen Besiedlung des Darms, von der Dünndarmtransitzeit und ob eine bakterielle Fehlbesiedlung vorliegt. Durch Änderung der Umweltbedingungen (Reisen) oder der Ernährung kann es zu einem Verschwinden der Symptomatik kommen [81]. Mitbestimmend für das Auftreten von klinischen Beschwerden ist auch das gleichzeitige Vorkommen von anderen Kohlenhydratresorptionsstörungen [43].

Tabelle 1: Übersicht einiger bakterieller Abbauprodukte, aufgelistet nach ihren unterschiedlichen Oxidationsstufen Fettsäure, Aldehyd und Alkohol

| Fettsäure | Aldehyd | Alkohol |
|------------------------------|-------------|---------------|
| Ameisensäure | Formaldehyd | Methylalkohol |
| Essigsäure | Acetaldehyd | Äthylalkohol |
| Propionsäure | Propanol | Propanol |
| Buttersäure | Butanol | Butanol |
| Valerinsäure | Pentanol | Pentanol |
| Kurzkettige Fettsäuren/ROH+S | | Thiole |

Tabelle 2: Einige biogene Amine, die im Darm entstehen, und ihre biologischen Wirkungen

| Ausgangs- substanz | Biogenes Amin | Wirkungen |
|--------------------------|-----------------|--|
| Histidin | Histamin | Pseudoallergie, Clusterkopfschmerz, Flush, Neurotransmitter |
| Phenylalanin | Phenylethylamin | Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit |
| Tyrosin | Tyramin | Indirektes Sympathomimetikum (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor), RR-Anstieg, Herzklopfen, Kopfschmerzen |
| Dihydroxy- phnylserin | Noradrenalin | Blutdruckanstieg, anticholinerge und antihistaminerge Wirkung, Kältegefühl |
| Ornithin | Putrescin | Wachstumsfaktor für Bakterien und Schimmelpilze, verstärkte Histamintoxizität |

Aus dem Institut für ernährungsmedizinische Forschung, Innsbruck, und dem Institut für Medizinische Chemie und Biochemie, Universität Innsbruck

1.5.2 Formen und Bedeutung des Laktasemangels

1.5.2.1 Primärer Laktasemangel (Defektenzymopathie ohne morphologische Schleimhautveränderungen)

Dies ist die häufigste Form des Laktasemangels und muß als normal angesehen werden. Fast alle Autoren, die sich mit dem Laktasemangel beschäftigen, fordern einen genauen Gebrauch der Terminologie, der die Pathophysiologie berücksichtigt. Folglich werden für den primären Laktasemangel die Begriffe „Hypolaktasie“ und

„Laktosemalabsorption“ vorgeschlagen. Geht die Unfähigkeit Laktose aufzuspalten mit klinischen Symptomen einher spricht man von einer „Laktoseintoleranz“.

Bei vielen Betroffenen ist eine Restaktivität der Laktase von etwa 5-10% erhalten. Folglich kann damit pro Mahlzeit ca. 6-12 g Laktose (entsprechend 120-240 ml Milch) aufgenommen werden, ohne dass entsprechende Symptome auftreten. Nur bei wenigen Patienten ist die Restaktivität so gering, dass schon bei niedrigen Laktosemengen Symptome auftreten [50].

Somit ist die weit verbreitete Empfehlung, dass Patienten mit einem Laktasemangel keine laktosehaltigen Arzneimittel einnehmen dürfen, nicht nachvollziehbar und verhindert häufig eine adäquate medikamentöse Therapie. Die Laktosemenge in Tabletten oder Kapseln ist so niedrig, dass sie bei Patienten mit einem primären Laktasemangel keine Symptome hervorrufen kann [22].

Insgesamt gesehen ist die Laktaseaktivität bei der Weltbevölkerung im Erwachsenenalter niedrig. In einigen ethnischen Gruppen, z.B. Europäer und ihre Nachfahren in anderen Kontinenten, besitzen eine persistierend hohe Laktaseaktivität [18].

Die Prävalenz des primären Laktasemangels ist abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit und den geographischen Einflüssen. Interessant ist bei diesem genetischen Polymorphismus eine charakteristische geographische Verteilung mit einem Nord-Süd-Gefälle. In nordischen Ländern wie Skandinavien, zeigen nur etwa 3-8% der Bevölkerung einen Laktasemangel nach dem Abstillen [29]. In Deutschland haben etwa 13-14%, in Österreich etwa 20% der Bevölkerung einen Laktasemangel [21, 36, 74, 77]. Innerhalb Deutschlands finden sich bereits ein Nord-Süd-Gradient (5-20%) sowie ein West-Ost-Gradient (10-20%). Im Mittelmeerraum steigt der Bevölkerungsanteil mit Laktoseintoleranz auf etwa 70%, in Afrika, nahe der Äquatorzone zeigen 98% der Bevölkerung einen Laktasemangel (Tab. 3) [23, 59, 64]. Dabei nimmt die Anzahl der Laktasedefizienten in Mitteleuropa durch den steigenden Anteil von Zuwanderern aus dem Mittelmeerraum ständig zu, so dass heutzutage mit einer Inzidenz von ca. 25% der Bevölkerung zu rechnen ist.

Tabelle 3: Ethnische Prävalenz des Laktasemangels (nach Caspary, 1999)

| Bevölkerungsgruppen | Prävalenz (%) |
|-------------------------|---------------|
| Nordeuropäer | 5-15 |
| Mittelmeerregion | 60-85 |
| Schwarze Afrikaner | 85-100 |
| Schwarze Amerikaner | 45-80 |
| Weißer Amerikaner | 10-25 |
| Amerikanische Indianer | 50-95 |
| Mexikanische Amerikaner | 40-75 |
| Asiaten | 90-100 |

Die Aktivität des Laktaseenzym nimmt in den unterschiedlichen ethnischen Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab, so ist in der thailändischen Bevölkerung bereits ab dem 2. Lebensjahr kaum mehr Laktaseaktivität im Darm nachweisbar [16, 60, 68]. In Mitteleuropa und z.B. bei Skandinaviern mit Laktoseintoleranz nimmt die Laktaseaktivität erst um das 10. bis 20. Lebensjahr ab [60].

Es wird angenommen, dass die Verteilung des Laktasemangels mit der Sonneneinstrahlung zusammenhängt. In nordischen Ländern, mit relativ geringer Sonneneinstrahlung, ist der Bedarf Vitamin D über die abzudecken höher, weil in der Haut die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Cholecalciferol (Vitamin D3) durch die UV-Strahlung nur in geringem Ausmaß möglich ist. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass verschiedene nomadische Stämme Afrikas, wie die Tuareg oder Massai, die intensive Viehzucht betreiben und Milchtrinker sind, keinen Laktasemangel haben. In Asien haben etwa 87% der Bevölkerung eine Laktosedefizienz [96]. Gemeinsam ist diesen Ländern aber, dass sie ihre bodenständige Ernährungsweise an diesen Enzymdefekt angepasst haben [81].

Die genetische Basis für die primäre adulte Form des Laktasemangels ist seit kurzem bekannt [15]. An der Stelle 13910 vor dem Laktase- Gen (LCT) gibt es einen T/C Polymorphismus, der mit der Menge an gebildeter Laktase assoziiert ist.

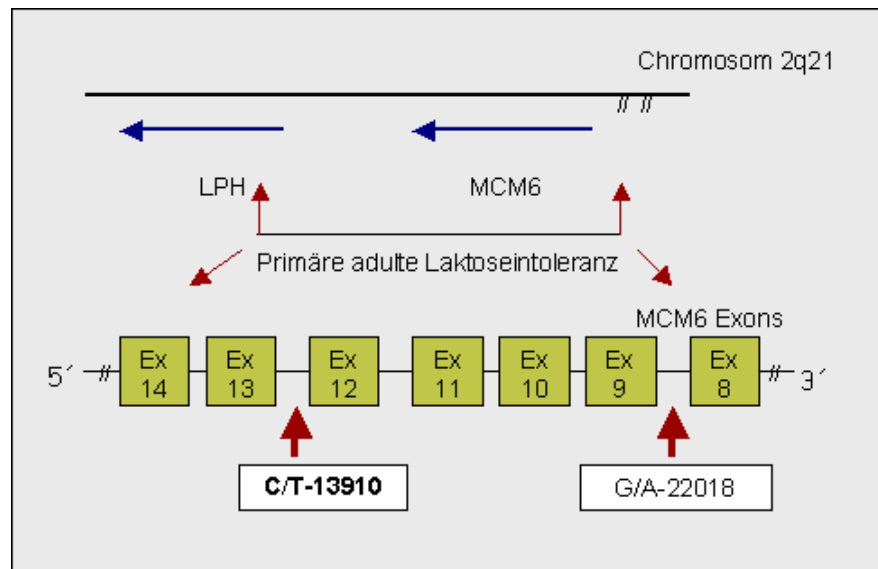


Abbildung 1: Darstellung der beiden Polymorphismen C/T₋₁₃₉₁₀ bzw. analogem G/A₋₂₂₀₁₈ im Genlocus der primären adulten Laktoseintoleranz am Chromosom 2q21 LPH (Laktase Phlorizin Hydrolase); (modifiziert nach [56])

Zur Feststellung der genetischen Veranlagung für Laktoseintoleranz kann der LCT-Genotyp bestimmt werden. In diesem Fall geht die Enzymaktivität nicht plötzlich, sondern langsam verloren, so dass Kinder meist erst ab dem 5. Lebensjahr eine funktionelle Laktosemalabsorption zeigen. In den meisten Fällen geht aber die Laktaseaktivität nicht vollständig verloren und zeigt bei erneuter länger andauernder Laktoseexposition eine gewisse Induzierbarkeit der Enzymaktivität [66].

Der Laktase-Persistenz- bzw. Nicht-Persistenz Polymorphismus lässt sich mittels Polymerase-Kettenreaktion bereits vor dem 5. Lebensjahr nachweisen [67].

Die verschiedenen Arten der LCT- Polymorphismen werden in Tabelle 4 beschrieben.

**Tabelle 4: Klinische Bedeutung der verschiedenen LCT- 13910-
Polymorphismen in Deutschland**

| | |
|--------------|--|
| LCT-13910 TT | Keine genetische Laktoseintoleranz (ca.40% der Bevölkerung) |
| LCT-13910 TC | Hinweis auf genetische Laktoseintoleranz (ca. 45% der Bevölkerung) |
| LCT-13910 CC | Genetische Anlage für Laktoseintoleranz (ca. 15% der Bevölkerung) |

1.5.2.2 Sekundärer oder symptomatischer Laktasemangel

Diese Form des Laktasemangels entsteht immer dann, wenn die Oberfläche des Dünndarmepithels durch eine andere Krankheit, wie z. B. bei der Sprue geschädigt wird. Die Art der Schädigung ist dabei nicht ausschlaggebend. Durch Verminderung der Resorptionsfläche kommt es zu einer Einschränkung der Laktaseaktivität, da sich dieses Enzym in den Mikrovilli befindet [43].

1.5.2.3 Hereditärer kongenitaler Laktasemangel (kongenital lactase deficiency, CLD)

Der kongenitale Laktasemangel ist als eine autosomal rezessive Erbkrankheit anzusehen. Sie wurde in einer finnischen Population, die eigentlich laktosetolerant sein sollte, beschrieben. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch ein völliges Fehlen der Laktaseaktivität (Laktase Phlorizin-Hydrolase, LPH) im Dünndarm bei erhaltener Aktivität anderer Disaccharidasen. Die Dünndarmschleimhaut ist dabei histologisch unauffällig.

2. Fragestellungen

In der vorliegenden Studie soll der Zusammenhang zwischen Laktoseintoleranz und chronisch entzündlicher Darmerkrankung untersucht werden. Insbesondere sollen im Rahmen der Untersuchung folgende Fragen beantwortet werden:

- Mit welcher Häufigkeit findet sich eine Laktoseintoleranz im Gesamtkollektiv von 243 Patienten?
- Gibt es einen Altersunterschied bezüglich der Manifestation des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa?
- Besteht eine unterschiedliche Häufigkeit der Laktosemalabsorption bei Männern und Frauen?
- Besteht eine unterschiedliche Häufigkeit einer Laktoseintoleranz bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Vergleich zur normalen geographischen Verteilung?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Erkrankungslokalisation und dem Vorkommen der Laktoseintoleranz?
- Sollte die Diagnostik der Laktoseintoleranz (durch den Laktoseintoleranztest oder seit neuem auch Möglichkeit des genetischen Nachweises) zur Routineuntersuchung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gehören?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde retrospektiv an 243 Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, die in dem Zeitraum von 1984 bis 2000 in der gastroenterologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum stationär oder ambulant behandelt wurden durchgeführt.

