

# **Symptomer etter inntak av karbohydrater**

**En sammenligning av laktulose og glukose hos  
pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet**

**Av**

**Natalia S. Vik**

**Mastergrad i human ernæring**



**Institutt for indremedisin**

**Det medisinsk-odontologiske fakultet**

**Universitetet i Bergen**

**2009**



## Forord

Først og fremst ønsker jeg å takke veileder Jørgen Valeur for god hjelp og gode råd i skriveprosessen, og for at du lærte meg den praktiske gjennomføringen av pusteprovne. Du har vært oppmuntrende og tålmodig underveis, tusen takk!

Tusen takk også til Mette Morken som var min biveileder.

Ragna Lind som blandet til karbohydratløsningene for meg.

Arnold Berstad, foreleser i fordøyelse som var til videre inspirasjon.

Medstudent Nathalie Puaschitz for gode råd underveis.

Lars, min samboer for stor tålmodighet og oppmuntring. Takk til familie, gode venner og Bergen Dansesenter for innhenting av ny energi.

Bergen, 15.09.09

Natalia Vik



## Forkortelser

ANS: Det autonome nervesystemet

AUC: Area under the curve; arealet under kurven

DBPCFC: Double-blinded, placebo-controlled food challenge; dobbeltblindet, placebo-kontrollert matavareprovokasjon

EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology

FODMAP: Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides And Polyols; fermenterbare oligo-, di- og monosakkarider og polyoler. Begrepet ble lansert og er registrert av Shepard & Gibson i Australia

GI: Gastrointestinal; dvs som angår mage-tarm-kanalen

IBS: Irritable bowel syndrome; irritabel tarm

IBS-A: IBS med vekslende (alternerende) avføringsmønster

IBS-C: IBS med dominans av forstoppelse (constipation)

IBS-D: IBS med dominans av diaré

IBS-SSS: IBS-symptom Severity Score; skala for alvorlighetsgradering av IBS

IgE: Immunoglobulin E ("allergiantistoff")

MAI: MatAllergi og -Intoleranse; Utredning- og klinisk forskningsgruppe for pasienter med mistenkt matoverfølsomhet ved Haukeland Universitetssykehus

MMC: Migrerende myoelektriske komplekser; "fastemotorikk" i mage-tarmkanalen

NIFES: Nasjonalt Institutt for Ernærings- og Sjømatforskning

RECS: Research Group on Experimental and Clinical Stress; forskningsgruppe ved Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen

SCFA: Short-chain fatty acids; kortkjedede eller flyktige ("volatile") fettsyrer

SEM: Standard Error of the Mean; gjennomsnittets standardfeil

SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth; bakteriell overvekst i tynntarm

SNS: Sentralnervesystemet

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	iii
Forkortelser .....	v
Innholdsfortegnelse .....	vii
Sammendrag.....	1
1 Introduksjon .....	3
1.1 Bakgrunn .....	3
1.2 Tykktarmens rolle i karbohydratnedbrytningen .....	5
1.2.1 Normalfloraen .....	7
1.3 Hva feiler det pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet?.....	9
1.3.1 Hva er matoverfølsomhet? .....	9
1.3.2 MAI-gruppen.....	11
1.4 Funksjonelle mage-tarmlidelser .....	12
1.4.1 IBS.....	12
1.4.2 Årsaker til IBS.....	13
1.4.3 Diagnostisering av IBS.....	17
1.5 Bruk av H <sub>2</sub> /CH <sub>4</sub> -pusteprøver i gastroenterologien .....	18
1.6 Hensikten med studien.....	19
2 Materiale og metode.....	21
2.1 Pasienter.....	21

2.1.1	Klargjøring av eget bidrag.....	21
2.2	Forsøksdesign .....	22
2.3	Pusteprøvene.....	23
2.3.1	Prøvetaking.....	23
2.3.2	Analyse.....	24
2.3.3	Tolkning .....	25
2.4	Symptomskjema .....	25
2.5	Prosedyre for randomisering og blinding .....	27
2.6	Statistikk .....	27
2.7	Etikk.....	27
3	Resultater.....	29
3.1	Pasienter.....	29
3.2	Symptomer.....	29
3.3	Gassutskillelse .....	32
3.4	Hydrogengass og symptomer .....	34
3.5	Metanprodusenter .....	37
4	Diskusjon.....	39
4.1	Metoden .....	40
4.2	Tarmens sensorikk og motorikk .....	41
4.3	Gassdannelse i tynntarm.....	42



4.4	Metan .....	44
4.5	Kortkjedede fettsyrer .....	45
4.6	Vil IBS-pasienter bli bedre av et karbohydratfattig kosthold? .....	45
5	Konklusjon .....	47
6	Referanser.....	49
7	Vedlegg .....	55



## Sammendrag

**Bakgrunn:** Unormale reaksjoner på inntak av mat rapporteres hos opptil 25 % av befolkningen, men kun et fåtall av disse har ekte matvareallergi. IBS (irritabel tarm) er en kronisk og plagsom, men i seg selv ufarlig lidelse, som karakteriseres ved magesmerter, gassproblematikk og avføringsforstyrrelser. De fleste pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet har symptomer forenlig med IBS, og de fleste pasienter med IBS relaterer symptomene sine til matinntak.

Om lag 20 % av karbohydratene i kosten passerer normalt ufordøyd gjennom tynntarmen, og karbohydratmalabsorpsjon fremkaller oftere mageplager hos IBS-pasienter enn hos friske. Forhold ved den metabolske aktiviteten til mikrobene i tykktarmen kan være en mulig årsak til slike plager.

**Hensikt:** I denne studien ble laktulose, et kunstig disakkarid, brukt som modellsubstans for å fremkalle karbohydratmalabsorpsjon. Det er tidligere vist at 10 g laktulose gir mer mageplager hos pasienter med IBS enn hos friske. Hensikten med denne studien var å undersøke om inntak av 10 g laktulose også gir mer mageplager enn 10 g glukose (brukt som ”placebo for karbohydratmalabsorpsjon”) hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet. Sammenhengen mellom gassproduksjon og symptomer ble også undersøkt.

**Materiale og metode:** I studien inngikk 27 pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet, hvorav 25 hadde IBS etter Roma II-kriteriene. Alle pasientene ble undersøkt med måling av gassutskillelse ( $H_2$  og  $CH_4$ ) og kartlegging av symptomer etter peroralt inntak av både laktulose og glukose, med en ukes mellomrom. Rekkefølgen var tilfeldig og undersøkelsen ble utført dobbelblindet.

**Resultater:** Symptomer etter inntak av laktulose var signifikant verre enn symptomer etter inntak av glukose ( $P = 0.01$ ). Tjue-en (78 %) pasienter angav reproduksjon av sine hverdagsplager etter inntak av laktulose, og 4 rapporterte sterkere plager enn normalt. Kvantitativt var symptomene etter inntak av laktulose signifikant korrelert til grad av hverdagsplager ( $r = 0.6$ ,  $P = 0.001$ ). Fjorten (52 %) pasienter fikk plager også ved inntak av glukose, men ingen av disse ble mer plaget enn normalt. Selv om de vanligste plagene etter inntak av laktulose var oppblåsthet og smerte, var ikke gassproduksjonen, målt som arealet under hydrogenekskresjonskurvene, korrelert til graden av symptomer.

**Konklusjon:** Karbohydratmalabsorpsjon reproduerte grunnsymptomene til pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet, og ubehaget etter inntak av laktulose var klart verre enn etter placebo. Dette kan tyde på at forhold ved bakteriefloraens fermentering av karbohydrater spiller en viktig rolle for symptomutviklingen hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet.

# 1 Introduksjon

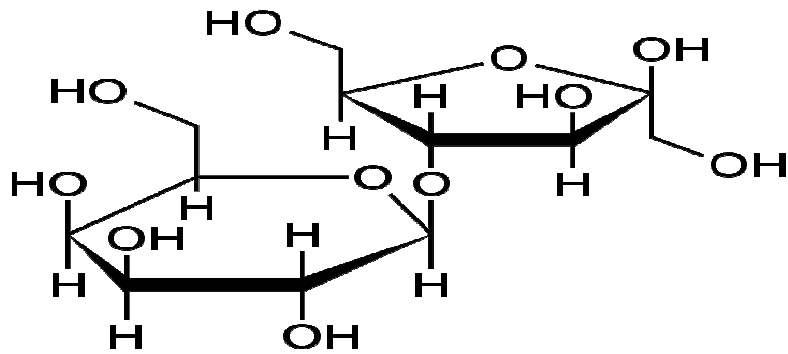
## 1.1 Bakgrunn

I den vestlige befolkningen opplever rundt 25 % gastrointestinale plager i forbindelse med matinntak. De fleste av disse har ikke matvareallergi og det er uklart hva som er årsaken til plagene. Næringsstoffer som ikke fordøyes i tynntarmen, først og fremst karbohydrater, blir brutt ned ved fermentering (gjæring) av bakterier i tykktarmen. Pasienter med funksjonelle tarmlidelser synes å utvikle mer mageplager enn friske ved malabsorpsjon av karbohydrater (Born 2007), og angir ofte at de ikke tåler mat med høyt innhold av tungt fordøyelige karbohydrater (Simrén, Mansson et al. 2001).

Fordøyelsessystemet har vi for å kunne bryte ned næringsstoffer i form av store makromolekyler fra omgivelsene ("det ytre miljø"), til mindre enheter som kan absorberes gjennom tarmveggen og inkorporeres i kroppen vår ("det indre miljø"). De fleste næringsstoffene, særlig fett og mesteparten av proteinene, absorberes nærmest fullstendig i tynntarmen (Dee, Unglaub et al. 2004). Karbohydratene taes i mindre grad opp, og man regner med at 20 % av karbohydratene i kosten normalt sett vil malabsorberes ("fysiologisk malabsorpsjon") (Levitt 1983). Mesteparten av karbohydratene som normalt malabsorberes er komplekse karbohydrater, som resistent stivelse og kostfiber, men også såkalte FODMAPs (Fermenterbare Oligosakkarider, Disakkarider, Monosakkarider og Polyoler). FODMAP inkluderer tungt fordøyelige monosakkarider (som fruktose), disakkarider (som laktose) og sukkeralkoholer (som kunstige søtningsstoffer, sorbitol og xylitol) (Barrett and Gibson 2007). For at næringen i de malabsorberte karbohydratene ikke skal gå fullstendig tapt, har mennesket utviklet et samarbeid med mikrobene i tykktarmen. Ved mikrobiell fermentering (anaerob nedbrytning; gjæring) av karbohydrater, dannes kortkjedede fettsyrer (SCFA; acetat, propionat og butyrat) og gasser (hydrogen ( $H_2$ ), metan ( $CH_4$ ) og karbondioksid ( $CO_2$ )). SCFA fungerer som energikilde både for tykktarmsepitelet (dekker ca 70 % av colocyttenes energibehov) og resten av kroppen (dekker 2-10 % av kroppens energibehov), og har i tillegg en rekke andre biologiske funksjoner (Guarner and Malagelada 2003).

Karbohydratmalabsorpsjon tolereres ikke like godt av alle. IBS står for "irritable bowel syndrome" (norsk: irritabel tarm) og er en kronisk og plagsom, men ufarlig funksjonell lidelse av ukjent årsak. Fysiologisk malabsorpsjon og fermentering ser ut til å tolereres dårligere av pasienter med IBS enn friske (Hunter 1991). Mange IBS-pasienter relaterer plagene sine til

inntak av mat, og nettopp karbohydratrik mat ser ut til å være problematisk for IBS-pasientene (Simrén, Mansson et al. 2001).



**Figur 1.1** Den kjemiske strukturen til laktulose som er et kunstig fremstilt disakkarid av fruktose og galaktose. Kjemisk formel er  $C_{12}H_{22}O_{11}$  (<http://en.wikipedia.org/wiki/Lactulose>, 01.09.09).

Laktulose er et kunstig fremstilt disakkarid (består av fruktose og galaktose, se figur 1.1) som ikke brytes ned i tynntarmen (mennesker har ingen "laktulase"), men passerer uendret til tykktarmen og blir fermentert der. Laktulose er et interessant molekyl i medisinsk sammenheng, og har mange bruksområder (Huchzermeyer and Schumann 1997). Ulike laktulosepreparater (eksempelvis Duphalac® og Levolac®) kan brukes som avføringsmidler i behandlingen av forstoppelse. Dosen er individuell (må titreres), men ligger ofte på rundt 20 gram daglig. Det er først og fremst den osmotiske effekten som utnyttes ved bruk av laktulose som laksantium: Uabsorberte laktulosemolekyler vil holde på vann i tarmlumen, slik at passasjetiden gjennom tykktarmen blir raskere, og avføringen blir mykere. Laktulose brukes også i behandlingen av alvorlig leversvikt (hepatisk encephalopati). Dosen kan da ligge rundt 90 gram daglig. Ved hepatisk encephalopati klarer ikke leveren å rense blodet for ammoniakk og andre toksiske substanser fra tarmen. Ved leversvikt er det både den osmotiske, avførende effekten, og den surgjørende effekten av laktulose som utnyttes: Luminal pH-senkning reduserer nemlig ammoniakknivået, ved at  $NH_3$  ved lav pH protoneres til  $NH_4^+$ , som absorberes dårlig fra tarmen. Det er i tillegg vist at inntak av laktulose over lengre tid kan gi

endringer i tarmfloraens sammensetning og metabolsk aktivitet (Florent, Flourie et al. 1985), og man kan derfor tenke seg at laktulose kan brukes som såkalt prebiotikum (Bouhnik, Attar et al. 2004). Videre kan laktulose brukes som substrat for såkalte hydrogen-pusteprøver, blant annet for å bestemme orocøkal transittid og for å undersøke bakteriell overvekst i tynntarm.

I denne studien brukes laktulose som modellsubstans for å studere karbohydratmalabsorpsjon. Ved inntak av store doser laktulose vil de fleste mennesker utvikle mageplager (inkludert gassdannelse og diaré), men det er vist at IBS-pasienter tåler mindre enn friske. I en studie gjennomført av Morken og medarbeidere fikk IBS-pasienter, men ikke friske, plager etter inntak av kun 10 g laktulose (Morken, Nysaeter et al. 2008). En gruppe fra Gøteborg og Los Angeles presenterte nylig tilsvarende data, men brukte 25 gram laktulose tilsatt en næringsdrikk (Posserud, Bohn et al. 2009). Det virker altså som om IBS-pasienter tåler malabsorpsjon og fermentering dårligere enn friske. Det kan være mange grunner til dette. Det er vist at tarmfloraen hos IBS-pasienter er forskjellig fra tarmfloraen hos friske (Quigley 2007), og abnormal fermentering av mat er foreslått som en viktig mekanisme for å utvikle IBS (Hunter 1991). Det er imidlertid også kjent at IBS-pasienter har stor placebo-respons (Patel, Stason et al. 2005). Pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet er i tillegg ofte engstelige og usikre i forbindelse med matinntak, og er stadig på vakt for ”trusler” i miljøet rundt seg (Lind and Kahrs 2007). En slik innstilling kan på forhånd skape forventninger i forbindelse med testing, og det er derfor viktig å undersøke om symptomene etter eksempelvis laktulose ikke bare skyldes forventninger til å få plager.

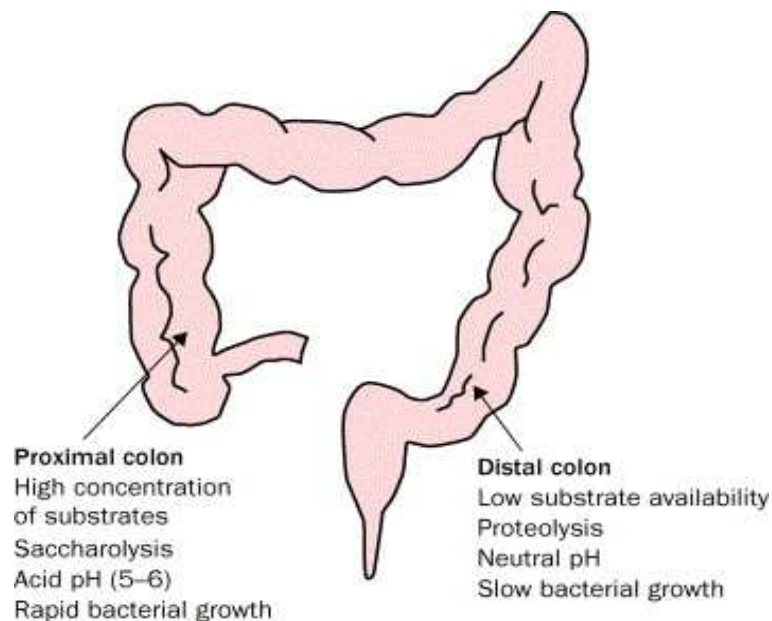
Introduksjonsdelen i denne oppgaven omtaler først tykktarmens bakterieflora og dens metabolske funksjoner. Deretter diskuteres begrepene matoverfølsomhet og funksjonelle tarmsykdommer, med vekt på omtale av symptomer og årsaker til IBS. Til slutt angis generelle prinsipper for bruk av pusteprøver i gastroenterologien, siden denne studien gjør bruk av slik metodikk.

## **1.2 Tykktarmens rolle i karbohydratnedbrytningen**

Mesteparten av maten vi spiser absorberes i tynntarmen. Dette gjelder i særlig grad fett og proteiner, og de fleste mono- og disakkarider (enkle karbohydrater). En rekke næringsstoffer vil imidlertid hos normale mennesker malabsorberes og komme over i tykktarmen, hvor

bakteriene kan dra nytte av dem ved anaerob nedbrytning. Tykktarmen hos mennesker fungerer som et slags "fermenteringskammer" hvor ufordøyelig mat brytes ned av mikrobene. I hovedsak gjelder dette karbohydraterik mat som (løselig) diettfiber og resistent stivelse. I tillegg vil såkalte FODMAPs (Fermenterbare Oligosakkarider, Disakkarider, Monosakkarider og Polyoler) også ofte malabsorberes og bli tilgjengelige for fermentering. Tarmbakteriene spiser faktisk så mye som 60-80 g karbohydrater daglig (Gibson and Rastall 2006).

Tykktarmen består av ulike deler, med ulike funksjoner (figur 1.2). Først kommer blindtarmen (coecum), deretter oppadstigende kolon (colon ascendens), tverrkolon (colon transversum), nedadgående kolon (colon descendens), sigmoideum og endetarmen (rectum). I proksimale del av kolon er både næringstilførselen og den bakterielle vekstraten høyest. Her foregår mesteparten av sakkarolysen (karbohydratnedbrytningen) og på grunn av syrene som derved dannes er pH-verdien lav (rundt 5.5). Distale del av kolon har en mer nøytral pH, og her foregår mesteparten av proteolysen; nedbrytningen av proteiner som får innpass i tykktarmen (Vernazza, Rabiou et al. 2006). Metanproduserende bakterier finnes også hovedsakelig i distale kolon (Flourie, Pellier et al. 1991).



**Figur 1.2** Figuren illustrerer tykktarmens ulike deler. Etter blindtarmen kommer oppadstigende kolon, tverrkolon, nedadgående kolon, sigmoideum og til slutt endetarmen (Guarner and Malagelada 2003).



I mage-tarmsystemet hos mennesker finnes over 1000 forskjellige bakteriarter. I magen og tynntarmen er de mikrobielle vekstforholdene ugunstige på grunn av magesaft, galle og bukspytt som virker bakteriedrepende og/eller –hemmende. Dessuten er passasjen i øvre gastrointestinaltrakt forholdsvis rask, og tilser at bakterier ”feies bort” (fastemotorikken, MMC (migrerende myoelektriske komplekser), kalles derfor ofte for ”the housekeeper of the small intestine”). I tykktarmen er derimot vekstforholdene optimale og her finner vi et komplekst økosystem med rundt  $10^{14}$  bakterieceller. Om lag 60 % av feces består av bakterier (Guarner and Malagelada 2003).

### 1.2.1 Normalfloraen

Mage-tarmkanalen er steril før fødselen. Under og rett etter fødselen vil bakterier fra moren og miljøet kolonisere tarmen til den nyfødte. Rett etter vaginal fødsel vil barnet ha fått bakterier øverst i GI-trakten fra morens feces. I tiden som følger vil barnet få bakterier fra moren via ammeprosessen og ellers fra miljøet rundt. Etter kun ett døgn kan man påvise bakterier i barnets feces, spesielt E.coli og enterokokker. Etter to døgn kan man påvise anaerobe bakterier som Bacteroides og Bifidiobacterium. I løpet av den første leveuken vil mengden E.coli avta, mens antall bifidobakterier øker. Hos friske spedbarn som ammes dominerer bifidobakterier, og det er først i overgangen fra ammetiden til fast føde at den endelige bakteriefloraen etableres (Bjarnson and Bjarnson 2005). Under normale forhold vil bakteriefloraen forbli mer eller mindre konstant gjennom resten av livet (Pimentel 2006). De første bakteriene som koloniserer tarmen til et spedbarn vil kunne påvirke genekspressjon og immunrespons hos verten, og derved favorisere og optimalisere egne vekstforhold. Denne tidlige koloniseringen av bakterier er med på å bestemme den livslange sammensetningen, men både ytre og indre faktorer, som bruk av antibiotika, diett-endring eller betennelser i tarmen kan påvirke dette senere i livet (Hovig 2000).