Die Daten der Patienten wurden dabei retrospektiv erfasst. Der Morbus Crohn bzw. die Colitis ulcerosa wurden radiologisch, endoskopisch und histologisch gesichert.

Zur Diagnose der Laktoseintoleranz wurden der H₂-Exhalationstest, der Blutzuckeranstieg während des Testes und die klinische Symptomatik herangezogen.

Neben der krankheitsbezogenen Stratifizierung erfolgte eine Einteilung der untersuchten Patienten nach der ethnischen Zugehörigkeit.

3.2 Diagnose der Laktoseintoleranz

3.2.1 Allgemeine Beschreibung

Zur Diagnostik der Laktosemalabsorption stehen neben der direkten Enzymaktivitätsbestimmung aus biotisch gewonnenem Dünndarmmaterial, der Laktoseintoleranztest mit der Bestimmung der Glukose im kapillären Blut und der H₂-Atemtest als nicht invasive Alternativen zur Verfügung.

Nach Gabe von 50g Laktose passiert Laktose bei Vorliegen einer Laktosemalabsorption bzw. Laktoseintoleranz den Dünndarm, gelangt in den Dickdarm und wird hier von den vorhandenen Mikroorganismen fermentiert. Dabei wird H₂- Gas freigesetzt, welches ins Blut gelangt und über die Lungen ausgeatmet wird. In bestimmten Zeitabständen wird in der endexpiratorischen Atemluft die H₂-Konzentration bestimmt. Bei Vorliegen eines Laktasemangels zeigt sich ein Anstieg des Wasserstoffes auf über 20 ppm.

3.2.2 Durchführung

3.2.2.1 Blutglukosebestimmung

Die Bestimmung des Blutglukoseanstieges im kapillären Blut gegenüber dem Nüchternwert im Abstand von 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten ist Parameter des Laktosetoleranztestes. Bei Spaltung der Laktose entsteht Glucose, die resorbiert wird und zu einem Anstieg des Blutzuckers führt. Die Bewertung des Glucoseanstiegs im Vergleich zum Nüchternwert erfolgt auf folgende Art:

Ein Blutglucoseanstieg > 20 mg/dl wird als normal (negativ),
ein Blutglucoseanstieg < 20 mg/dl wird als pathologisch (positiv)
bewertet.

3.2.2.2 Der Atem-Wasserstoff-Test

Voraussetzung für die Durchführung des Testes ist ein 16-stündiges Rauchverbot. Dem nüchternen Patienten werden 50g Laktose gelöst in 300 ml Wasser verabreicht. Vor Einnahme der Testsubstanz wird ein Nüchtern-H₂-Wert sowie im Abstand von 30, 60, 90 und 120 Minuten die H₂-Exhalation in der Atemluft bestimmt. Dabei werden 20 ml der endexpiratorischen Exhalationsluft mit Hilfe einer Plastikspritze aufgefangen und mittels einer für Wasserstoff hochsensitiven elektrochemischen Messzelle (Simotron, GMI Exhaled H₂ Monitor) der Wasserstoffgehalt gemessen. Die Wasserstoffkonzentration wird dabei in parts per million (ppm) angegeben. Verglichen mit der Polymerase-Ketten-Reaktion zur Diagnostik eines Laktasemangels hat der Laktosetoleranztest eine gute Sensitivität und der H₂-Atemtest eine sehr gute Spezifität [88].

Bei Vorliegen eines Laktasemangels oder einer Laktosemalabsorption passiert Laktose den Dünndarm, gelangt in den Dickdarm und wird hier von den vorhandenen Mikroorganismen fermentiert. Dabei wird H₂-Gas freigesetzt, welches ins Blut gelangt und über die Lungen ausgeatmet wird. In der endexpiratorischen Luft zeigt sich ein Wasserstoffanstieg über 20 ppm. Der Blutglucosespiegel steigt

dabei wegen fehlender Spaltung und Resorption der Laktose nicht über eine Differenz von 20 mg/dl.

Die klinische Relevanz der Laktoseintoleranz wird weiterhin durch die Symptome wie Blähungen, Völlegefühl, Schmerzen meist im rechten und linken Oberbauch, Übelkeit und Diarrhoen am Untersuchungstag verdeutlicht.

Bei Patienten, die eine antibiotische Therapie erhielten wurde der Test, aufgrund der veränderten Darmflora und der damit veränderten H₂-Produktion oder der H₂-Konsumierung, nicht durchgeführt [45, 47]. Von der Studie ausgeschlossen wurden außerdem Diabetiker, deren Blutglucosespiegel während des Laktoseintoleranztestes unabhängig von der Laktoseaufnahme variieren kann [46, 48]. Chronischer Alkoholabusus war wegen der dabei auftretenden erniedrigten Enzymaktivität ebenfalls ein Ausschlusskriterium [63, 89]. Ursache für zu hohe H₂ Nüchternwerte (> 10 ppm) am Morgen, können eine kohlenhydratreiche und ballaststoffreiche Mahlzeit am Vorabend sein. Dies sind insbesondere Bohnen und Vollkorngetreide.

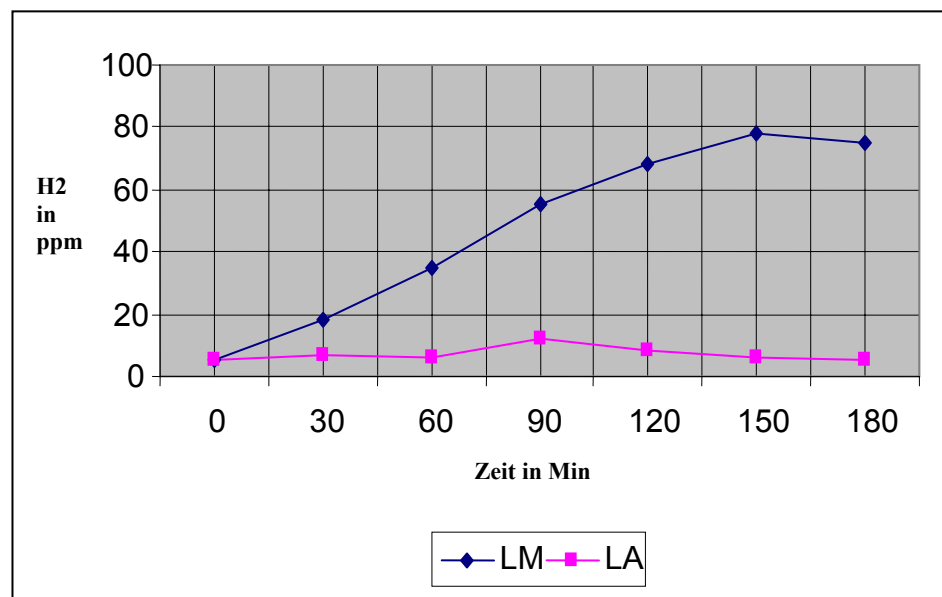


Abbildung 2: H₂-Anstieg bei Laktoseabsorbern (LA) und Laktosemalabsorbern (LM)

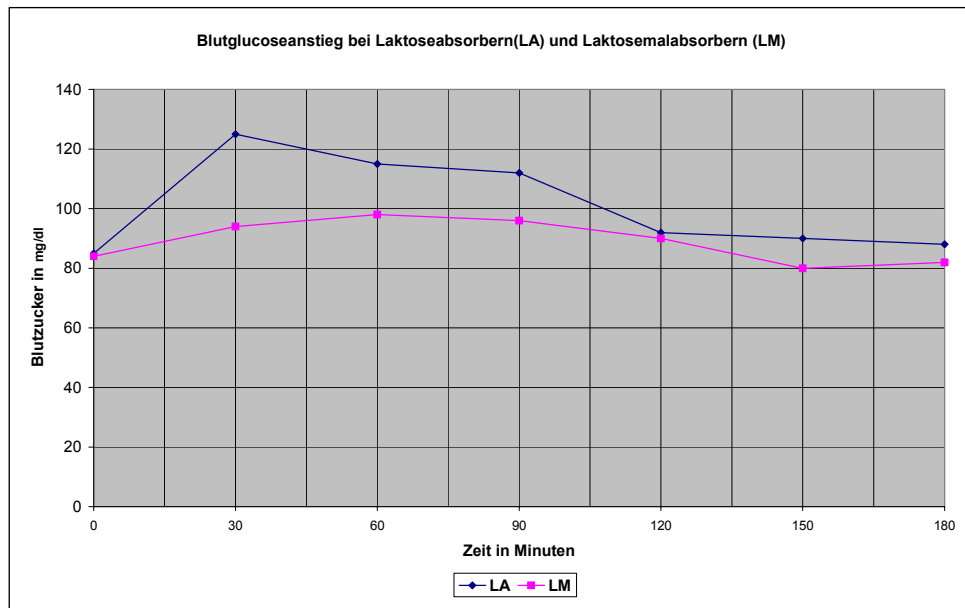


Abbildung 3: Blutglucoseanstieg bei Laktoseabsorbern und Laktosemalabsorbern

3.3 Lokalisationseinteilung bei Patienten mit Morbus Crohn

Hinsichtlich einer möglichen Resorptionsstörung wurde bei Patienten mit einem Morbus Crohn zwischen den folgenden Befallslokalisationen unterschieden:

1. oberer GIT
2. Ileum
3. Ileum und Colon
4. Colon

3.4 Statistik

Für die Berechnung wurde bei quantitativen Daten der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben verwandt. Für kategorische Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Als Signifikanzniveau wurde ein Alpha von 0,05 gewählt ($p < 0,05$ galt als signifikant).

4. Ergebnisse

4.1 Geschlechts- und diagnosespezifische Verteilungen

4.1.1 Unterteilung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Bei den in dieser Studie erfassten 243 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung konnten 161 Patienten mit einem Morbus Crohn und 82 Patienten mit einer Colitis ulcerosa unterschieden werden. Das entspricht einer Verteilung von 67% zu 33% (Abb. 4).

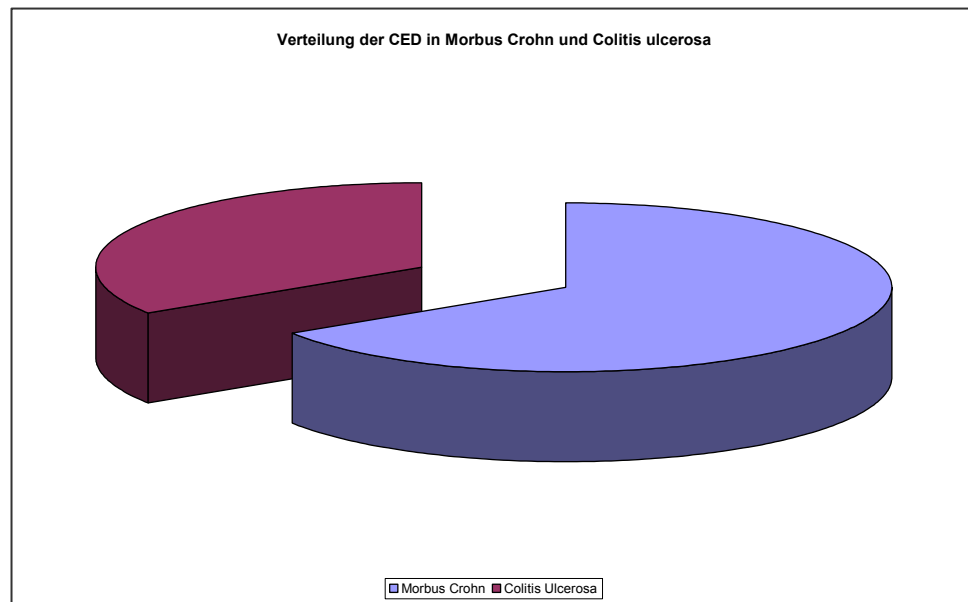


Abbildung 4: Verteilung der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (n=243) in Morbus Crohn (n=161) und Colitis ulcerosa (n=82)

Die geschlechtliche Verteilung für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wird aus Tabelle 3 und Abbildung 4 ersichtlich. Im Bochumer Raum zeigte sich somit ein Verhältnis von weiblich zu männlich 1:1,05 für chronisch entzündliche Darmerkrankungen insgesamt, 1:0,87 für Morbus Crohn und 1:1,5 für Colitis ulcerosa. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied in der geschlechtlichen Verteilung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten.