Normalfloraen forblir mer eller mindre konstant gjennom livet, og man taler gjerne om en form for ”balansert ubalanse” eller ”ubalansert balanse”. Disse uttrykkene viser nok til og fremhever at det er et dynamisk konkurranseforhold mellom de ulike bakterieartene i tarmen, snarere enn en statisk og permanent mikrobefordeling. Det er mange ulike bakteriearter som koloniserer tarmen vår, og man skiller ofte (didaktisk) mellom såkalte ”gode” og ”dårlige” bakterier. Blant de ”gode” regnes arter som laktobasiller og bifidiobakterier, mens E.coli og

klostridier anses som ”dårlige” bakterier. Allerede etter kun en leveuke vil antallet E.coli avta, samtidig som man ser en gradvis økning av bifidiobakterier. Denne tidlige dannelsen av et bakteriemønster viser at det bør være en naturlig overvekt av de ”gode” bakterietypene, men dette er ikke nødvendigvis tilfellet hele livet ut. Til tross for at mikrobef sammensetningen ikke er permanent i egentlig forstand, kan man kanskje si at hvert menneske har sitt eget ”fingeravtrykk” av bakterier. Dette ”fingeravtrykket” er viktig for å opprettholde normalfloraens funksjoner:

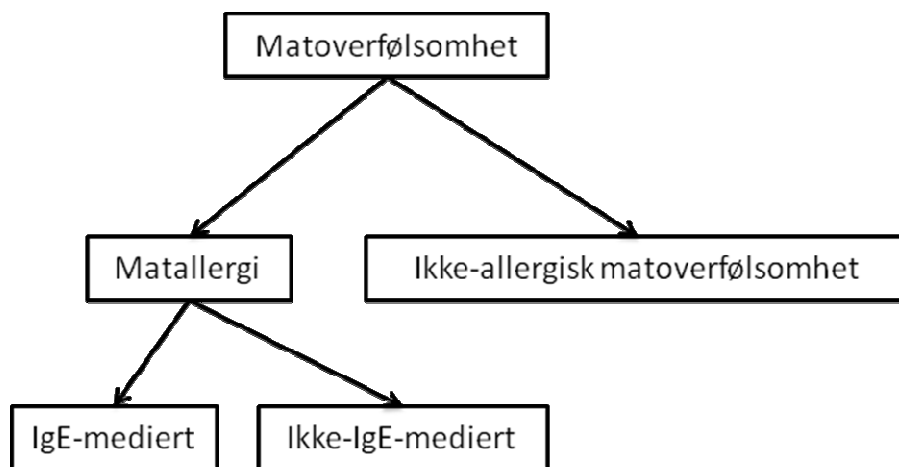
- Mikrobene er ansvarlige for nedbrytningen av ufordøyelig mat – deres metabolske funksjon. Fermentering av karbohydrater gir sluttprodukter som gass og kortkjedede fettsyrer (SCFA). SCFA fungerer som energikilde for colocyttene, og i tillegg vil en andel av fettsyrene absorberes gjennom tarmepitelet og tilfører kroppen opptil 200 kcal per døgn. Slik sørger mikrobene i tykktarmen for at energien i mat som ”unnslipper” nedbrytning i tynntarmen ikke går fullstendig tapt for verten (Guarner and Malagelada 2003).
- Tarmfloraen har også en beskyttende funksjon ved å hindre oppvekst av mulige patogener inntrengere. Ved bruk av antibiotika kan tarmfloraen komme i ubalanse og gi rom for vekst av potensielt skadelige bakterier, men slike endringer trenger ikke å være varige (Gibson and Rastall 2006). Å skape fordelaktige endringer i tarmens bakteriesammensetning forsøkes for tiden i stor skala, ved bruk av probiotika eller prebiotika. Probiotika er produkter tilsatt levende, såkalte ”gode” bakterier som har en antatt gunstig effekt på helsen vår, og inkluderer arter som laktobasiller, og bifidiobakterier (Landsvik, Valeur et al. 2009). Prebiotika er ikke-absorberbare, men fermenterbare næringsstoffer som har en stimulerende effekt på utvalgte bakterier, med antatt helsefremmende effekt (Gibson and Roberfroid 1995).

Hos IBS-pasienter synes det å foreligge en tendens til instabilitet i både kvantitet og kvalitet av tarmbakteriene, da særlig med lavt antall av ”gode” bakterier som laktobasiller og bifidiobakterier og høyt antall av ”dårlige” bakterier som E.coli og Clostridium (Quigley 2007). Man kan anta at ubalanse i tarmfloraen hos IBS-pasienter kan føre til forstyrrelser i fermenteringen og være med i utviklingen av mat-relaterte symptomer ved IBS.

## 1.3 Hva feiler det pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet?

### 1.3.1 Hva er matoverfølsomhet?

Overfølsomhet for mat angis hos så mange som 25 % av befolkningen (selvrapportert matoverfølsomhet). Matoverfølsomhet er et vidt begrep og dekker både ”ekte matallergi” (immunologisk overfølsomhet) og ”matintoleranse” som ikke involverer immunologiske responser. EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) definerer matoverfølsomhet slik: “*objectively reproducible symptoms or signs, initiated by exposure to a defined stimulus at a dose tolerated by normal subjects*”(Johansson, Hourihane et al. 2001). Begrepet matoverfølsomhet brukes i dag om unormale, ikke-toksiske reaksjoner på mat, og her inngår både matallergi og ikke-allergisk matoverfølsomhet (tidligere kalt matintoleranse) (Johansson, Hourihane et al. 2001). Matallergi kan igjen inndeles i IgE-mediert og ikke-IgE-mediert (se figur 1.3)



**Figur 1.3** Inndeling av matoverfølsomhet etter *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)* (Johansson, Hourihane et al. 2001).

IgE-mediert matallergi er vel karakterisert, kanskje først og fremst fordi slike reaksjoner kan være svært alvorlige. Her inngår mekanismer som involverer dannelsen av IgE-antistoffer mot

et gitt allergen (som i utgangspunktet er et harmløst protein), binding av dette IgE-antistoffet til overflaten av mastceller (til såkalte FcεRI-reseptorer; kalles sensitivisering) og aktivering av mastceller når allergener kryssbinder seg til 2 IgE-molekyler festet på mastcelleoverflaten. Denne typen matallergi gir karakteristiske symptomer, er forholdsvis lett å diagnostisere og har stor klinisk betydning på grunn av sin potensielt livstruende karakter (Lind and Kahrs 2007). Ikke-allergisk matoverfølsomhet er et vidt begrep, og inkluderer blant annet laktoseintoleranse på grunn av laktasemangel (hypolaktasi).

Flesteparten av pasientene med uforklarlig, selvrapportert matoverfølsomhet har IBS-lignende symptomer, og mat-relaterte symptomer fra mage-tarmkanalen sees ofte hos IBS-pasienter (Ragnarsson and Bodemar 1998). Ufordøyelige karbohydrater (finnes i blant annet frukt, fiber og kunstige søtningmidler) fører ofte til ubehag hos IBS-pasienter. Interessant er likevel at denne pasientgruppen ikke lider av det som ifølge EAACI blir definert som "ekte" matoverfølsomhet- man sier derfor gjerne at denne gruppen med selvrapportert matoverfølsomhet etter å ha blitt utredet for matoverfølsomhet med negative funn, lider av subjektiv matoverfølsomhet (Lind and Kahrs 2007). "Gullstandard" for å diagnostisere matoverfølsomhet er den dobbeltblindede placebo-kontrollerte matvareprovokasjonstesten (DBPCFC = Double-blinded placebo-controlled food challenge). I denne typen studier vet verken undersøger eller pasient hva som testes for på de ulike tidspunkt. DBPCFC brukes i stor grad for å unngå at undersøgeren bevisst eller ubevisst påvirker pasientens opplevelse av testsituasjonen, og på denne måten kan man redusere eller unngå "noceboeffekten" (økt symptomrespons grunnet negative forventninger). Typisk for pasienter med subjektiv matoverfølsomhet er at de ofte slår ut på åpne provokasjonstester, men ikke på tester der de ikke har mulighet for å vite om de får matvaren eller placebo.

IgE-mediert matallergi er sjelden hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet, og etter at man har ekskludert også andre organiske sykdommer, stilles ofte diagnosen IBS. Når organiske eller biokjemiske funn ikke kan forklare plagene, er det vanlig å trekke inn psykologiske forklaringsmodeller. Hos om lag 50 % av pasientene med funksjonelle tarmlidelser kan en psykiatrisk diagnose stilles. For best mulig behandling er det derfor minst like viktig å rette fokus mot kognitive mekanismer ("sentral sensitivisering") som immunologiske mekanismer ("perifer sensitivisering"). Sentral sensitivisering karakteriseres

ved økt responsivitet på normale stimuli via psykologiske mekanismer (Lind and Kahrs 2007). Det er vist at mastceller kan bli aktivert av både allergener og stress (Gui 1998). Dette er et eksempel på at både allergi og selve angsten for matvaren kan gi utslag i de samme symptomene. Hos noen pasienter kan man muligens forklare matoverfølsomhet utfra rent kognitive mekanismer (Simrén, Mansson et al. 2001).

### 1.3.2 MAI-gruppen

Ved Haukeland Universitetssykehus har man siden 1996 utredet pasienter med matoverfølsomhet ut fra et tverrfaglig perspektiv. Pasientene undersøkes ved flere avdelinger av klinikere med ekspertise innen allergologi, gastroenterologi, klinisk ernæringsfysiologi og psykiatri/psykologi.



**Figur 1.4** MAI-gruppen består av flere avdelinger og utreder pasienter med selvrapporert matoverfølsomhet fra et tverrfaglig perspektiv (<http://www.uib.no/fg/gastro/forskning/matoverfolsomhet> 2009).

MAI (MatAllergi og –Intoleranse) er et tverrfaglig samarbeidsprosjekt ved Haukeland Universitetssykehus/Universitetet i Bergen som ble etablert i 2001, og omfatter både utredning, behandling og forskning på matoverfølsomhet (figur 1.4). Samarbeidet fordeler seg mellom flere forskningsinstitusjoner: Haukeland Universitetssykehus, Universitetet i Bergen og NIFES (Nasjonalt Institutt for Ernærings- og Sjømatforskning). I tillegg er samarbeidspartnere som RECS (Research Group on Experimental and Clinical Stress) ved Det

psykologiske fakultet (UiB), samt Uppsala Universitet og Karolinska Institutet i Sverige involvert (Valeur 2009).

## **1.4 Funksjonelle mage-tarmlidelser**

Funksjonelle mage-tarmlidelser er tilstander i mage-tarmsystemet som karakteriseres ved smerte/ubehag og funksjonsforstyrrelser uten at strukturelle eller biokjemiske årsaker kan forklare symptomene. Ved den kliniske utredningen av slike plager er det viktig å ekskludere kjente, organiske sykdommer som kreft, magesår eller betennelser i tarmen før diagnosen stilles. Det finnes mange former for funksjonelle lidelser i mage-tarmsystemet, men irritabel tarm og funksjonell dyspepsi er de mest vanlige (Simrén 2007). Generelt gjelder for funksjonelle lidelser at de ikke kan forklares utfra sikker biomedisinsk viten, og kartleggingen baserer seg derfor i stor grad på pasientens egen oppfattelse av lidelsen. Ikke sjelden kan symptomene ved funksjonelle lidelser være vel så invalidiserende som symptomene ved organiske sykdommer. I symptomutviklingen mener man at psykologiske forhold spiller en sentral rolle, og i dag brukes begrepet "funksjonell" gjerne der legen mener at dette er tilfellet (Malt, Malt et al. 2002).

En stor andel av pasientene med selvrapportert matoverfølsomhet (om lag 85 %) tilfredsstiller kriteriene for funksjonelle mage-tarmlidelser (Lind, Arslan et al. 2005). Man antar at faktorer som visceral hypersensitivitet, avvikende tarmflora, endret tarmmotorikk og psykologiske faktorer kan forklare hvorfor pasienter med funksjonelle tarmlidelser opplever ubehag ved inntak av mat (Simrén, Mansson et al. 2001).

### **1.4.1 IBS**

Irritabel tarm er en samling av ulike symptomer som antas å skyldes forstyrret tarmfunksjon, først og fremst forstyrret tykktarmsfunksjon (tilstanden ble derfor tidligere kalt colon irritable). Det er den vanligste av de funksjonelle gastrointestinale lidelsene, og forekommer hos om lag 10-20 % av den vestlige befolkningen -hos barn så vel som hos voksne. Nesten dobbelt så mange kvinner som menn har IBS, uten at man vet helt sikkert hvorfor (Blomhoff, Diseth et al. 2002).

IBS karakteriseres ved smerter og ubehag i magen, i tillegg til forandringer i avføringsmønster og konsistens. Noen IBS-pasienter opplever en veksling mellom diaré og forstoppelse (IBS-A), mens andre igjen har enten mest diaré (IBS-D) eller forstoppelse (IBS-C) som dominerende symptom (Ohman and Simren 2007). Gassproblematikk ("burbulens") er også et karakteristisk symptom hos mange IBS-pasienter. Utenom plager i mage-tarmsystemet, opplever mange pasienter i tillegg det som av gastroenterologer ofte blir kalt for "ekstra-intestinale" plager, som hodepine, tretthet/fatigue og muskel- og leddsmerter (Thompson and Heaton 2003). Utredningen av IBS bør starte med å utelukke organiske sykdommer, og dette kan gjøres i regi av enten allmennpraktiserende lege eller gastroenterolog. Neste trinn vil være å utelukke psykiske lidelser og vurdere pasientens livssituasjon. En helhetlig klinisk vurdering og en detaljert sykdomshistorie vil gjøre det enklere å komme frem til rett type behandling (Blomhoff, Diseth et al. 2002).

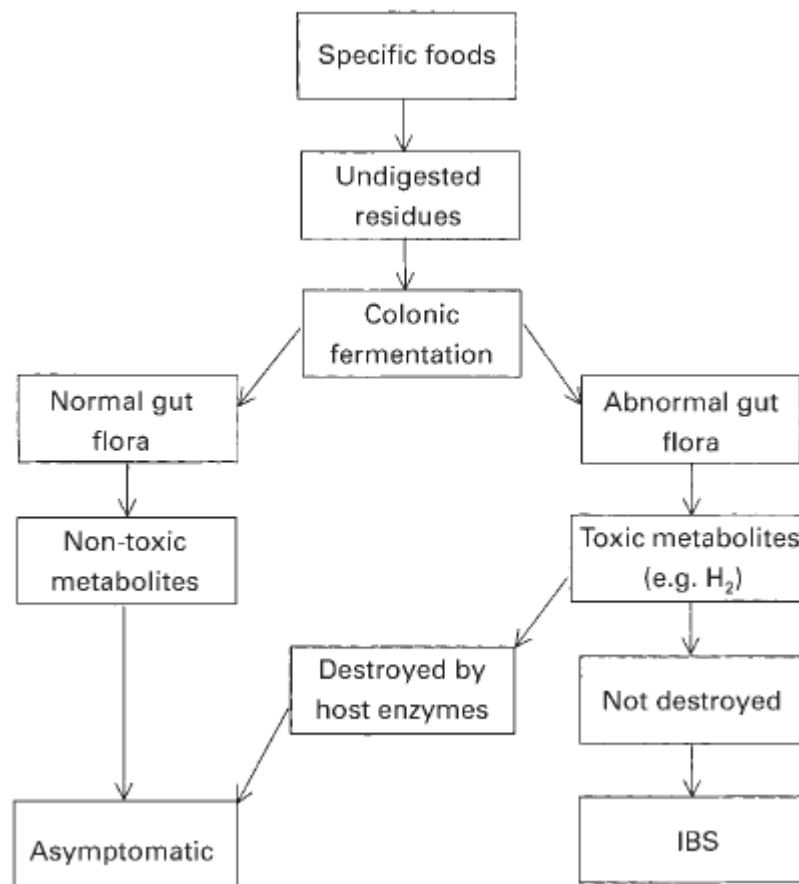
#### **1.4.2 Årsaker til IBS**

Årsaken til IBS er ukjent. De vanligste utløsende faktorene er inflammasjon og infeksjon i mage-tarmkanalen, og psykososiale faktorer (Simren 2007).

Angst og depresjon kan være koblet til utviklingen av irritable tarm. Vanskelige situasjoner tidlig i livet, og fysiske og seksuelle overgrep kan påvirke risikoen for å utvikle IBS. Slike situasjoner påvirker biologiske systemer involvert i stressmestring, og man lurer på om utviklingen av irritable tarm kan oppstå nettopp i stressende situasjoner eller ved livskriser. Selv om man ikke vet sikkert hva som kommer først -IBS eller de psykiske forstyrrelsene -vet vi at psykologiske faktorer er av stor betydning for hvordan pasienten opplever og takler sine symptomer (Ohman and Simren 2007).

Antibiotikabruk kan gi økt risiko for utvikling av IBS. Antibiotika kan føre til endringer i bakteriesammensetningen i tarmen og dermed forstyrre den opprinnelige florakomposisjonen. Hos IBS-pasienter har man funnet store kvalitative og kvantitative variasjoner i florakomposisjonen over tid (Quigley 2007). Særlig gruppen til Hunter har foreslått at den matoverfølsomhet som ofte rapporteres hos IBS-pasienter kan tilskrives forhold ved bakteriefloraen (Madden and Hunter 2002). Forstyrrelser i den normale tarmfloraen kan tenkes å gi unormal fermentering av mat som når tykktarmen og skape en rekke ubehag som

gassplager og oppblåsthet (Accarino, Perez et al. 2009). Figur 1.5 viser hvordan problemer knyttet til matinntak kan tenkes å oppstå hos IBS-pasienter utfra forhold ved bakteriefloraen.



**Figur 1.5** Unormal fermentering som følge av abnormal tarmflora hos IBS-pasienter. En hypotese fremsatt av Madden og Hunter (Madden and Hunter 2002).

Mange IBS-pasienter har endringer i motorikken i tarmen, og man regner denne faktoren som en av de vanligste patofysiologiske endringer (Ohman and Simren 2007). Bevegelser i tarmen reguleres av nervenetverket langs hele mage-tarmkanalen (det enteriske nervesystemet, "the gut brain", "the second brain", "the brain gone south"). Serotonin er en viktig neurotransmitter i dette systemet, og virker på tarmens nerveceller og påvirker motilitet, sekresjon og sensitivitet (Moskwa and Boznanska 2007). Forstyrrelser i serotonin-signaliseringen kan komme til uttrykk i form av dysmotilitet i tarmen, som hos mange IBS-pasienter gjenspeiler seg i forstyrret avføringsmønster (typisk veksling mellom diaré og forstoppelse) (Simren



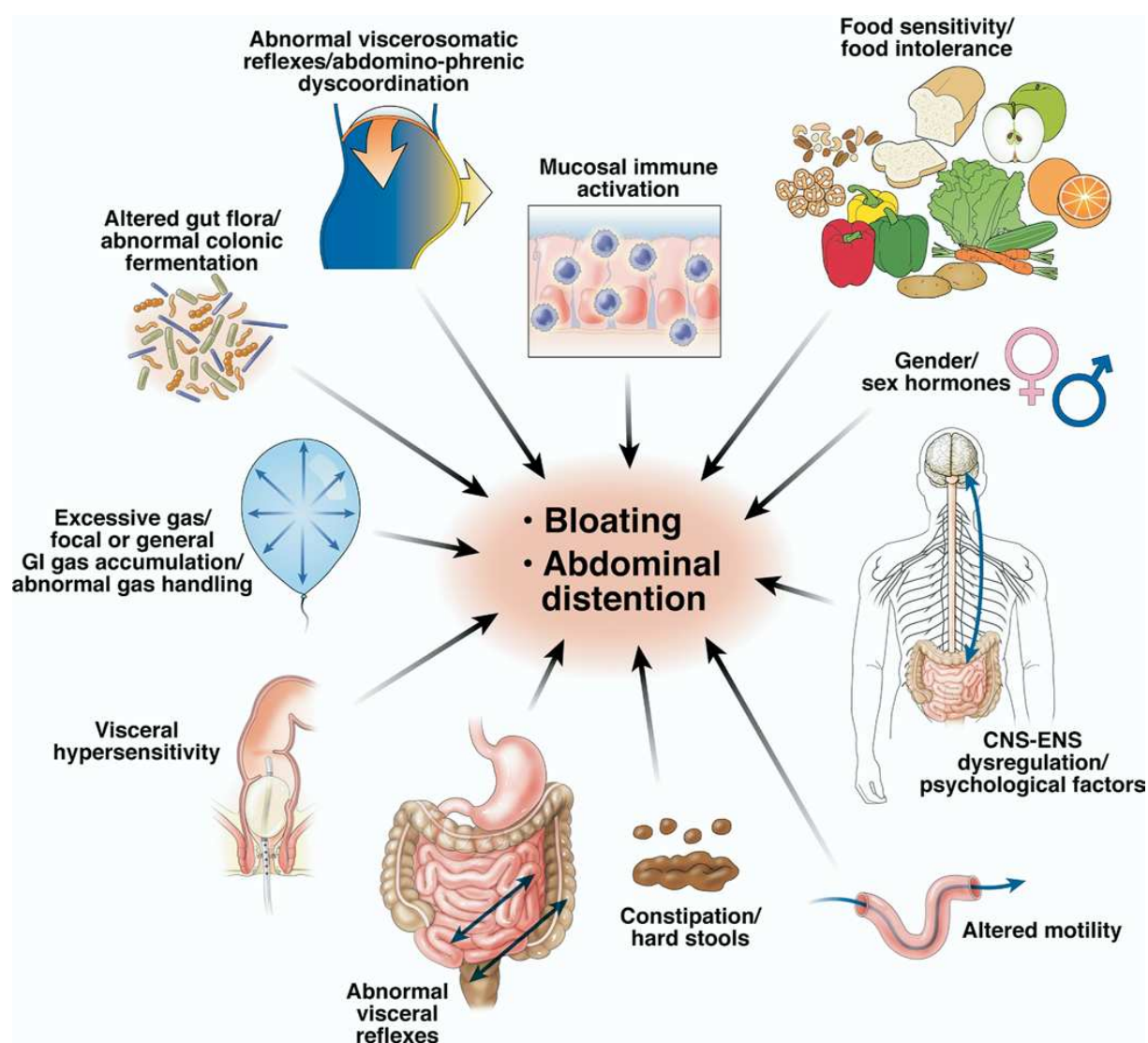
2007). En mulig forklaring på motilitetsforstyrrelser ved IBS er redusert re-opptak av serotonin i kolon-mukosa (Moskwa and Boznanska 2007).

Mage-tarmkanalen og hjernen kommuniserer begge veier. Via det autonome nervesystemet (det ikke-viljestyrte nervesystemet) og nerver i ryggmargen sender det enteriske nervesystemet signaler til hjernen, og vice versa. Kunnskap om denne kommunikasjonsruten, tarm-hjerneaksen eller hjerne-tarmaksen, er viktig for forståelsen av psykososiale faktorerers innvirkning på blant annet sensitivitet og motorikk i tarmen. En rekke studier tyder på at kommunikasjonsruten mellom tarm og hjerne er forstyrret ved IBS. Målinger med funksjonell MR har vist økt aktivitet i insula og thalamus i hjernen hos IBS-pasienter i forhold til friske. Man antar at økt aktivitet i disse områdene kan forekomme under forhold med visceral distensjon (som utvidelse i tarmen etter inntak av mat), og i tillegg har man funnet unormale responser i områder som involverer modulering av smerte (Simrén, Mansson et al. 2001). Slike funn kan belyse hvorfor IBS-pasienter ofte opplever smerter i mage-tarmkanalen ved matinntak.