Das Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug bei allen Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung 36 Jahre (Altersspannweite 13-73 Jahre), bei Morbus Crohn 34 Jahre (Altersspannweite 13-65 Jahre) und bei Colitis ulcerosa 40 Jahre (Altersspannweite 19-73 Jahre).

Patienten mit einer Colitis ulcerosa waren signifikant älter als Patienten mit einem Morbus Crohn ($p=0,001$). Die Schwankungsbreite im Durchschnittsalter lag zwischen 3,1 und 9,9 Jahren.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn zeigte in den beiden Erkrankungsgruppen ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$). Das Manifestationsalter betrug bei Morbus Crohn Patienten im Durchschnitt 27,7 Jahre ($\pm 11,14$) und 34,9 Jahre ($\pm 14,6$) bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung und Alter bei allen Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Unterteilung in Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

| | ♀ | ♂ | Alter zum Untersuchungszeitpunkt | Schwankungsbreite | Manifestationsalter |
|----------------|--------------|--------------|----------------------------------|-------------------|---------------------|
| CED (n=244) | 119 (49%) | 124 (51%) | 35,7 ± 13,3 | 13-73 | 30,1±14,6 |
| MC (n=161) | 86 (53%) | 75 (47%) | 33,5 ± 12,3 | 13-65 | 27,7±11,1 |
| CU (n=83) | 33 (40%) | 49 (60%) | 39,8 ± 13,3 | 19-73 | 34,9±14,6 |

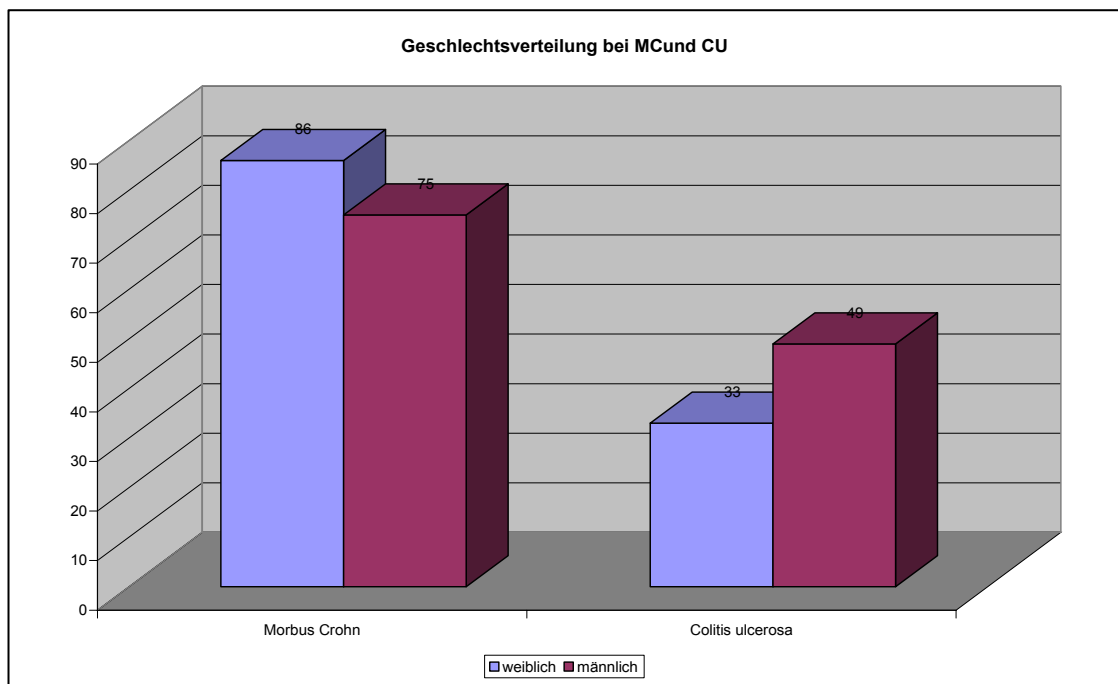


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

4.1.2 Lokalisationsverteilung der Morbus Crohn Patienten

Bei 155 der in dieser Studie erfassten Morbus Crohn Patienten konnte das in Abbildung 7 und 8 sowie in Tabelle 5 dargestellte Befallsmuster ermittelt werden. 36 Patienten (23,2%) hatten einen Ileumbefall, 58 Patienten einen Colon+Ileumbefall (37,4%) und 61 Patienten (39,4%) einen isolierten partiellen beziehungsweise totalen Befall des Colons (Abb. 7).

Bei insgesamt 94 Patienten mit einer Morbus Crohn Manifestation im Dünndarm oder im Dün- und Dickdarm zeigten 16 Patienten eine Laktosemalabsorption (17%). 7 der 61 Patienten mit einem isolierten partiellen bzw. totalen Befall des Colons wiesen eine Laktosemalabsorption (11%) auf (Abb. 6, Tab. 5).

Ein Unterschied in der Prävalenz der Laktosemalabsorption lies sich zwischen den Laktosemalabsorbieren mit Dünndarm oder Dün- und Dickdarmbefall nicht nachweisen ($p = 0,343$).

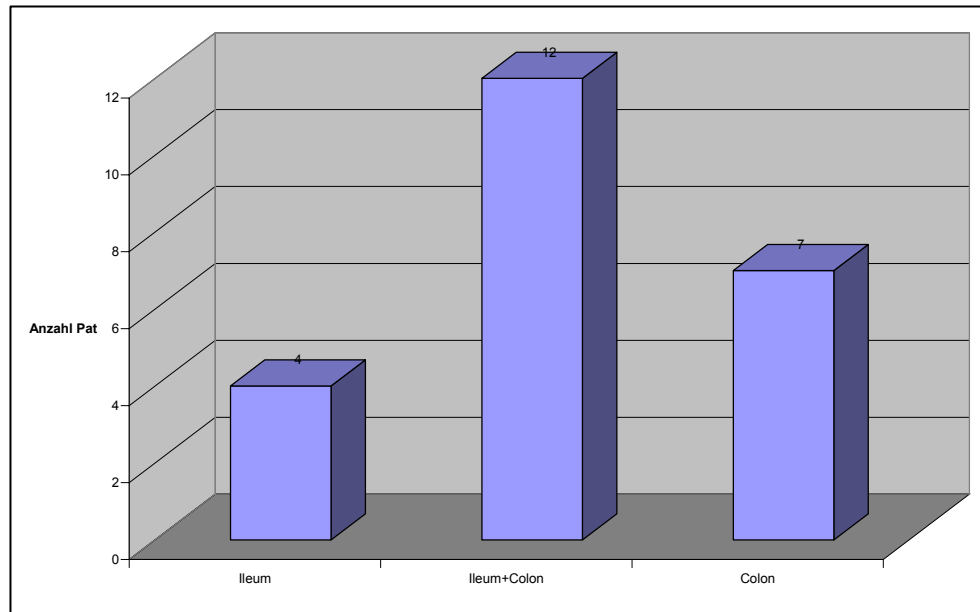


Abbildung 6: Lokalisationsverteilung bei Morbus Crohn Patienten mit Laktoseintoleranz (n=23)

Tabelle 6: Prävalenz der Laktosemalabsorption in Abhängigkeit von der Erkrankungslokalisierung bei Morbus Crohn

| | Ileitis (n=36) | Ileocolitis (n=58) | Ileitis oder Ileocolitis (n=94) | Colitis (n=61) |
|--------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Laktoseabsorber | 32 | 46 | 78 | 54 |
| Laktosemalabsorber | 4 | 12 | 16 | 7 |
| Prävalenz | 11% | 21% | 17% | 11% |

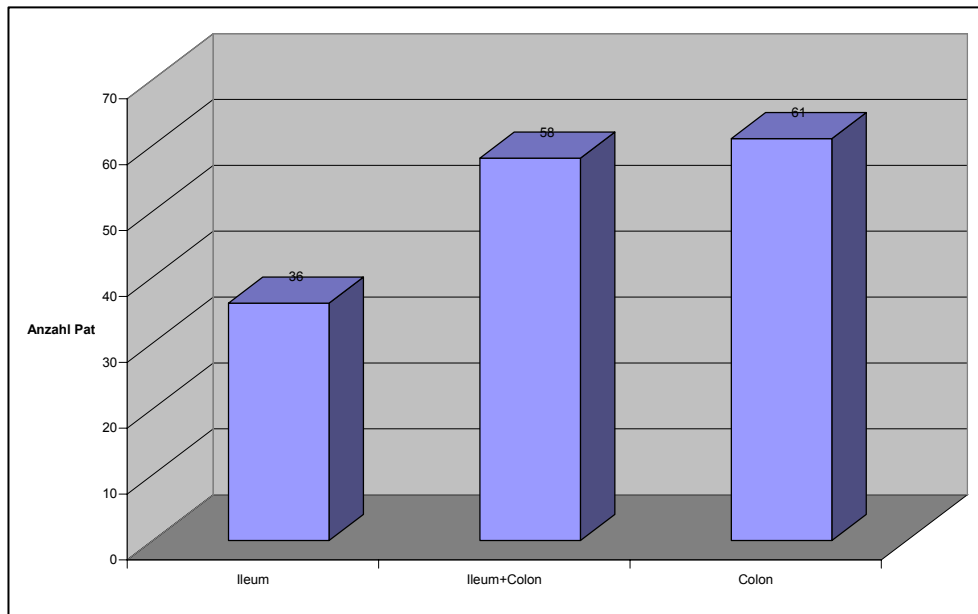


Abbildung 7: Lokalisationsverteilung bei Morbus Crohn (n=155)

Tabelle 7: Befallsmuster bei Patienten mit einem Morbus Crohn (n=155) und ihre prozentuale Verteilung

| Lokalisation | Häufigkeit | Prozent |
|-------------------|------------|---------|
| Mund | 2 | 1,3 % |
| Oesophagus | 0 | 0 % |
| Magen | 3 | 1,3 % |
| Duodenum | 3 | 1,9 % |
| Jejunum | 2 | 1,3 % |
| Ileum | 90 | 58,1 % |
| Colon ascendens | 95 | 61,3 % |
| Colon transversum | 67 | 43,2 % |
| Colon descendens | 67 | 43,2 % |
| Colon sigmoideum | 72 | 46,5 % |
| Rektum | 48 | 31 % |

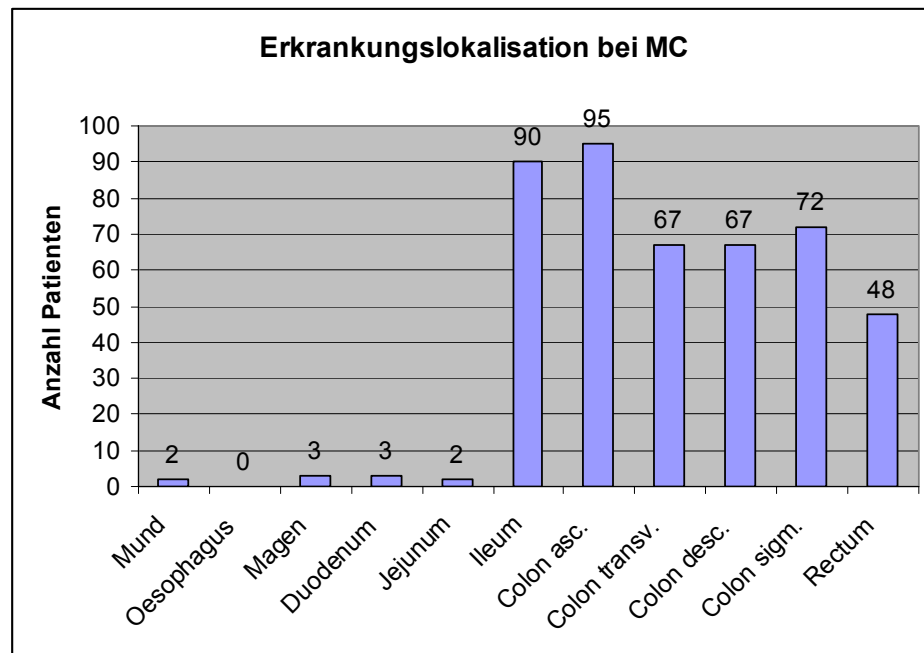


Abbildung 8: Erkrankungslokalisation bei Morbus Crohn

4.1.3 Häufigkeit der Laktosemalabsorption bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

23 von 161 Morbus Crohn Patienten (14,3%) zeigten nach Gabe von 50 g Laktose eine Laktosemalabsorption (Abb. 9). Frauen waren dabei häufiger als Männer von der Laktoseintoleranz betroffen (Tab. 7).