Psykologiske faktorer kan modulere hjerneaktiviteten, og psykiske forstyrrelser, eksempelvis angst og depresjon som ofte forekommer hos IBS-pasienter, kan påvirke autonome funksjoner. Endringer i ANS fører til økt aktivitet av det sympatiske nervesystemet som setter kroppen i en mer "alert" tilstand ("fight-or-flight"-respons) (Ohman and Simren 2007). Man har funnet avvik i ANS-reguleringen hos pasienter med IBS, i tillegg til endringer i sentralnervesystemet (SNS). Sentral sensitivisering skyldes økt firing av nerver i SNS, slik at normale "input" gir unormale responser til mål-organet. Med denne kunnskapen som bakgrunn prøver man å forstå hvorfor IBS-pasienter utvikler symptomer, blant annet ved inntak av mat, hvor friske mennesker ikke blir plaget (Anand, Aziz et al. 2007).

Visceral hypersensitivitet – sensorisk overfølsomhet i indre hulorganer - regnes som en av de vanligste og vesentligste endringer i fysiologien hos IBS-pasienter (Ohman and Simren 2007). Engelske forskere påviste på 1970-tallet at pasienter med irritable tarm har lavere smerteterskel i tykktarmen enn friske (Ritchie 1973). Ved å blåse opp en ballong i tykktarmen kunne man bestemme hvilket volum smerten oppstod ved hos både IBS-pasienter og friske. Volumet på ballongen var mindre hos IBS-pasientene enn friske. Denne metoden benyttes også i dag, og man har funnet ut at økt følsomhet for smerte kan forekomme langs hele mage-

tarmkanalen. Årsakene til visceral hypersensitivitet er ikke fullt ut klarlagt, men man lurer på om det kan skyldes kraftigere firing av nerveceller i mage og tarm, og/eller at signalene feiltolkes i sentralnervesystemet. Overfølsomhet for mat hos pasienter med IBS kan være et resultat av endringer på flere nivå (figur 1.6).



**Figur 1.6** Potensielle mekanismer i symptomutviklingen ved funksjonelle tarmlidelser. Hos IBS-pasienter sees ofte fysiologiske endringer som visceral hypersensitivitet, endret tarm-motilitet og unormale forhold i tarmfloraen (Simrén 2009).

### 1.4.3 Diagnostisering av IBS

Det er ingen entydige strukturelle eller biokjemiske avvik ved IBS, og diagnosen blir stilt ut fra symptombildet. IBS er en eksklusjonsdiagnose, det vil si at sykdommer som kreft, magesår eller betennelser i tarmen skal utelukkes før man stiller diagnosen. I dag brukes kriterier fremsatt av det såkalte Roma-konsortiet for å stille diagnosen IBS. Kriteriene er oppkalt etter byen Roma, hvor eksperter har samlet seg til sammen tre ganger for å bli enige om diagnosekravene. Kriteriene for diagnosen er blitt til ved faglig enighet -konsensus. Roma-kriteriene foreligger nå i sin tredje versjon, Roma III. Forskjellen mellom Roma III og den forrige versjonen (Roma II), er en utvidelse av kravet til varigheten av plagene. I følge Roma II-kriteriene skal pasientene ha vært plaget med magesmerter eller ubehag i løpet av de siste tre måneder, mens Roma III-kriteriene har utvidet dette til seks måneder. I tillegg skal plagene ifølge Roma II-kriteriene ha vært tilstede minst én dag per uke i tre uker eller mer i løpet av de siste tre måneder, mens Roma III-kriteriene krever at pasientene skal ha plager minst tre dager per måned i tre måneder. Roma III-kriteriene er vist i norsk oversettelse i rammen under (figur 1.7).

#### Roma III-kriteriene for diagnostikk av irritable tarm-syndrom

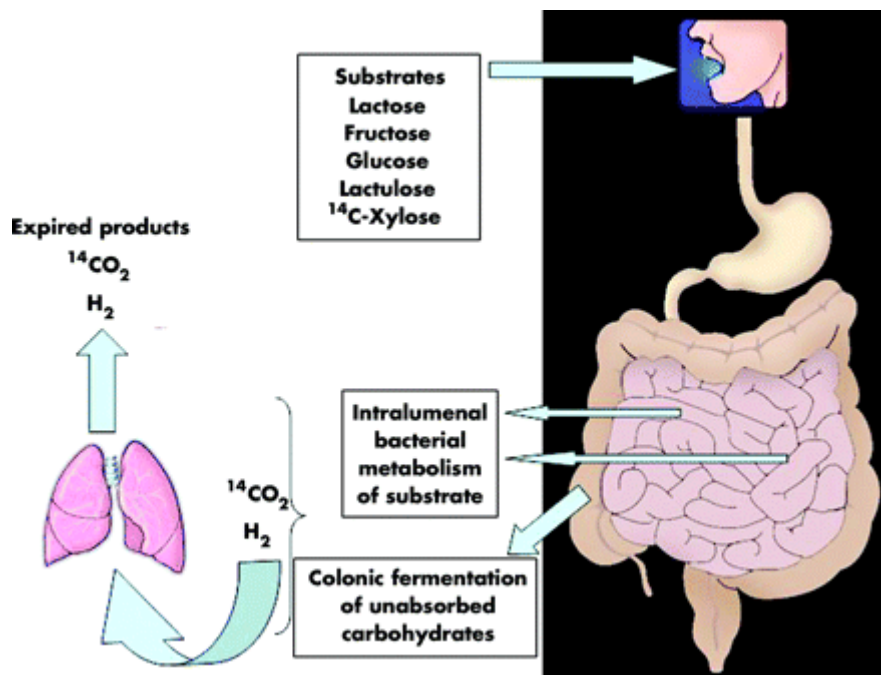
Pasienten skal være plaget med residiverende magesmerter eller ubehag i mer enn seks måneder. I tillegg skal plagene ha vært til stede minst tre dager per måned i tre måneder. Samtidig må minst to av følgende forhold være til stede:

- Plagene lindres i forbindelse med avføring, og/eller
- forandring i avføringsfrekvens ved symptomdebut, og/eller
- forandringer i avføringens konsistens ved symptomdebut

**Figur 1.7** Den nyeste oppdateringen av Roma-kriteriene (Jahnsen, Røseth et al. 2009).

## 1.5 Bruk av H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub>-pustepøver i gastroenterologien

H<sub>2</sub>-/CH<sub>4</sub>-pustepøver baserer seg på det faktum at bakteriefloraen er den eneste kilden til hydrogen og metan i menneskekroppen. De aller fleste har en hydrogenproduserende flora, men bare mellom 30 og 40 % av befolkningen har en metanproduserende flora. En av grunnene til dette kan være at metanproduserende bakterier i større grad oppholder seg i den distale delen av tykktarmen og dermed ikke blir matet i like stor grad som bakteriene i den proksimale delen hvor mesteparten av fermenteringen foregår (Pimentel, Lin et al. 2006). Malabsorberte karbohydrater vil metaboliseres av tarmbakteriene, og gasser som dannes under denne prosessen vil raskt absorberes over tarmepitelet og ca 20 % vil skilles ut i ekspirasjonsluften (Simrén and Stotzer 2006). Prinsippet for pustetesten er vist i figur 1.8.



**Figur 1.8** Prinsippet for H<sub>2</sub>-pustetest (Simrén and Stotzer 2006).

Ved å måle tarmgasser i utpustluften, kan man påvise karbohydratmalabsorpsjon, detektere SIBO (bakteriell overvekst i tynntarmen; ”small intestinal bacterial overgrowth”) og beregne transitt-tiden fra munnen til cøcum (Simrén and Stotzer 2006). SIBO er proksimal migrasjon av bakterier fra tykktarmen til tynntarmen, og kan skape tidligere gassekskresjon enn forventet (Lin 2004). I diagnostiseringen av funksjonelle tarmlidelser benyttes ulike kriterier for å vurdere pusteprøver, med eller uten samtidig registrering av symptomer. I praksis fungerer metoden slik at man tar prøver av ekspirasjonsluften til testpersonen etter oralt inntak av et bestemt karbohydrat. Karbohydrater som når tykktarmen fermenteres av tarmbakteriene og gasser som dannes i denne prosessen går over til blodbanen, og videre ut via lungene. Rutinen gjentas hvert 15 minutt i tre timer, og prøvene blir til slutt analysert for å finne gasskonsentrasjonen i ekspirasjonsluften.

En rekke mulige feilkilder kan påvirke pusteprøveresultatene. Substrater som allerede befinner seg i ileum kan tømmes over i tykktarmen som følge av inntak av karbohydratløsning, og vise seg som en tidlig stigning i gassekskresjon, og feiltolkes som SIBO eller rask orocøkal transitt. Gass ( $H_2$ ) som på forhånd er fanget i feces kan frigjøres på grunn av økt tykktarmsmotorikk som følge av tilførsel av næring i magesekken (gastrokoliske reflekser), og fermentering i munnhulen kan også gi tilsvarende, misvisende resultater. For å minimalisere feilkilden med fermentering i munnhulen, kan det før karbohydratinntak renses med desinfiserende munnskyllevann eller etterskylles med vann (Di Stefano, Miceli et al. 2003). Rask transitt av mat gjennom tynntarmen er vanskelig eller umulig å skille fra SIBO, og vises som tidlig gassekskresjon (før 90 min) – men kilden er altså tykktarmen og ikke tynntarmen (Simrén and Stotzer 2006), (Sellin and Hart 1992). Generelt kan vi si at pusteprøvene bare kan si om fermentering foregår eller ikke. Hvor i tarmkanalen fermenteringen foregår, eksempelvis tynntarmen ved SIBO, må vurderes ut fra tilleggstester som billeddiagnostikk (scintigrafi) eller dyrking av tynntarmsinnhold (= gullstandard for diagnostisering av SIBO) (Khoshini, Dai et al. 2008).

## **1.6 Hensikten med studien**

Hensikten med denne studien er å undersøke om laktulose (som er et uabsorberbart, men fermenterbart karbohydrat) gir mer plager enn glukose (som er et lett absorberbart karbohydrat) hos pasienter med selvrappert matoverfølsomhet. Glukose brukes i denne

sammenhengen som placebo, for å måle effekten av forventninger til å få plager i forbindelse med testen. Rekkefølgen på inntaket av laktulose og glukose er tilfeldig (randomisert) og testen utføres uten at verken undersøker eller pasient vet hvilket karbohydrat som testes (dvs dobbeltblindt). Grunnen til dette er at resultatet i minst mulig grad skal forstyrres av bevisst eller ubevisst påvirkning fra pasient og undersøker.

Hypotese:

Pasienter med selvrappert matoverfølsomhet vil reagere med mer plager etter inntak av 10 g laktulose enn etter inntak av 10 g glukose.

## **2 Materiale og metode**

### **2.1 Pasienter**

Pasientene som deltok i denne studien var en del av MAI-prosjektet, og ble fortløpende inkludert mellom februar og september 2008. Eksklusjonskriterier var alder under 18 år, graviditet/amming, påvist organisk gastrointestinal sykdom, og antibiotikabruk siste 4 uker. Pasientene ble først henvist til allergolog fra fastlege eller sykehusspesialist, med mageplager og spørsmål om matvareallergi. Med mindre allergologen fant holdepunkter for opplagt matvareallergi, ble pasientene sendt videre til MAI-gruppen. Prosjektet er et tverrfaglig samarbeid som fordeler seg på ulike avdelinger. Deltakerne må gjennom en allergologisk vurdering, samt gastroenterologiske, psykologiske og ernæringsmessige vurderinger. Allergologen utfører prikktester på hud med bruk av standardallergener og blodprøver for å kartlegge IgE-nivåer i serum (både totalnivå og allergen-spesifikke nivåer). Ved gastroenterologisk avdeling blir det tatt blant annet avføringsprøver og gastroskopi for å utelukke organiske sykdommer som cøliaki, infeksjoner, tykktarmskreft og tarm-inflammasjon. Pasientene blir også bedt om å fylle ut et spørreskjema for diagnostisering av funksjonelle tarmlidelser. Den psykologiske vurderingen består av kartlegging av psykiske problemer ved bruk av standardisert intervju og ulike spørreskjema. Ernæringsfysiologen kartlegger blant annet kostholdet og foretar matvareprovokasjonstesting (inkludert DBPCFC).

#### **2.1.1 Klargjøring av eget bidrag**

Som del av pasientenes utredning har jeg i min studie hatt ansvar for å gjennomføre pustetester av 27 pasienter. Pasientene måtte gjennomgå to testdager, hvor hver test tok tre timer. Regnet per pasient brukte jeg da tilsammen  $27 \times 2 \times 3 = 162$  timer på den praktiske gjennomføringen av pusteprøvene. To ulike testdager var nødvendig, da det ble gitt forskjellige karbohydratløsninger som substrat. I tillegg delte jeg ut symptomskjema som pasientene ble bedt om å fylle ut etter testens slutt. I etterkant plottet jeg inn gasskonsentrasjonene og symptomene (manuelt) i en database, og foretok selv de statistiske beregningene.

## 2.2 Forsøksdesign

Alle pasientene måtte fullføre to testdager med inntak av 10 g laktulose den ene dagen og 10 g glukose (placebo) den andre dagen. Undersøkelsen ble foretatt med dobbel blinding, det vil si at verken undersøker eller pasient fikk vite hvilket karbohydrat som ble inntatt hvilken dag. Pasientene ble også bedt om å besvare to spørreskjema, et for å kartlegge plager i hverdagen (vedlegg 1) og et annet for å kvantitere symptomer etter karbohydratinntak (vedlegg 2).

Hver av dagene møtte pasientene opp fastende (ikke mat eller drikke i 10 timer, med unntak av litt vann). De skulle ikke spise fiberrik mat dagen før. Søvn, tobakksbruk og anstrengende fysisk aktivitet var ikke tillatt i timen før eller under testen.

Undersøkelsen startet med å ta en pusteprobe, en såkalt null-prøve (basalnivå av gass) for å ha en utgangsverdi å avlese resultatene fra. Deretter fikk pasientene utdelt enten 10 g laktulose (Kristalose<sup>TM</sup>; Bertek Pharmaceuticals Inc., Milano, Italia) eller 10 g glukose (Glucosum anhydricum ad usum parenterale, Apotekproduksjon AS, Oslo, Norge), blandet ut i 120 ml vann fra springen. Det ble etterskylt med 60 ml vann etter både glukose- og laktuloseinntak. Begge sukkerløsningene ble utdelt i samme type beger med lik mengde vann. Smaken er søtlig for begge karbohydrater. Hvert 15 minutt i tre timer ble det tatt pustetester. Figur 2.1 viser utførelse av pustetesten.

Samme dag som pustetesten ble utført, ble alle pasientene undersøkt med en rektal dialyseslange. Slangen var laget av en semipermeabel cellulosemembran, 12 cm lang og fylt med 4 ml Reheomacrodex®. Den ble satt inn 30 minutter etter at pustetesten var ferdig utført, og tatt ut etter 4 timer. Hensikten var å samle opp småmolekylære (<14 kDa) substanser i endetarmens lumen for videre analyse. Prosedyren var godt tolerert, og pasientene kunne bevege seg fritt etter at dialyseslangen var blitt satt inn. Undersøkelsen ble gjennomført begge testdagene.





**Figur 2.1** Utførelse av pustetest. Pasienten blåser i ballongen og undersøkeren stenger igjen ventilen på sprøyten slik at utpustluften samles. Foto: privat.

## 2.3 Pustep prøvene

### 2.3.1 Prøvetaking

Prøvetakingen ble gjennomført ved at testpersonen ble bedt om å trekke inn pusten normalt (inspirasjon), samtidig som et munnstykke festet til en alveolær luftsamler ble plassert ved pasientens munn. Når munnstykket var godt plassert, ble pasienten bedt om å blåse ut luften (ekspirasjon) med normal, rolig kraft, og så lenge som mulig, for å fylle luftsamleren. Det vi ønsket var å fange den siste resten av ekspirasjonsluften "alveolærluften"; siden denne luften står i best likevekt med blodet, og det var derfor viktig å holde utpusten så lenge som mulig. Når pasienten nærmet seg slutten på ekspirasjonen gjorde han/hun tegn til undersøker og ventilen på sprøyten ble stengt igjen og luften holdt tilbake. Det var viktig at ventilen ble stengt igjen mens ekspirasjonen fremdeles pågikk.

Den oppsamlede luften ble så sprøytet inn i en Quintron Microlyzer (Quintron Instrument Company) som er et apparat som separerer luftprøvene slik at det blir mulig å lese av  $H_2$ ,  $CH_4$  og  $CO_2$ - konsentrasjonen. Verdiene ble avlest og notert på et eget skjema, og rutinen fortsatte

til det var gjort til sammen 13 målinger (det vil si i 180 minutter). De målte gasskonsentrasjonene ble til slutt fremstilt i en graf, som funksjon av tid.

### 2.3.2 Analyse

Til analysene av pusteprøvene ble det brukt en gasskromatograf, Quintron MicroLyzer SC modell. Den registrerer konsentrasjonen av hydrogen, metan og karbondioksid, og bruker luft fra rommet som bærerergass som filtreres gjennom et tørkemiddel. Prøvene blir fraktet gjennom to kromatografikolonner ved hjelp av bærerergassen. I den ene kolonnen separeres hydrogen og metan, i den andre kolonnen analyseres karbondioksid. Fra tre små vinduer kan resultatene avleses og noteres.

En liten pumpe på innsiden av instrumentet fører bærerergassen gjennom maskinen. Først passerer den en kolonne som måler fuktighet, 'SivRite-3'. Pumpen fortsetter å frakte bærerergassen videre, til et apparat som kontrollerer strømmingen (flow-rate control) og herfra videre til 'flow splitter valve' som justerer balansen av strømminger som passerer gjennom kolonnene. Strømmen splittes så til hver av kromatografikolonnene og herfra til ulike sensorer. Sensoren for 'flow' er knyttet til hydrogen- og metansensorene. I den ene kolonnen separeres hydrogen og metan via en 'fast fase'-sensor. Karbondioksid analyseres i den andre kolonnen og registreres av en varmestyrte detektor. Karbondioksid brukes til å beregne en korreksjonsfaktor som brukes for å justere verdiene for H<sub>2</sub> og CH<sub>4</sub>.

For å forhindre fuktskader på kromatografikolonnene som separerer gassene, blir bærerergassen først fraktet gjennom en kolonne som inneholder et tørkemiddel. Dette er også med på å redusere effekten av andre mulige kontaminanter fra romluften, som alkohol, karbonmonoksid og hydrokarboner (Modell SC MicroLyzer, Service Manual, 1994). Detaljert teknikk for kalibrering og praktisk gjennomføring av analysene er omtalt i vedlegg 4. Kalibrering ble foretatt hver morgen før pustetestene ble gjennomført. Kalibreringsgass (H<sub>2</sub> og CH<sub>4</sub>) med bestemte gasskonsentrasjoner ble sprøytet inn i apparatet. Dette ble gjort for å få en standardgass å foreta målinger ut fra. Figur 2.2 viser et Quintron Microlyzer apparat.



**Figur 2.2** Bildet viser Quintron Microlyzer. Oppsamlet gass sprøytes inn i kolonnen via tørkemiddelet. Gassekskresjon avleses i vinduet øverst til venstre. Foto: privat.

### 2.3.3 Tolkning

I denne studien ble verdier for å tolke pusteprovne bestemt ut fra Pimentel og medarbeidere sine kriterier for SIBO. Kriteriene for positive resultater er som følger: om det fremkommer en gasstigning  $>20$  ppm (parts per million) fra utgangsverdien i løpet av 180 min ("all-time-positive") eller om gassekskresjon er  $>20$  ppm før 90 min i testen ("early-positive") (Morken, Nysaeter et al. 2008). "Early-positive"-kurver regnes også som "all-time-positive"-kurver. En såkalt tidlig stigning i gassekskresjon kan reflektere SIBO eller hurtig tynntarmspassasje. De fleste pasienter produserer  $H_2$ -gass, og en andel er  $CH_4$ -produsenter. Pusteprovkriteriene gjelder i utgangspunktet for ekskresjon av både metan og hydrogen, men i denne studien valgte vi å bare bruke kriteriene for å vurdere hydrogenutskillelse, fordi metanekskresjon (etter erfaring fra Haukeland Universitetssykehus) endrer seg lite i løpet av testperioden. Metanproduksjon er definert som metan  $>1$  ppm over atmosfærisk metankonsentrasjon, som er ca. 1.8 ppm (Levitt, Furne et al. 2006).

## 2.4 Symptomskjema

Spørreskjemaene som ble besvart før testen var "Roma II (kortversjon)" (vedlegg 1) og "gradering av mageplager" (IBS-SSS) (se vedlegg 3). Etter testen var utført, ble symptom-

skjema (Farup) for å kartlegge eventuelle mageplager etter inntak av karbohydratløsningen besvart (vedlegg 2).

Roma II kortversjon brukes på Haukeland Universitetssykehus for diagnostikk og kvantitering av funksjonelle mageplager, som IBS og funksjonell dyspepsi. Skjemaet består av seks deler, hvor fem utgjøres av bolker med ja/nei spørsmål. Det blir også stilt spørsmål for å utelukke andre sykdommer/tilstander. I den tredje delen av spørreskjemaet blir pasienten bedt om å fylle ut en score (Kane-score) på ulike symptomer som kvalme, oppblåsthet, magesmerter, forstoppelse, diarè og anoreksi (ulyst på mat). Symptomene angis på en skala fra 0 til 10, der 0 er ingen symptomer og 10 er alvorlige symptomer, og beskriver hvordan pasienten opplever plagene generelt i hverdagen. Maksimal sammenlagt score er 60 (Kane, Sandborn et al. 2003).

Pasientene ble også bedt om å fylle ut et skjema for å gradere mageplager de opplever i hverdagen (IBS-SSS). Maksimal symptomscore er 500 og plagene som rangeres er magesmerter, oppblåsthet/stinnhet, avføringsmønster og hvordan dette påvirker livskvaliteten (Francis, Morris et al. 1997).

Etter inntak av både laktulose og glukose ble pasientene bedt om å fylle ut et symptomskjema, modifisert etter Farup og medarbeidere (Farup, Monsbakken et al. 2004), for å kartlegge plager som kunne ha oppstått i forbindelse med karbohydratinntaket, og om disse var av samme type som hverdagsplagene. Symptomene var smerte, rumling, luftplager, diarè og forstoppelse, og de var gradert som ingen (= 0), milde (= 1), moderate (= 2) og alvorlige plager (= 3). Tidspunktet for når plagene oppstod etter test ble også angitt (under testen eller etter 0-2 t, 2-4 t, 4-8 t, eller >8 t), og varigheten ble gitt en score (0-2 t = 1; 2-4 t = 2; 4-8 t = 3; >8 t = 4). Score for alvorlighet og score for varighet ble multiplisert, og disse verdiene ble så summert til en total symptomscore (Farup-score). Maksimal poengscore er 60. Skjemaet ble besvart dagen etter, og sendt tilbake per post.