21 von den 23 Patienten waren mitteleuropäischer Abstammung (überwiegend deutsche Patienten). Eine Patientin stammt aus dem nahen Osten (Türkei), ein Patient aus Nordeuropa.

In der Colitis ulcerosa Gruppe zeigten 7 von 82 Patienten (9%) eine Laktoseintoleranz (Abb. 10). Dabei stammen 5 Patienten aus dem mitteleuropäischen Raum, ein Patient aus Griechenland und ein Patient aus der Türkei. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Laktoseintoleranz ließ sich in den beiden Gruppen nicht zeigen ($p=0,198$).

Von den insgesamt 7 Patienten mit Laktoseintoleranz waren sechs männlich (86%) und eine weiblich (14%).

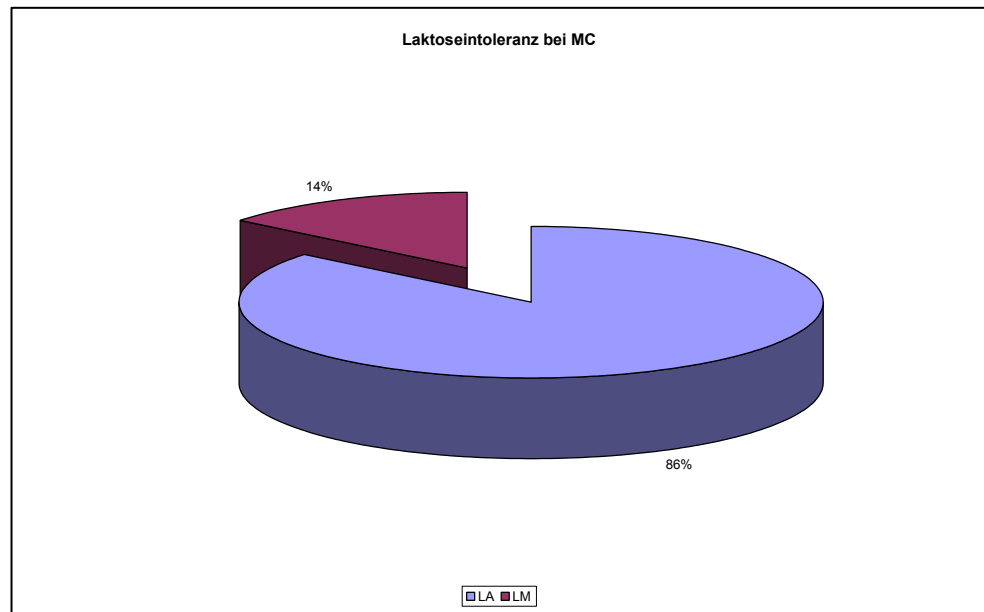


Abbildung 9: Laktoseintoleranz (n=23) bei Morbus Crohn Patienten (n=161)

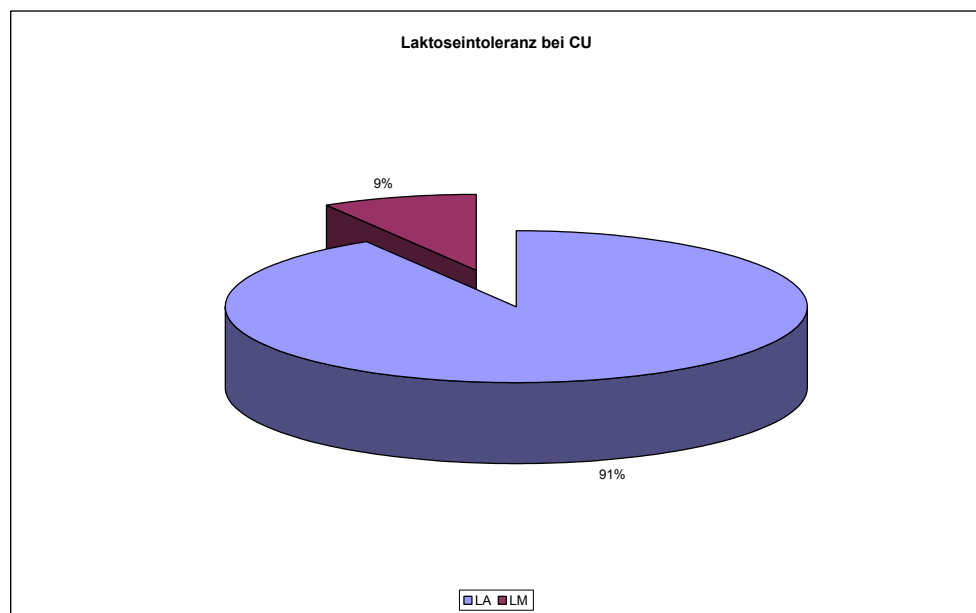


Abbildung 10: Laktoseintoleranz (n=7) bei Colitis ulcerosa (n=82)

Tabelle 8: Geschlechtsverteilung bei den Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Laktoseintoleranz ($p = 0,050$)

| | Frauen | Männer | Summe |
|-------------------------|----------|----------|-------|
| Morbus Crohn | 13 (57%) | 10 (43%) | 23 |
| Colitis ulcerosa | 1 (14%) | 6 (86%) | 7 |

In Tabelle 8 wird die Häufigkeit der Laktoseintoleranz bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Abhängigkeit von dem Herkunftsland dargestellt. 26 (11,4 %) von 228 mitteleuropäischen Patienten und 4 (26,7%) von 15 nicht-mitteleuropäischen Patienten sind Laktosemalabsorber. Deskriptiv zeigt sich dabei, dass die Prävalenz der Laktoseintoleranz bei den untersuchten nicht-mitteleuropäischen Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mehr als doppelt so hoch ist, wie für Mitteleuropäer ($p=0,094$). Dies entspricht der allgemein erhöhten Prävalenz der Laktoseintoleranz in südlichen Ländern.

Tabelle 9: Laktoseintoleranz bei mitteleuropäischen und nicht-mitteleuropäischen Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung

| | Laktosemalabsorber | Laktoseabsorber | Summe |
|--------------------|--------------------|-----------------|-------|
| Mitteleuropa | 26 (11,4%) | 202 (88,6%) | 228 |
| Nicht-Mitteleuropa | 4 (26,7%) | 11 (73,3%) | 15 |
| Summe | 30 | 213 | 243 |

4.1.4 Laktoseintoleranz bei Mitteleuropäern

Werden allein die Patienten aus dem mitteleuropäischen Raum mit einem geringeren ethnischen Risiko betrachtet (Tab. 9), zeigt sich bei 21 von 159 Patienten mit einem Morbus Crohn eine Laktosemalabsorption (entsprechend 13,2%). Demgegenüber zeigt sich eine Laktosemalassimilation bei 5 von 80 Colitis ulcerosa Patienten (entsprechend 6,3%). Rein deskriptiv betrachtet ist die Prävalenz der Laktosemalabsorption bei Colitis ulcerosa halb so hoch wie bei Morbus Crohn. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt jedoch nicht vor ($p=0,103$).

Tabelle 10: Laktoseintoleranz bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Abhängigkeit vom Herkunftsland

| | Laktosemalabsorber | Laktoseabsorber | Summe |
|------------------|--------------------|-----------------|-------|
| Morbus Crohn | 21 (13,2%) | 138 (86,8%) | 159 |
| Colitis ulcerosa | 5 (6,3%) | 75 (93,7%) | 80 |
| Summe | 26 | 213 | 239 |

In Abbildung 11 wird die Herkunft der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und einer Laktoseintoleranz (n=30) eingeteilt in Mitteleuropa, Nahost, Osteuropa, Südeuropa und Nordeuropa dargestellt. Dabei stammen 26 Patienten aus dem mitteleuropäischen Raum, zwei Patienten aus dem Nahen Osten, ein Patient aus Südeuropa und ein Patient aus dem nordeuropäischen Raum.

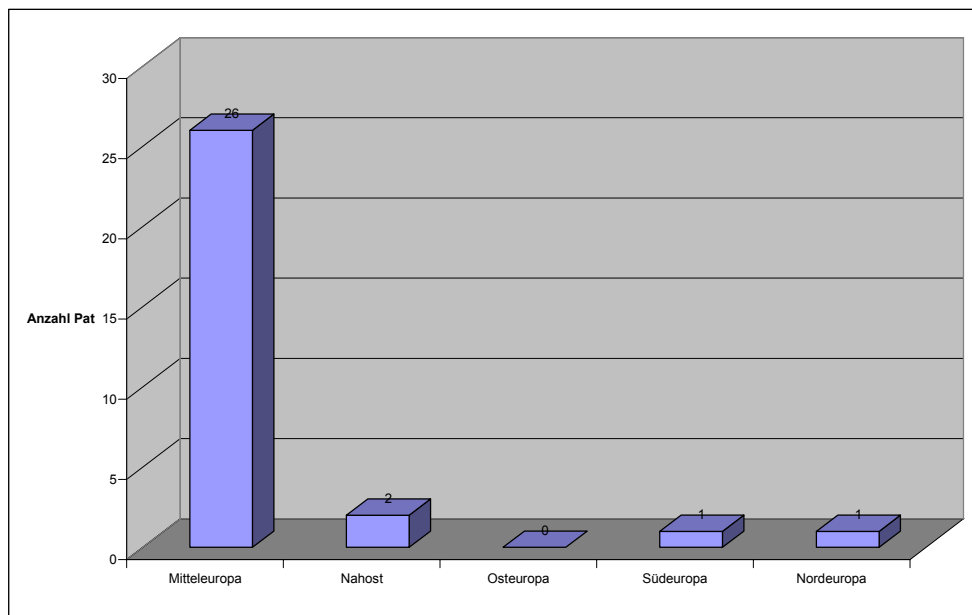


Abbildung 11: Herkunft der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Laktoseintoleranz (n=30)

4.2 Laktosetoleranztest

4.2.1 Blutglucosekonzentration

Nach Gabe von Laktose kam es bei Morbus Crohn Patienten zu einem Blutglucoseanstieg von durchschnittlich 76,5 mg/dl auf maximal 109,8 mg/dl. Bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa zeigte sich ein Anstieg von 79,3 mg/dl auf 118,9 mg/dl. Auffällig ist hier der signifikant höhere Maximalwert ($p=0,015$) bei den Colitis ulcerosa Patienten (Abb. 12).