I denne studien valgte jeg å sammenligne symptomer etter test (Farup-score), med hverdagsplager målt som IBS-SSS. IBS-SSS fungerer som et mål på den totale symptomscoren, og er derfor en god parameter å sammenligne Farup-score med. Da jeg sammenlignet symptomscore for ulike enkeltsymptomer mellom metanprodusenter og ikke-

metanprodusenter, valgte jeg å bruke Kane-score. Kane-score gir et oversiktlig bilde av de individuelle symptomene og ble derfor aktuell i denne sammenhengen.

## **2.5 Prosedyre for randomisering og blinding**

Programmet GraphPad StatMate (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) ble brukt for å lage en randomiseringsliste, det vil si en liste med nummer over pasienter og hvilket karbohydrat de skulle få første dagen og andre dagen (laktulose eller glukose). Dagen før testen ble karbohydratløsningen blandet til utfra randomiseringslisten av en uavhengig medarbeider som ikke var tilknyttet selve forsøket. Slik ble både undersøkeren og pasienten blindet (= dobbeltblinding). Pasientene fikk ingen informasjon om gassutskillelsen før etter at forsøket var over.

## **2.6 Statistikk**

Data ble analysert ved bruk av statistikkprogrammet GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Resultatene ble angitt som gjennomsnittsverdier med standardfeil (SEM). Programmet ble brukt for å beregne AUC (arealet under kurven) av gassekskresjon og for å sammenligne forskjeller etter laktulose og glukose. Paret t-test ble benyttet for å sammenligne forskjeller etter laktulose og glukose, mens Pearsons korrelasjonsanalyse ble brukt for å beregne korrelasjon mellom parametre. Uparet t-test ble brukt for å sammenligne forskjeller i symptomer mellom metanprodusenter og ikke-metanprodusenter. P-verdier  $<0.05$  ble regnet som statistisk signifikante.

## **2.7 Etikk**

Denne studien inngår i et større prosjekt om utredning og diagnostikk av matoverfølsomhet ved Haukeland Universitetssykehus. Protokollen for dette prosjektet er godkjent av etisk komité, region Vest (REK Vest), og prosjektet er meldt til norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS. Undersøkelsene er utført i henhold til Helsinkideklarasjonen.



## 3 Resultater

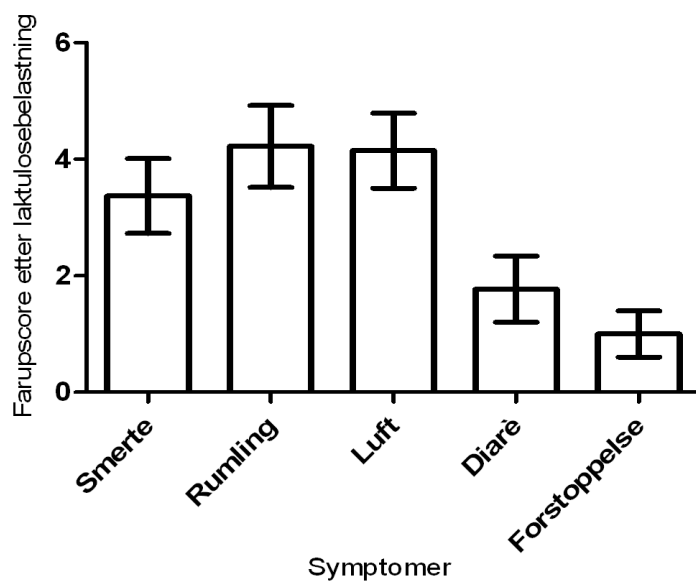
### 3.1 Pasienter

Tretti pasienter ble spurt om å delta i MAI-utredningen, men 3 valgte å trekke seg fordi de syntes undersøkelsene var for besværlige og/eller tidkrevende. I studien min inngikk derfor 27 pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet, 23 kvinner (85 %) og 4 menn (15 %). Alderen varierte mellom 18 og 64 år, med gjennomsnitt på 36.0 år. Matallergi eller annen organisk sykdom som kunne forklare plagene ble ikke påvist hos noen. Tjue-fem av de 27 pasientene (92.6 %) som inngikk, oppfylte Roma II-kriteriene for IBS. De to pasientene som ikke oppfylte Roma II-kriteriene for IBS var begge plaget av magesmerter, men oppfylte ikke kriteriene for avføringsendringer. Disse to pasientene ble likevel inkludert i resten av analysene, fordi resultatene ikke ble annerledes ved å ekskludere dem.

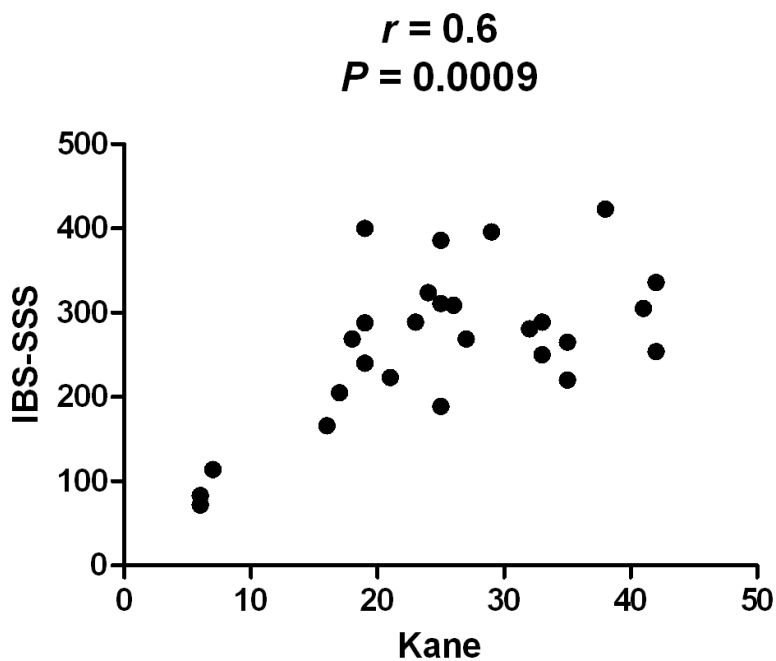
### 3.2 Symptomer

Tjue-en av de 27 pasientene (78 %) hevdet at inntak av laktulose reproduserte deres vanlige plager. Rumling og luft var de plagene som fikk høyest score etter inntak av laktulose (figur 3.1). Fire av pasientene rapporterte sterkere plager enn normalt. Etter inntak av glukose fikk 14 (52 %) reproduert sine vanlige plager, men ingen av disse angav sterkere symptomer enn vanlig. Det var ingen signifikant forskjell i symptomer 1. og 2. testdag. Symptomene etter test var uavhengig av testdagen (det vil si at det ikke var forskjell i symptomer etter test enten glukose/laktulose ble gitt dag 1 eller dag 2).

Gradering av mageplager i hverdagen ved IBS-SSS gir et mål på total symptomscore, og hverdagsplager målt som Kanescore gir et oversiktlig bilde av de individuelle symptomene. Hverdagsplager målt som IBS-SSS og Kane ble brukt til ulike formål i denne studien, men begge metoder graderer plager som pasientene opplever til vanlig. Dette reflekteres i at det var god korrelasjon mellom de to målene på hverdagsplager (figur 3.2). Gjennomsnittlig Kanescore var 25.3 og gjennomsnittlig IBS-SSS var 265.0. Kanescore for de individuelle symptomene var kvalme  $3.3 \pm 0.5$ , oppblåsthet  $6.1 \pm 0.6$ , magesmerter  $5.6 \pm 0.5$ , forstoppelse  $3.0 \pm 0.6$ , diaré  $4.9 \pm 0.7$  og anoreksi  $2.3 \pm 0.6$  (figur 3.3).

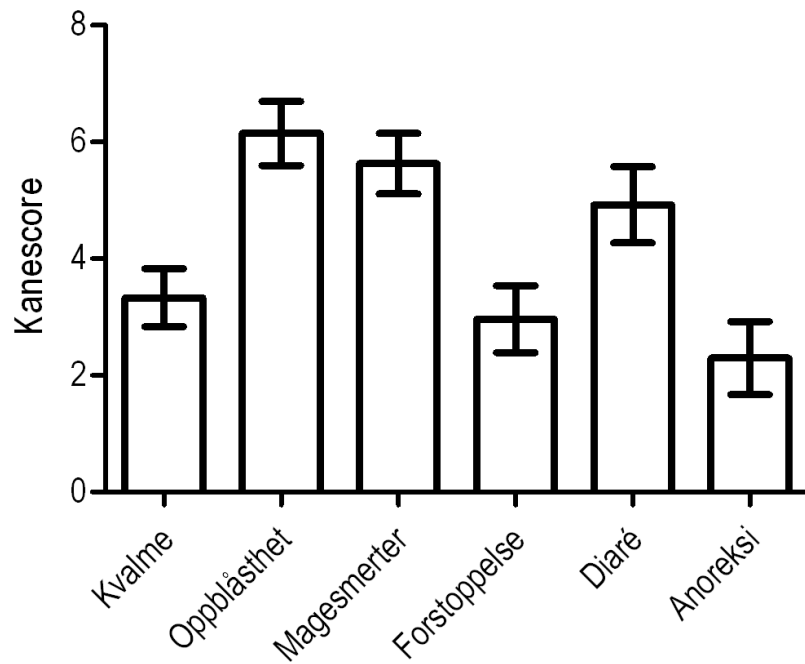


**Figur 3.1** Gjennomsnittlig symptomscore (med standardfeil, SEM) for smerte, rumling, luft, diaré og forstoppelse etter inntak av 10 g laktulose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 27).

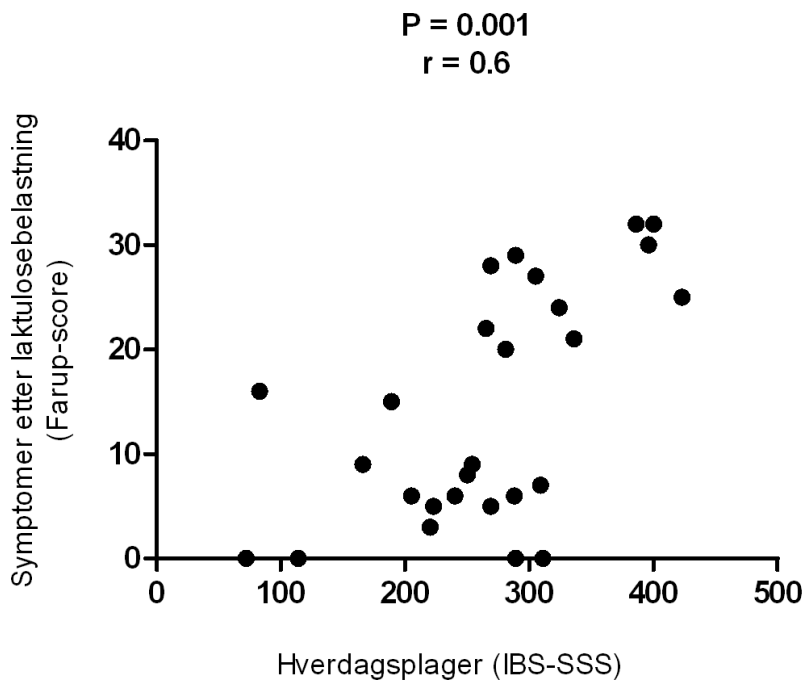


**Figur 3.2** Korrelasjon mellom hverdagsplager målt som Kanescore og hverdagsplager målt som IBS-SSS hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 27).