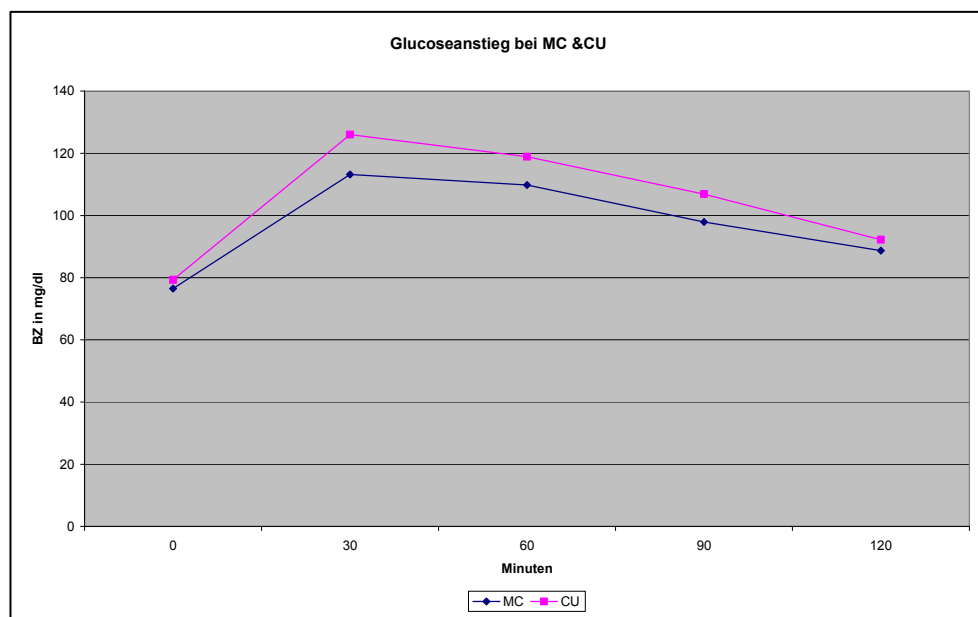


Abbildung 12: Glucoseanstieg bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Gabe von Laktase

4.2.2 H₂- Exhalation

Im Gesamtkollektiv ließ sich bei 30 (12,3%) Patienten ein pathologischer H₂-Atemtest diagnostizieren. Dieses Ergebnis entspricht der erwarteten Häufigkeit der Laktoseintoleranz in Nordrhein-Westfalen [21].

Die H₂ Exhalation stieg im Gesamtkollektiv von $1,7 \pm 0$ ppm auf maximal $9,4 \pm 18$ ppm, bei den Patienten mit einem Morbus Crohn von $2,1 \pm 4,4$ ppm auf $10,2 \pm 3,8$ ppm und bei Colitis ulcerosa Patienten von $0,9 \pm 4,5$ ppm auf $7,9 \pm 3,9$ ppm.

4.2.3 Blutzucker- und H₂-Atemwertanstieg bei Patienten mit Laktoseintoleranz

Bei 25 von 30 Patienten konnte die Laktoseintoleranz anhand des H₂ Atemtestes richtig diagnostiziert werden. Der H₂ -Exhalationsanstieg betrug im Mittel $44,6 \pm 26,7$ ppm. Dabei zeigte sich bei fünf Patienten trotz Ausbleibens eines signifikanten Blutglucoseanstiegs auch kein signifikanter H₂-Anstieg. Diese Patienten sind als Non-H₂-Producer einzustufen. In diesen Fällen versagte dieses Testprinzip.

Ursache kann hier die Besiedlung des Darmes mit Methan produzierenden Bakterien sein. Diese Bakterien haben die Eigenschaft, den von anderen Bakterien gebildeten Wasserstoff zu verbrauchen, so dass der Wasserstoff gar nicht oder nur in geringen Mengen über die Lungen abgeatmet werden kann. Eine Laktoseintoleranz kann in solchen Fällen verschleiert werden [43].

Durch die Auswertung der Blutzuckerprofile nach Laktosegabe konnten bei einem geforderten Blutzuckeranstieg >20 mg/dl, 28 von 30 Patienten als Laktosemalabsorber erkannt werden. Der mittlere Blutzuckeranstieg bei Patienten mit einer Laktoseintoleranz betrug $13,6 \pm 3,15$ mg/dl (Tab. 7). Bei zwei Patienten zeigte sich trotz signifikantem Anstieg der Blutglukose ein pathologischer H₂-Test. Insgesamt zeigte sich bei den laktoseintoleranten Patienten zwischen dem H₂-Anstieg und dem Blutzucker eine negative Korrelation.

Tabelle 11: H2 und Blutzuckeranstieg nach Laktosegabe

| Patient | H2-Anstieg (ppm) | Blutzuckeranstieg (mg/dl) |
|-----------------|---------------------|------------------------------|
| Pat 1 | 65 | 18 |
| Pat 2 | 38 | 13 |
| Pat 3 | 28 | 14 |
| Pat 4 | 46 | 10 |
| Pat 5 | 43 | 7 |
| Pat 6 | Non-H2-Producer | 20 |
| Pat 7 | 38 | 17 |
| Pat 8 | 108 | 19 |
| Pat 9 | 34 | 14 |
| Pat 10 | 58 | 13 |
| Pat 11 | 96 | 27* |
| Pat 12 | 40 | 11 |
| Pat 13 | 32 | 7 |
| Pat 14 | 22 | 7 |
| Pat 15 | 55 | 17 |
| Pat 16 | 26 | 27* |
| Pat 17 | 45 | 12 |
| Pat 18 | 76 | 10 |
| Pat 19 | Non- H2-Producer | 13 |
| Pat 20 | 88 | 20 |
| Pat 21 | Non-H2-Producer | 18 |
| Pat 22 | 21 | 17 |
| Pat 23 | 58 | 17 |
| Pat 24 | Non-H2-Producer | 16 |
| Pat 25 | 32 | 12 |
| Pat 26 | 72 | 16 |
| Pat 27 | Non-H2-Producer | 11 |
| Pat 28 | 60 | 15 |
| Pat 29 | 30 | 11 |
| Pat 30 | 52 | 12 |
| Mittelwert ± SD | 44,6 ± 26,7 | 13,6 ± 3,15 |

* Testergebnisse falsch negativ

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie

5.1.1 Epidemiologie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Die Inzidenz für Morbus Crohn wird in der Literatur zwischen 2-6/100000 ohne Bevorzugung eines Geschlechtes beschrieben. Der Altersgipfel liegt bei Morbus Crohn zwischen 15-35 Jahren. In Bezug auf die Lokalisationsverteilung wird eine Ileitis mit etwa 30%, ein Ileum- und Colonbefall mit 50% und ein isolierter Colonbefall mit 20% beschrieben. Ein Befall des oberen Gastrointestinaltraktes kommt vergleichsweise sehr selten vor.

Die Inzidenz für Colitis ulcerosa liegt zwischen 3-15/100000, und blieb zum Beispiel in Dänemark über einen untersuchten Zeitraum von 30 Jahren konstant [30, 41]. Das bevorzugte Manifestationsalter erstreckt sich hier zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Auch hier ist keine Geschlechtsbevorzugung beschrieben.

Die globale Verteilung für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind gleich. Häufigkeit des Auftretens ist in Nordamerika, Großbritannien und Skandinavien höher als in Südeuropa, Asien und Afrika [33, 51, 83, 84].

Bezüglich der Lokalisationsverteilung, dem Manifestationsalter und der Geschlechtsverteilung war das von uns untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ (Tab. 5, 6 und 7, Abb. 5 und 6, 4.1.1, 4.1.2)

5.1.2 Epidemiologie der Laktoseintoleranz

Die Prävalenz des primären Laktasemangels zeigt eine starke Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit und dem Wohnort. Charakteristisch ist eine geographische Verteilung mit einem Nord-Süd-Gefälle. In nordischen Ländern wie Skandinavien liegt die Prävalenz bei 3-8%, in Deutschland bei 13-14% und in Österreich bei 20%. Bereits in Deutschland gibt es einen Nord/Süd-Gradienten von 5-20% und einen West-Ost-Gradienten von 10-20%. Im Mittelmeerraum steigt die Prävalenz auf 70%.

Durch den steigenden Anteil an Zuwanderern aus dem Mittelmeerraum nimmt die Anzahl der Laktosedefizienten in Mitteleuropa ständig zu, so dass heutzutage mit Prävalenz von ca. 25% zu rechnen ist [59]. In Nordrhein-Westfalen wird eine Häufigkeit von 10-15% erwartet [42].

5.2. Laktosemalabsorption bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Die häufigste Ursache für eine Laktosemalabsorption ist die normale entwicklungsbedingte Abnahme der Laktaseaktivität (primary lactase nonpersistence). Daneben wird der sekundäre Laktasemangel durch eine zeitweilig verminderte Laktaseaktivität aufgrund negativer Beeinträchtigung der intestinalen Mucosa wie bei vielen gastrointestinalen Erkrankungen, chemischen Substanzen oder Röntgenbestrahlung bestimmt [58, 79]. Daher sollte die Kontroverse, ob eine höhere Prävalenz der Laktosemalabsorption bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa besteht, ethnische bzw. geographische Differenzen, Lokalisation der Erkrankung sowie Darmresektionen berücksichtigen [53, 54, 62, 65, 92]. Prävalenzen für die Laktosemalabsorption bei Colitis ulcerosa wurden bisher von 9% bis 49% beschrieben. Diese sehr diskrepanten Häufigkeiten sind sicherlich durch das Nicht-Berücksichtigen der ethnischen Herkunft und der damit verbundenen unterschiedlichen Prävalenz des primären genetisch bedingten Laktasemangels erklärbar.

Systematische Untersuchungen zum Zusammenhang der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Laktosemalabsorption unter Berücksichtigung der ethnischen Herkunft fehlen bisher in Deutschland.

Nach Auswertung des H₂-Atemtestes sowie der Glucosebestimmung im Blut zur Erfassung einer Laktosemalabsorption, kann die Hypothese, dass in einer homogenen mitteleuropäischen Population mit einer mäßigen Prävalenz des adulten Laktasemangels, die Häufigkeit der Laktosemalabsorption bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten im Vergleich zum Erwartungswert erhöht bzw. erniedrigt ist nicht eindeutig beurteilt werden.

In unserer Studie zeigte sich bei 23 von 161 Morbus Crohn Patienten eine Laktosemalabsorption (14,3%). Dabei stammen 21 der 23 Patienten aus dem mitteleuropäischen Raum, eine Patientin aus dem nahen Osten (Türkei) und ein Patient aus Nordeuropa. Werden allein die mitteleuropäischen Patienten betrachtet, ergibt sich eine Häufigkeit von 13,2%.

In der Colitis ulcerosa Gruppe waren 7 von 82 Patienten von einer Laktosemalabsorption betroffen (9%). 5 Patienten stammen aus dem mitteleuropäischen Raum und jeweils ein Patient aus der Türkei und Griechenland. Auch hier zeigt sich bei alleiniger Betrachtung der mitteleuropäischen Patienten eine niedrigere Prävalenz der Laktosemalassimilation von 6,3%. Werden die beiden Patientengruppen aus dem mitteleuropäischen Raum mit einem geringeren ethnischen Risiko für Laktosemalabsorption verglichen, zeigt sich deskriptiv eine Laktosemalabsorption bei Morbus Crohn mehr als doppelt so häufig als bei Colitis ulcerosa. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,103$).

Folglich entsprach die Häufigkeit der Laktosemalabsorption bei den Morbus Crohn Patienten dem epidemiologischen Erwartungswert für Nordrhein-Westfalen. Auch bei alleiniger Betrachtung der mitteleuropäischen Patienten war die Häufigkeit im Bereich des Erwartungswertes in der normalen Bevölkerung. Demgegenüber lag die Prävalenz der Laktosemalabsorption bei den mitteleuropäischen Colitis ulcerosa Patienten wesentlich unter dem Erwartungswert. Die Prävalenz der Laktosemalabsorption bei allen untersuchten Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lag bei 12,3% und liegt damit im Bereich des Erwartungswertes. Die Häufigkeit der Laktosemalabsorption bei Morbus Crohn (14,3%) in unserem Patientenkollektiv ist annähernd deckungsgleich mit der Prävalenz des primären adulten Laktasemangels in unserer Region (14,5%). Dieses Ergebnis entspricht der 1993 in Frankfurt und 1990 in Glasgow durchgeführten Studie [18, 52, 62].

Ginard et al. untersuchten 2003 in Spanien die Prävalenz der Laktosemalabsorption bei Colitis ulcerosa und konnten keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufzeigen. Angaben zur ethnischen Herkunft der Patienten werden jedoch nicht gemacht [24].

Kirschner et al. untersuchten 1981 70 Erwachsene und Kinder und konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied aufzeigen. Bei Differenzierung der Laktosemalabsorber nach ihrer ethnischen Herkunft konnten jedoch innerhalb der Colitis ulcerosa Gruppe deutliche Unterschiede in der Prävalenz der Laktosemalabsorption festgestellt werden [37].

Pfefferkorn et al. konnten ebenfalls in einer Studie von 2002 in Indiana/USA keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz der Laktosemalassimilation bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn darstellen [64]. Es zeigt sich hier eine höhere Häufigkeit der Laktosemalabsorption für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (insbesondere für Morbus Crohn) jedoch ohne statistische Signifikanz. Auffällig in dieser Studie ist weiterhin, dass kein Unterschied in der ethnischen Herkunft gemacht wird sondern lediglich zwischen Schwarzen und Weißen unterschieden wird.

In einer neueren Studie von Buning et al. vom Jahre 2003 wurde die Häufigkeit der Laktosemalassimilation bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durch den Gentest bestimmt. Es zeigte sich hier eine höhere Inzidenz der Laktosemalabsorption in der Kontrollgruppe (21,4%) abweichend vom Erwartungswert von 15%, welches als ein Hinweis für eine höhere Sensitivität des Gentestes gedeutet wurde [5]. Werden jedoch die Inzidenzen der Laktosemalabsorption bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verglichen, zeigen sich keine Unterschiede.

In Tabelle 8 werden bisherige Untersuchungen zur Prävalenz der Laktosemalabsorption bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zusammengefasst. Ein Grund für die recht kontroversen Ergebnisse ist sicherlich das Nichtberücksichtigen der ethnischen Herkunft der Patienten.

Tabelle 12: Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten

| Autor | Jahr | Ort | Morbus Crohn | | Colitis ulcerosa | | Kontrolle | | Kommentar |
|-----------------------------------|------|-------------|--------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------|--|--|
| | | | Anzahl Pat | Laktose-malabsorber | Anzahl Pat | Laktose-malabsorber | Anzahl Pat | Laktose malabsorber | |
| Banos et al. [1] | 2004 | Spanien | 18 | | 24 | | 25 | 5 (20%) | Keine Angabe zur Herkunft der Patienten. Keine Differenzierung in MC und Cu. 16,6% der Patienten mit CED sind Laktoseintolerant. |
| Ginard et al. [24] | 2003 | Spanien | | | 52 | 13 (25%) | 34 | 11 (32%) | Herkunft nicht berücksichtigt, keine Signifikanz. |
| Buning et al. [5] | 2003 | Berlin/D | 166 | 21,7% (C/C) 22,3% (G/G) | 63 | 20,3% (C/C) 20,3% (G/G) | 120 (MC) | 21,7% (C/C) 20,8% (G/G) 21,4% (C/C) 21,4% (G/G) | Auf Gentest basierend, keine Angaben zur Herkunft Der Genotyp des adulten Laktasemangels ist nicht mit der Anfälligkeit für MC oder Cu assoziiert |
| Pfefferkorn et al. [64] | 2002 | Indiana/USA | 79 | 29 (36,7%) | 33 | 16 (48,5%) | 112 | 34(30%) | Herkunft nicht berücksichtigt. Die Prävalenz der LI bei CED ist erhöht, keine Signifikanz |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|-------------|-----|----------------------------------|-----|---------|-----|--------|---|
| Von Tirpitz et al. [92] | 2002 | Ulm/D | 49 | 46,9% 83,3% bei aktivem Crohn | 139 | 13,3% | 24 | 16,6% | Keine Angabe zur Herkunft der Pat, Duodenalbiopsien bei allen Pat. Laktoseintoleranztest auch bei aktivem Crohn. Keine Abhängigkeit von der Erkrankungslokalisation. Laktasemenge des Duodenum abhängig von der Aktivität der Erkrankung. |
| Mishkin, B. et al. [53] | 1997 | Kanada | 121 | 40% | 139 | 13,3% | 158 | 29,2% | Bei Pat. mit geringem ethnischen Risiko ist die Prävalenz der LI bei MC signifikant erhöht, bei Cu erniedrigt. |
| Faber [18] | 1993 | Frankfurt/D | 93 | 18(19%) | 34 | 5(15%) | 53 | 8(15%) | Unter Berücksichtigung der Herkunft der Pat kein sign. Unterschied in der Prävalenz der Laktosemalabsorption bei Cu und MC. Keine Abhängigkeit der LM von der Krankheitsaktivität und der Lokalisation. |
| Hüppe et al. [36] | 1992 | Bochum/D | 124 | 21(16,9%) | 53 | 2(3,8%) | | | Herkunft der Patienten nicht berücksichtigt. LM bei Cu signifikant erniedrigt. Keine Abhängigkeit der Laktoseintoleranz von der Erkrankungsaktivität und Darmteilresektionen. Kein Unterschied in der oro-coekalen-Transitzeit für Laktose. |

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|------|-------------|----|---------|----|--------|----|---|
| Park et al. [62] | 1990 | Schottland | 62 | 2 | | | 13 | Keine Berücksichtigung der Herkunft der Pat. Die Prävalenz der Hypolaktasie ist bei MC nicht erhöht. |
| Pironi et al. [65] | 1988 | Italien | 37 | | | | 67 | Keine Berücksichtigung der Herkunft. Bei Pat mit MC erhöhte LM, bei darmresezierten Patienten zeigt sich die Malabsorption schon bei niedrigeren Dosen. |
| Kirschner et al. [37] | 1981 | Chicago/USA | 50 | 17(34%) | 20 | 3(15%) | 40 | Kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von LM bei MC und Cu. Ethnische Zugehörigkeit wurde berücksichtigt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe keine erhöhte Prävalenz der LM bei CED. |

5.2.1 Lokalisation

Wie in Abbildung 6 und Tabelle 5 dargestellt, zeigten 23 Patienten mit Morbus Crohn und einer Laktosemalabsorption 4 Patienten einen Ileumbefall, 12 Patienten einen zusätzlichen Befall des Colons und 7 Patienten, einen partiellen oder totalen Befall des Colons. Die Laktosemalabsorption scheint demnach keine Abhängigkeit von einer bestimmten Befallslokalisation zu haben.

5.2.2 Alter und Geschlecht

Bei den Patienten mit einem Morbus Crohn waren Frauen häufiger von einer Laktosemalabsorption betroffen. Demgegenüber zeigten in der Colitis ulcerosa Gruppe wesentlich mehr Männer als Frauen eine Laktosemalabsorption. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Hinsichtlich des Manifestationsalters zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den beiden Erkrankungsgruppen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ($p=0,001$). Patienten mit einer Colitis ulcerosa waren deutlich älter als Patienten mit einem Morbus Crohn (Tab. 5).

5.2.3 Blutglucosekonzentration

Bezüglich der Blutglucosekonzentration zeigten Patienten mit einer Colitis ulcerosa im Vergleich zu Morbus Crohn Patienten signifikant ($p=0,015$) höhere Werte (Abb. 12). Eine mögliche Ursache für die höheren Blutglucosekonzentrationen könnte das statistisch signifikant höhere Alter der Colitis ulcerosa Patienten sein.

5.3 Therapeutische Konsequenz

Nicht jeder Patient mit einer laborchemisch gesicherten Laktoseintoleranz muss eine klinische Symptomatik aufweisen. Neben der Laktosemenge, die meist in Form von Milch aufgenommen wird, sind die Nahrungsmitteltemperatur, die Magenentleerungsgeschwindigkeit und die intestinale Transitzeit für die Entwicklung von Symptomen bedeutsam. Laut Byers erhöht sich die Verträglichkeit der Milch, wenn sie zusammen mit einer Mahlzeit aufgenommen wird [6]. Zudem ist das Auftreten von Diarrhoen nicht beweisend für eine Laktosemalabsorption [27]. Die bei dem Laktosetoleranztest zugeführte Menge an 50g Laktose entspricht einem Liter Milch und ist damit als unphysiologisch hoch anzusehen [70]. Üblicherweise zeigen nach dieser Laktosemenge 2/3 aller symptomatischen Patienten Blähungen und 50 % entwickeln Diarrhoen [72]. Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass die nach Milchgenuss auftretende Flatulenz nicht durch den Laktoseanteil bedingt sein muss. Etwa 1/3 der Patienten mit einer Laktosemalabsorption sind beschwerdefrei [44].

Bei unklaren Abdominalbeschwerden sollten Patienten, deren Beschwerdesymptomatik in erster Linie durch eine Laktosemalabsorption aufgrund eines genetisch bedingten Laktasemangels zu erklären ist, abgegrenzt werden. Allein in den alten Bundesländern sind 6 Mio. Menschen von einer Laktoseintoleranz betroffen [67]. Da Patienten mit einer Laktosemalabsorption bewusst oder unbewusst milchzuckerhaltige Nahrungsmittel mit entsprechend niedriger Calcium- und Vitamin D-Zufuhr meiden, findet sich bei diesen Patienten häufig eine Osteoporose [60]. Auch bei Patienten mit einem Morbus Crohn ist die häufige Prävalenz der Osteoporose bekannt [1a, 82]. Vorsorglich sollte daher eine Ernährungsberatung mit Bestimmung der jeweiligen Toleranzgrenze erfolgen. Da es sich bei der Laktosemalabsorption bzw. Laktoseintoleranz nicht um einen absoluten, sondern um einen relativen Laktasemangel handelt, ist häufig eine Reduktion von laktosehaltigen Lebensmitteln ausreichend, eine völlige Eliminierung ist aus ernährungsphysiologischer Sicht nicht sinnvoll. Nach Renner und Abd El-Salam wird eine bestimmte individuell unterschiedliche Milchmenge toleriert [69]. Gegebenenfalls kann eine Aufteilung in kleine Portionen während des Tages erfolgen. Carrera et al. stellten fest, dass eine Menge von 250 ml Milch pro Tag aufgenommen werden kann, ohne Symptome hervorzurufen [7, 58]. Nach Zuccato

et al. wird die in Milch verabreichte Laktose besser toleriert, als Laktose in wässrigen Lösungen [98]. Bei gleicher Laktosemenge in Milch und in Wasser wird die doppelte Milchmenge toleriert bevor vergleichbare Symptome auftreten.

Untersuchungen an Patienten mit einer Laktosemalabsorption wiesen in einer Blind-Studie nach einmaliger Gabe von 5 g Laktose teilweise eine abdominale Symptomatik auf [80, 85]. Dabei sind 5 g Laktose in 100 ml Kuhmilch enthalten. Dagegen trat bei Gabe von 15 g Laktose bereits bei $\frac{3}{4}$ aller Patienten eine abdominale Symptomatik auf.

5.4 Diagnose der Laktoseintoleranz

Zur Diagnose der Laktosemalabsorption können verschiedene Tests herangezogen werden. Dabei wird der H₂-Atemtest mit Laktose allgemein als die sensitivste nicht invasive Methode angesehen [8, 13, 73]. Hermans et al. stellten fest, dass gastrointestinale Symptome nach Laktosezufuhr eine enge Korrelation mit der Menge der H₂-Exhalation [98]. Die Beziehung zwischen Anstieg der Blutglucosekonzentration und Symptomen nach Laktosegabe sind weniger evident. Somit hat der H₂ Atemtest bei der Diagnose der Laktosemalabsorption einen höheren Stellenwert als der Laktoseintoleranztest [31].

Seit 2002 gibt es einen genetischen Test zur Erfassung des Laktasemangels. Mit dem Nachweis des Genotyps an Position 13910 des LCT-Gens lassen sich die in Tabelle 4 Kapitel 1 beschriebenen Formen des Laktasemangels nachweisen. Nach einer neueren Studie von Ridefelt et al. aus dem Jahre 2005 kann die Genotypisierung den Laktoseintoleranztest bei Erwachsenen ersetzen, sollte aber bei Kindern und Patienten mit erwartetem sekundären Laktosemangel mit dem Laktoseintoleranztest kombiniert werden [71]. Auch Szilagyi et al. verglichen im Jahre 2006 den Gentest mit den indirekten Tests für die Diagnose des Laktasemangels und stellten fest, dass der Laktoseintoleranztest eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 92,7% für den genetischen Status aufweisen [44]. Der Laktoseintoleranztest hat eine sehr gute Sensitivität und der H₂-Atemtest eine sehr gute Spezifität für den genetischen Laktasestatus.

6. Zusammenfassung

Die Frage der Inzidenz einer Laktosemalabsorption bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) im Vergleich zur Normalbevölkerung wurde retrospektiv unter Berücksichtigung der ethnischen Herkunft untersucht.

Bei insgesamt 243 Patienten (119 Frauen, 124 Männer) wurde zur Diagnose einer Laktosemalabsorption der Laktoseintoleranztest und der H₂-Atemtest durchgeführt. Dabei fand sich bei 23 (14,3%) von 161 Morbus Crohn Patienten eine Laktosemalabsorption. Nach Differenzierung der Patienten nach ihrer ethnischen Herkunft, zeigte sich in der homogenen mitteleuropäischen Population mit einer mäßigen Prävalenz des adulten Laktasemangels eine Häufigkeit von 13,2%. Auch dieser Wert liegt im Bereich der erwarteten Häufigkeit im mitteleuropäischen Raum. Hingegen waren 7 (9%) von 82 Colitis ulcerosa Patienten von einer Laktosemalabsorption betroffen. Hier zeigt sich bei alleiniger Betrachtung der mitteleuropäischen Patienten ebenfalls eine niedrigere Prävalenz von 6,3%.

Folglich ist die Häufigkeit der Laktoseintoleranz bei den von uns untersuchten Colitis ulcerosa Patienten im Vergleich zum Erwartungswert im mitteleuropäischen Raum deutlich geringer, zeigt jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,103$).

Eine Relation zwischen Erkrankungslokalisation und Laktosemalabsorption bei Patienten mit Morbus Crohn konnte in unserer Studie ausgeschlossen werden.

Generell sollte bei unklaren Abdominalbeschwerden eine Laktoseintoleranz als mögliche Ursache ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer Laktoseintoleranz, sollte aus ernährungsphysiologischer Sicht und dem gehäuften Vorkommen der Osteoporose bei Morbus Crohn und ebenso bei laktoseintoleranten Patienten, die individuelle Toleranzgrenze ermittelt und eine entsprechende Diät eingeleitet werden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] **Banos, M.R., Salama, B.H., Moran, S.S., Gallardo, F., Albadalejo, M.A., Mercader, M.J.** (2004)
Lactose malabsorption in patients with inflammatory bowel disease without activity: would it be necessary to exclude lactose products in the diet of all patients?
An. Med. Interna. **21**, 212-214
- [1a] **Bartram, S.A., Peaston, R.T., Rawlings, D.J., Walshaw, D., Francis, R.M., Thompson, N.P.** (2006)
Multifactorial analysis of Risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease.
World J. Gastroenterol. **12**, 5680-5686
- [2] **Binder, V.** (1998)
Genetic epidemiology of inflammatory bowel disease.
Dig. Dis. **16**, 351-355
- [3] **Bond, J.H., Levitt, M.D.** (1976)
Quantitative measurement of lactose absorption.
Gastroenterology **70**, 1058-1062
- [4] **Brand, J.C., Holt, S.** (1991)
Relative effectiveness of milk with reduced amounts of lactose in alleviating milk intolerance.
Am. J.Clin. Nutr. **54**, 148-151

- [5] **Buning, C., Ockenga, J., Kruger, S., Jurga, J., Baier, P., Dignass, A., Vogel, A., Strassburg, C., Weltrich, R., Genschel, J., Lochs, H., Schmidt, H.** (2003)
The C/C (-13910) and G/G (-22018) genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease.
Scand. J. Gastroenterol. **38**, 538-542
- [6] **Byers, K.G., Savaiano, D.A.** (2005)
The Myth of increased lactose intolerance in African-Americans.
J. Am. Coll. Nutr. **24**, 569-573
- [7] **Carrera, E., Nesheim, M.C., Crompton, D.W.T.** (1984)
Lactosemaldigestion in Ascaris-infected pre-school children.
Am. J. Clin. Nutr. **39**, 255-264
- [8] **Caspary, W.F.** (1990)
Rationale Dünndarmdiagnostik. Verh. Bd. **25**, 17-21
- [9] **Cho, J.H., Abraham, C.** (2007)
Inflammatory Bowel Disease Genetics: Nod 2
Annu. Rev. Med. **58**, 401-416
- [10] **Dahlquist, A.** (1974)
Enzyme deficiency and malabsorption of carbohydrates.
In: Sipple, H.L., McNutt, eds. Sugars in nutrition. Academic Press, New York, 187-214
- [11] **Daiss, W., Scheurlen, M., Malchow, H.** (1989)
Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany).
Scand. J. Gastroenterol. Suppl. **170**, 39-43

- [12] **Ek bom, A., Helmick, C., Zach, M., Adami, H.O.** (1990)
Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study.
New Engl. J. Med. **323**, 1228-1233
- [13] **Enck, P., Whitehead, W.E.** (1986)
Lactase deficiency and lactose malabsorption. A review.
Z. Gastroenterol. **24**, 125-134
- [14] **Escher, J.C., de Koning, N.D., van Engen C.G., Arora, S., Büller, H.A., Grand, R.J.** (1992)
Molekular basis of lactase levels in adult humans.
J. Clin. Invest. **89**, 480-483
- [15] **Ennatah, N.S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J.D., Peltonen, L., Jarvela, I.** (2002)
Identifikation of a variant associated with adult-type hypolactasia.
Nat. Genet. **30**, 215-223
- [16] **Ennatah, N.S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J.D., Peltonen, L., Jarvela, I.** (2002)
Identifikation of a variant associated with adult-type hypolactasia.
Nat. Genet. **30**, 233-237
- [17] **Ewe, K.** (1984)
Epidemiologie, natürlicher Verlauf und sozioökonomische Bedeutung
chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.
In: Der chronisch Kranke in der Gastroenterologie, Hrsg.: Goebell, H.,
Hotz, J., und Farthmann, E.H., Berlin Springer-Verlag, 292-304
- [18] **Faber, P.** (1993)
Laktosemalabsorption bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa;
(Dissertation).
Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

- [19] **Fireman, Z., Grossmann, A., Lilos, P., Eshchar, Y., Theodor, E., Gilat, T.** (1989)
Epidemiology of Crohn's disease in the Jewish population of central Israel.
Amer. J. Gastroenterol. **84**, 255-258
- [20] **Flatz, G., Rothauwe, H.W.** (1977)
The human lactase polymorphism: Physiology and genetics of lactoseabsorption and malabsorption. In: Steinberg, W., Bearns A.G., Motulsky, A.G., Childs, B., eds. *Progress in medical genetics*. Vol.2. Saunders, Philadelphia: 205-249
- [21] **Flatz, G., Howell, J.N., Doench, J., Flatz S.D.** (1982)
Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber in Germany.
Hum. Genet. **62**, 152-157
- [22] **Frey, O.R.** (2002)
Lactose-containing drugs in lactose intolerance?
Med. Monatsschr. Pharm. **25**, 22
- [23] **Gilat, T.M., Langman, J.S.** (1987)
Childhood factors in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: an international cooperative study.
Scand. J. Gastroenterol. **22**, 1009-1024.
- [24] **Ginard, D., Riera, J., Bonet, L., Baranco, L., Reyes, J., Escarda, A., Obrador, A.** (2003)
Lactose malabsorption in ulcerative colitis. A case-control study.
Gastroenterol. Hepatol. **26**, 469-474

- [25] **Glas, J., Török, H.P., Tonenchi, L., Kasper, J., Schiemann, U., Folwaczny, M., Folwaczny, C., (2005)**
Association of polymorphisms in the interleukin-18 gene in patients with Crohn's disease depending on the CARD15/NOD2 genotype. *Inflamm. Bowel. Dis.* **11**, 1031-1037
- [26] **Gravert, H.O. (1983)**
Die Milch-Erzeugung, Gewinnung, Qualität. Ulmer Verlag, Stuttgart
- [27] **Gray, G.M., Conklin, K.A., Townley, M.M. (1976)**
Sucrase-isomaltase deficiency. Absence of an inactive enzyme variant. *N. Eng. J. Med.* **294**, 750-753
- [28] **Gudmand-Hoyer, E. (1987)**
Disaccharidase deficiencies. Chemical and nutritional significance and dietary consequences. In: Kasper, H.: Aktuelle Probleme der Klinischen Diätetik. Thieme, Stuttgart
- [29] **Gudmand-Hoyer, E. (1994)**
The clinical significance of disaccharid maldigestion. *Am. J. Clin. Nutr.* **59**, 735-741
- [30] **Hendrickson, B. A., Gokhale, R., Cho, J. H. (2002)**
Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 79-94
- [31] **Hermans, M.M., Brummer, R.J., Ruijgers, A.M., Stockbrugger, R.W. (1997)**
The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am. J. Gastroenterol.* **92**, 981-984

- [32] **Heyman, M.B., Kirschner, B.S., Gold, B.D., Ferry, G., Baldassano, R., Cohen, S.A., Winter, H.S., Fain, P., King, C., Smith, T., El-Seraj, H.B.** (2005)
Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry.
J. Pediatr. **146**, 35-40
- [33] **Higuchi, L.M., Bouvaros, A.** (2006)
Zugriff vom 09.10.2006.
Epidemiology and diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. Official topic review from UpToDate®
<http://www.utdol.com/utd/store/index.do>.
- [34] **Hildebrand, H., Finkel, Y., Grahnquist, L., Lindholm, J., Ekbom, A., Askling, J.** (2003)
Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001.
Gut. **52**, 1432-1434
- [35] **Howell, J.N.** (1980)
Populationsgenetische Untersuchungen zur Laktosemalabsorption bei Erwachsenen (Dissertation). Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften der Universität Hannover
- [36] **Hüppe, D., Tromm, A., Langhorst, A., May, B.** (1992)
Laktoseintoleranz bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung.
DMW **117**, 1550-1555
- [37] **Kirschner, B.S., Defavaro, M.V., Jensen, W.** (1981)
Lactose Malabsorption in children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease.
Gastroenterology **81**, 829-832

- [38] **Kirsner, J.B., Shorter, R.G.** (1982)
Recent developments in “non-specific” inflammatory bowel disease.
N. Eng. J. Med. **306**, 775-785
- [39] **Kutz, K.** (1988)
Der Milchzucker als natürliche Verdauungshilfe und seine
pharmakologische Wirkungsweise.
Deut. Apotheker **40**, 46-55
- [40] **Langevin, S.D., Menard, B., Haddad, H., Beaudry, R., Poisson, J.,
Devroede, G.** (1992)
Idiopathic ulcerative proctitis may be the initial manifestation of Crohn’s
disease.
J. Clin. Gastroenterol. **15**, 199-204
- [41] **Langholz, E., Munkholm, P., Nielsen, O.H., Kreiner, S., Binder, V.**
(1991)
Inzidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from
1962 to 1987.
Scand. J. Gastroenterol. **26**, 1247-1256
- [42] **Langhorst, H.** (1994)
Laktoseintoleranz bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (1985-1991); (Dissertation)
Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
- [43] **Ledochowski, M., Bair, H., Fuchs, D.** (2003)
Laktoseintoleranz; Journal für Ernährungsmedizin **5**, 7-14
- [44] **Lembcke, B.** (1987)
Kohlenhydratmalabsorption und funktionelle Darmstörungen.
In: Hotz J., Rösch, W. (Hrsg): Funktionelle Störungen des Verdauungs-
traktes, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 35-57

- [45] **Lembcke, B., Honig, M., Caspary, W.F.** (1980)
Different actions of neomycin and metronidazole on breath hydrogen (H₂) exhalation.
Z. Gastroenterol. **18**, 155-160
- [46] **Lerch, M.M., Rieband, H.C., Feldberg, W., Matern, S.** (1991)
Concordance of indirect methods for the detection of lactose malabsorption in diabetic and nondiabetic subjects.
Digestion **48**, 81-88
- [47] **Levitt, M.D., Berggren, T., Hastings, J., Bond, J.H.** (1974)
Hydrogen (H₂) catabolism in the colon of rat.
J. Lab. Clin. Med. **84**, 163-167
- [48] **Mac Donald, M.J., Horowitz, R., Duncan, T.G.** (1975)
Use of the lactose-ethanol tolerance test in diabetes.
Am. J. Med. Sci. **269**, 193-199
- [49] **Maubach, A., Nover, H., Smaczuy, T.** (1985)
Anwendung der β -Galactosidase in der Milchindustrie –
mikrobiologische, ernährungsphysiologische und lebensmittelrechtliche
Aspekte.
Ernähr. Umschau **32**, 361-365
- [50] Medikamente und Laktoseintoleranz. (Zugriff vom 16.05.2006)
<http://www.aphs.ch/d/wissen/forschung/todesco/laktoseintoleranz.html>
- [51] **Mendeloff, A.I., Calkins, B.M.** (1988)
The Epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner, J.B., Hawkins, C.F.: Inflammatory Bowel Disease, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 3

- [52] **Mir-Madjlessi, S.H., Michener, W.M., Farmer, R.G. (1986)**
Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. **5**, 570-576
- [53] **Mishkin, B., Yalowsky, M., Mishkin, S. (1997)**
Increases prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin.
Am. J. Gastroenterol. **92**, 1148-1153
- [54] **Mishkin, S. (1997)**
Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease.
Am. J. Clin. Nutr. **65**, 564-567
- [55] **Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O.H., Kreiner, S., Binder, V. (1992)**
Incidence and prevalence of Crohn's Disease in the county of Copenhagen, 1962-1987: a sixfold increase in incidence.
Scand. J. Gastroenterol. **27**, 609-614
- [56] **Musial, A.V. (1998)**
H₂-Atemtest und Blutglukosebestimmung zur Diagnose der Laktosemalabsorption im Vergleich zur direkten Enzymaktivitätsbestimmung: Sensitivität, Spezifität, Optimierung der Grenz-kriterien (Dissertation). Med. Fakultät der Universität Düsseldorf
- [57] **Nanji, A.A., Denardi, F.G. (1986)**
Primary adult lactulose intolerance protects against development of inflammatory bowel disease.
Med. Hypoth. **19**, 1-6

- [58] **Noeske, B.** (1996)
Chemie, Technologie und Ernährungsphysiologie der Laktose;
(Dissertation); Ernährungs- und Haushaltswissenschaften der Justus-
Liebig-Universität Gießen.
- [59] **O' Keefe, S.J., Adam, J.K.** (1983)
Primary lactose intolerance in Zulu adults.
S. Afr. Med. J. **63**, 778-780
- [60] **Obermeyer-Pietsch, B.M., Bonelli, C.M., Walter, D., Kuhn, R.,
Fahrleitner, A., Berghold, A., Goessler, W., Stepan, V., Dobnig, H.,
Leb, G., Renner, W.** (2004)
Genetic disposition for adult lactose intolerance and relation to calcium
intake, bone density and bone fractures in postmenopausal woman.
J. Bone Miner. Res. **19**, 42-47
- [61] **Orholm, M., Binder, V., Sorensen, T.I.A., Kyvik, K.** (2000)
Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins.
Results of a nationwide Study.
Scand. J. Gastroenterol. **35**, 1075-1081
- [62] **Park, R.H.R., Duncan, A., Russel, R.I.** (1990)
Hypolactasia and Crohn's Disease: a Myth.
Am. J. Gastroenterol. **85**, 708-710
- [63] **Perlow, W., Baraona, E., Lieber, C.S.** (1977)
Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics.
Gastroenterology **72**, 680-684

- [64] **Pfefferkorn, M.D., Fitzgerald, J.F., Croffie, J.M., Gupta, S.K., Corkins, M.R., Molleston, J.P.** (2002)
Lactase deficiency: not more common in pediatric patients with inflammatory bowel disease than in patients with chronic abdominal pain. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **35**, 339-343
- [65] **Pironi, L., Callegri, C., Cornia, G., Lami, F., Miglioli, M., Barbara, L.** (1988): Lactose Malabsorption in Adult Patients with Crohn's Disease. *Am. J. Gastroenterol.* **83**, 1267-1271
- [66] **Pribila, B.A., Hetzler, S.R., Martin, B.R., Weaver, C.M., Savaiano, D.A.** (2000)
Improved lactose digestion and intolerance among African-American adolescent girls fed a dairy-rich diet. *J. Am. Diet. Assoc.* **100**, 524-528
- [67] **Rabast, G.** (2000)
Laktosemalabsorption bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom, Divertikulose und einem Kontrollkollektiv.
Dissertation, Universität Würzburg.
- [68] **Rasinpera, H., Savilahti, E., Enattah, N.S., Kuokkanen, M., Totterman, N., Lindahl, H., Jarvela, I., Kolho, K.L.** (2004)
A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children.
Gut **53**, 1571-1576
- [69] **Renner, E., Abd El-Salam, M.H.** (1991)
Applikation of ultrafiltration in the dairy industry. London, New York: Elsevier Applied Science.
- [70] **Renner, E.** (1982)
Milch und Milchprodukte in der Ernährung des Menschen.
4. überarbeitete Aufl. München: Volkswirtschaft. Verlag

- [71] **Ridefelt, P., Hakansson, L.D.** (2005)
Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping.
Scand. J. Gastroenterol. **40**, 822-826
- [72] **Rogers, B.M.G., Clark, L.M., Kirsner, J.B.** (1971)
The Epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory
bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients.
J. Chronic. Dis. **24**, 743-773
- [73] **Rosado, J.L., Salomons, N.W.** (1989)
Sensitivity and specificity of the breath-analysis test for detecting
malabsorption of physiological doses of lactose.
Clin. Chem. **29**, 545-548
- [74] **Rosenkranz, W., Hadorn, B., Müller, W., Heinz-Erian, P., Hensen,
C., Flatz, G.** (1982)
Distribution of human adult lactase phenotypes in the population of
Austria. Hum. Genet. **62**, 158-161
- [75] **Roth, M.P., Petersen, G.M., McElree, C., Vadheim, C.M., Panish,
J.F., Rotter, J.I.** (1989)
Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in
Ashkenazi Jews.
Gastroenterology **96**, 1016-1020
- [76] **Roth, M.P., Petersen, G.M., McElree, C., Feldman, E., Rotter, J.I.**
(1989)
Geographic origin of Jewish patients with inflammatory bowel disease.
Gastroenterology **97**, 900-904
- [77] **Rotthauwe, H.W., Emons, D., Flatz, G.** (1972)
Die Häufigkeit der Laktoseintoleranz bei gesunden Erwachsenen in
Deutschland.
Dtsch. med. Wschr. **97**, 376-380

- [78] **Rozen, P., Zonnis, J., Yekutieli, P., Gilat, T.** (1979)
Crohn's disease in the Jewish population of Tel-Aviv Yafo.
Gastroenterology **76**, 25-30
- [79] **Saavedra, J.M., Perman, J.A.** (1989)
Current concepts in lactose malabsorption and intolerance.
Annu. Rev. Nutr. **9**, 475-502
- [80] **Saltzberg, D.M., Levine, G.M., Lubar, C.** (1988)
Impact of age, sex, race and functional complaints on hydrogen (H₂)
production.
Dig. Dis. Sci. **33**, 308-313
- [81] **Scholl, O.** (2002)
Symptome von Kohlenhydratmalabsorptionssyndromen bei Erwachsenen
(Dissertation). Universität Innsbruck.
- [82] **Schoon, E.J., van Nunen, A.B., Wouters, R.S., Stockbrugger, R.W.,
Russel, M.G.** (2000)
Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch
population-based cohort.
Scand. J. Gastroenterol. Suppl. **232**, 43-47
- [83] **Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R.** (1996)
Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a
difference between north and south? Results of the European
Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD).
Gut **39**, 690-697
- [84] **Sonnenberg, A., McCarty, D.J., Jacobsen, S.J.** (1991)
Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United
States.
Gastroenterology **100**, 143-149

- [85] **Strocchi, A., Corazza, G., Ellis, C.J., Gasbarrini, G., Levit, M.D.** (1993)
Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H₂ criteria.
Gastroenterology **105**, 1404-1410
- [86] **Subhani, J., Montgomery, S.M., Pounder, R.E., Wakefield, A.J.**, (1998)
Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease (IBD).
Gut **42**, Suppl., A40
- [87] **Swagerty, D.L.J., Walling, A.D., Klein, R.M.** (2002)
Lactose intolerance.
Am. Fam. Physician **65**, 1845-1850
- [88] **Szilagyi, A., Malolepszy, P., Hamard, E., Xue, X., Hilzentrat, N., Ponniah, M., Macnamara, E., Chong, G.** (2007)
Comparison of real-time polymerase chain reaktion assay for lactase genetic polymorphism with Standard indirect tests for lactose maldigestion.
Clin. Gastroenterol. Hepatol. **5**, 192-196
- [89] **Tadesse, K., Eastwood, M.** (1977)
Breath hydrogen Test and smoking.
Lancet **2**, 91-93
- [90] **Thom, M., Quebe-Fehling, E.** (1994)
Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area).
Z. Gastroenterol. **32**, 332-337

- [91] **Thomas, G.A.O., Millar-Jones, D., Rhodes, J., Roberts, G.M., Williams, G.T., Mayberry, J.F. (1995)**
Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 Years. 1986-1990. An update.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. **7**, 401-405.
- [92] **Tysk, C., Linkberg, E., Jarnerot, G., Floderus-Myrhed, B. (1988)**
Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking.
Gut **29**, 990-996
- [93] **Von Tirpitz, C., Kohn, C. Steinkamp, M., Geerling, I., Maier, V., Moller, P., Adler, G., Reinshagen, M. (2002)**
Lactose intolerance in active Crohn's disease: clinical value of duodenal lactase analysis.
J. Clin. Gastroenterol. **34**, 49-53
- [94] **Vucelic, B., Korac, B., Sentic, M., Milicic, D., Hadzic, N., Juresa, V., Bozиков, J., Rotkvict, I., Buljevac, M., Kovacevis, I., Ticak, M., Makek, N. (1991)**
Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989.
Int. J. Epidemiol. **20**, 1043-1047
- [95] **Wildgrube, H.J., Classen, M. (1983)**
Wasserstoff (H₂)-Atemtests in der Diagnostik von Dünndarm-erkrankungen.
Z. Gastroenterol. **21**, 628-636
- [96] **Yang, Y., He, M., Cui, H. Bian, L., Wang,Z. (2000)**
The prevalence of lactase deficiency and lactose intolerance in Chinese children of different ages.
Clin. Med. J. **113**, 1129-1132

-
- [97] **Yang, H., Shohat, T., Rotter, J.I.** (1992)
The genetics of inflammatory bowel disease. In MacDermott, R.P., Stenson, W.F.: Inflammatory Bowel Disease. Elsevier, Amsterdam, 17
- [98] **Zuccato, E., Androletti, M., Bozzani, A., Marcucci, F., Velio, P., Bianchi, P., Mussini, E.** (1983)
Respiratory excretion of hydrogen and methane in Italian subjects after ingestion of lactose and milk.
Eur. J. Clin. Invest. **13**, 261-306
- [99] **Zylka-Menthorn, V.** (2002)
Kompetenznetzwerke: Eine Struktur gewinnt allmählich Inhalte.
Deutsches Ärzteblatt **99**, 24-25

8. Danksagung

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. A. Tromm, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung während der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dipl.-Stat. Holland-Letz von der Abteilung für Medizinische Informatik und Biomathematik der Ruhr-Universität-Bochum danke ich herzlichst für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

9. Curriculum vitae

Name: Ilknur Demirci, geb. Uzun
Geburtsdatum: 02.11.1971
Geburtsort: Trabzon/Türkei
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder (2 und 8 Jahre)

Schulbildung:

September 1977 - November 1979 Grundschole Trabzon/Türkei
Januar 1980 - Juni 1983 Grundschole in Oer-Erkenschwick
August.1983 - Mai 1989 Realschole in Oer-Erkenschwick
August 1989 - Mai 1992 Gymnasium in Recklinghausen

Berufsausbildung:

Oktober 1992 - September 1994 Ausbildung zur MTLA am Hygiene
Institut in Gelsenkirchen

Hochschulbildung:

Oktober 1994 bis Oktober 2001 Medizinstudium an der Ruhr-
Universität-Bochum
September 1997 Ärztliche Vorprüfung
April 1999 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
September 2000 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 2001 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

März 2002 - Dezember 2002 Ärztin im Praktikum in der
Geburtshilflich- Gynäkologischen
Abteilung des Wilhelm-Anton
Hospitals in Goch

9. Curriculum vitae

Januar 2003 - August 2003

Ärztin im Praktikum in der
Geburtshilflich-Gynäkologischen
Abteilung des St. Anna Hospitals in Herne

September 2003 - April 2004

Assistenzärztin in der Geburtshilflich-
Gynäkologischen Abteilung des Marien-
Hospitals Hospitals in Marl

Seit Mai 2004

Assistenzärztin in der Geburtshilflich-
Gynäkologischen Abteilung des
St. Sixtus-Hospitals in Haltern am See

Oer-Erkenschwick, 07.05.2007