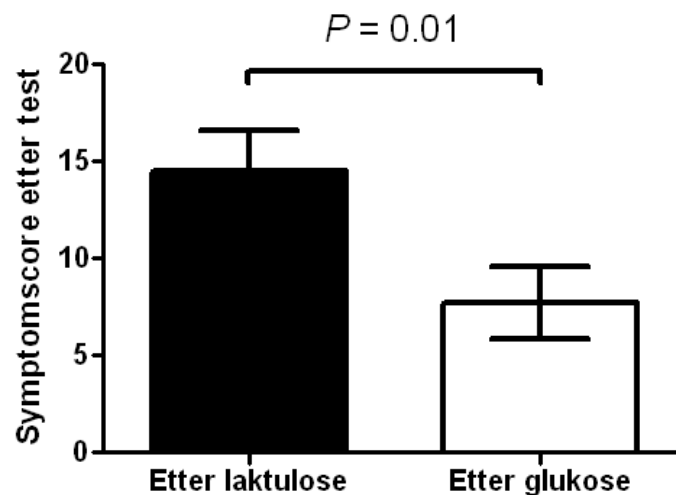
**Figur 3.3** Gjennomsnittlig symptomscore (med standardfeil, SEM) for kvalme, oppblåsthet, magesmerter, forstoppelse, diaré og anoreksi (ulyst på mat) i hverdagen hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 27).



**Figur 3.4** Sammenheng mellom grad av hverdagsplager (målt som IBS-SSS) og symptomscore etter laktulosebelastning hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 27).

Grad av hverdagsplager, målt som IBS-SSS, korrelerte med symptomer etter inntak av laktulose (Pearsons  $r = 0.6$ ) og denne korrelasjonen var statistisk signifikant ( $P = 0.001$ ) (Figur 3.4). Det var ingen signifikant korrelasjon mellom symptomscore etter glukosebelastning og grad av hverdagsplager ( $r = 0.3$ ;  $P = 0.1$ ; ikke fremstilt grafisk).

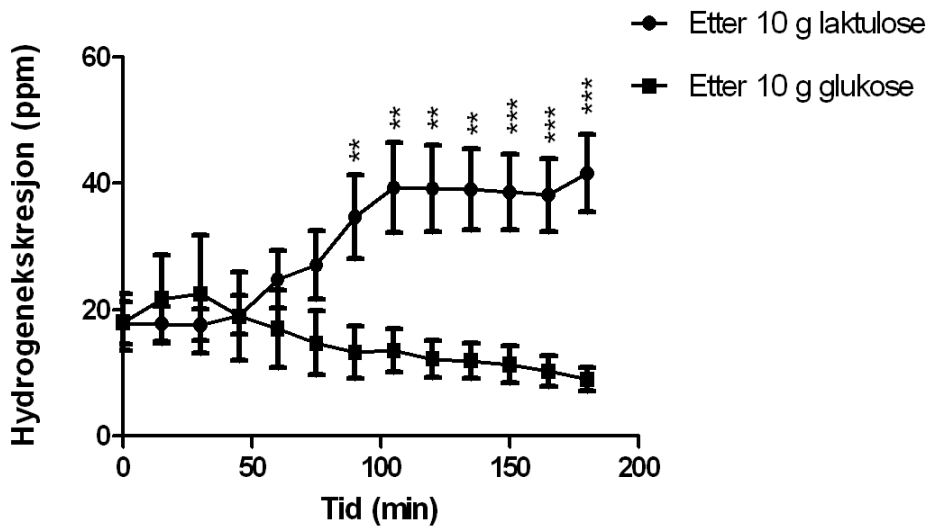
Symptomscore etter inntak av 10 g laktulose var signifikant høyere enn symptomscore etter 10 g glukose ( $P = 0.01$ ) (figur 3.5).



**Figur 3.5** Gjennomsnittlig symptomscore (med standardfeil, SEM) etter 10 g laktulose og etter 10 g glukose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet ( $n = 27$ ).

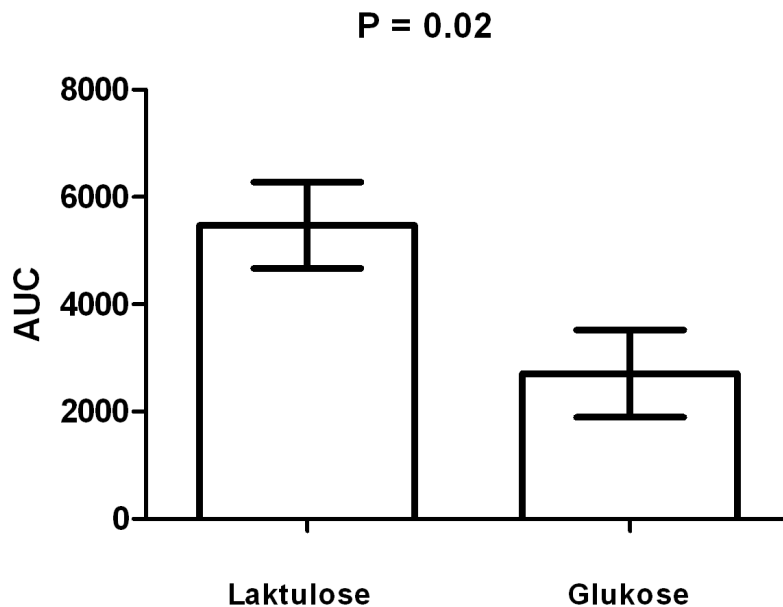
### 3.3 Gassutskillelse

Ekskresjon av hydrogen, målt som ppm (parts per million), var signifikant forskjellig for laktulose og glukose etter 90 minutter og utover. Etter 15 minutter var P-verdien 0.5 og fortsatte deretter å falle, men ble ikke signifikant forskjellig før ved 90 minutter. På dette tidspunktet var P-verdien 0.004 og avtok gradvis frem mot 135 min, hvor den var 0.0006. Etter 150 minutter var P-verdien  $< 0.0001$  og den holdt seg på denne verdien til testen var over. Figur 3.6 viser hydrogenekskresjon etter inntak av laktulose og glukose, mens figur 3.7 viser arealet under hydrogenkurvene etter inntak av begge karbohydratene.



**Figur 3.6** Hydrogenekskresjon etter inntak av laktulose og glukose hos pasienter med selvrappert matoverfølsomhet ( $n = 27$ ). Ekskresjonsnivå av hydrogen er vist som gjennomsnittsverdier med standardfeil (SEM). Signifikant forskjellige gjennomsnittsverdier er vist (\*\*:  $P < 0.01$ ; \*\*\*:  $P < 0.001$ ).

AUC (arealet under hydrogenkurvene) for laktulose og glukose var signifikant forskjellig ( $P = 0.02$ ).



**Figur 3.7** Arealet under hydrogenkurvene for hver pasient ( $n = 27$ ) etter inntak av 10 g laktulose og 10 g glukose. Gjennomsnittsverdier med standardfeil, SEM er vist. Forskjellen i gasssekresjon målt på denne måten var signifikant forskjellig etter laktulose og glukose ( $P = 0.02$ ).

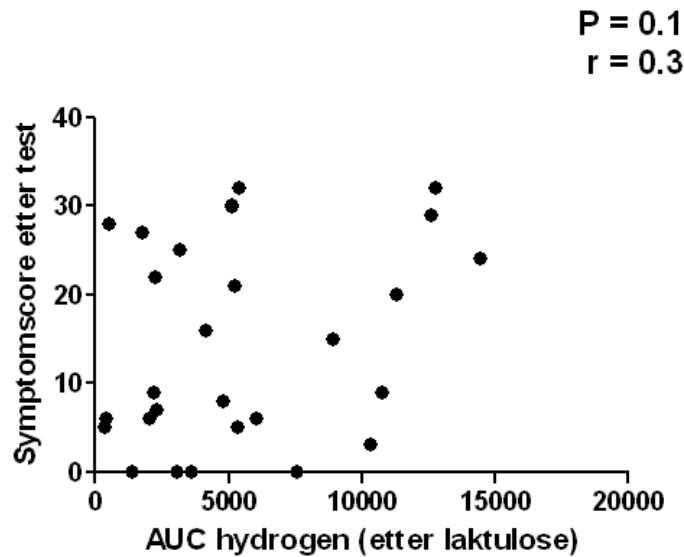
Nitten pasienter (70 %) slo ut positivt på pustetesten etter inntak av laktulose etter Pimentel og medarbeidere sine kriterier for SIBO (bakteriell overvekst). Hos seks pasienter (22 %) fremkom ”early-positive” utslag etter laktuloseinntak, mens 13 pasienter var ”all-time-positive”. Med placebo (glukose) var det 3 personer (11 %) som testet positivt. To var ”early-positive”, og 1 var ”all-time positiv”. De 8 pasientene som ikke var ”all-time-positive” etter inntak av laktulose, skilte også ut økte mengder hydrogengass sammenholdt med basalnivået, men ikke i stor nok grad til å regnes som positive. De 24 pasientene som ikke var ”all-time-positive” etter inntak av glukose, skilte imidlertid ikke ut økte mengder hydrogengass sammenholdt med basalnivået. Tabell 3.1 viser gassekskresjon >20 ppm etter laktulose og glukose.

**Tabell 3.1** Gassekskresjon >20 ppm fra utgangsverdien

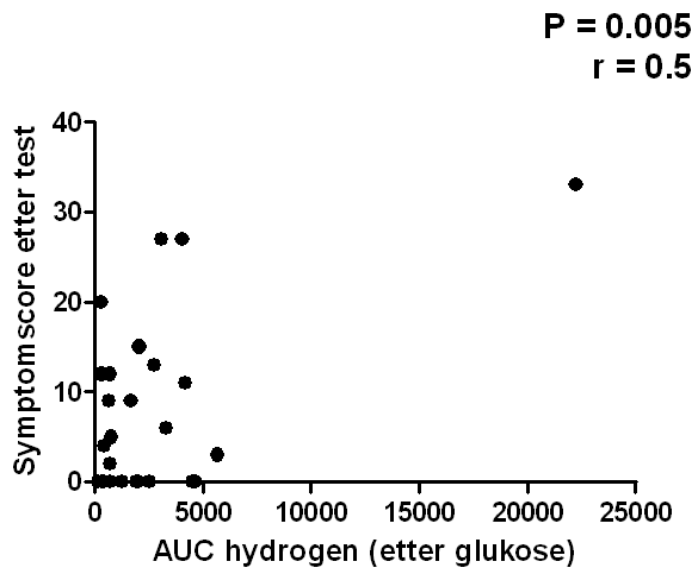
	<b>Laktulose (n = 19)</b>	<b>Glukose (n = 3)</b>
Gassekskresjon (” <i>all-time-positive</i> ”) >20 ppm før 180 min	19 pasienter	3 pasienter
Gassekskresjon (” <i>early-positive</i> ”) >20 ppm før 90 min	6 pasienter	2 pasienter

### 3.4 Hydrogengass og symptomer

Etter inntak av laktulose var det ingen signifikant korrelasjon mellom gassekskresjon (målt som AUC) og symptomscore etter test (figur 3.8). Etter inntak av glukose var det imidlertid en signifikant korrelasjon (figur 3.9), men dette skyldes alene et ”uteligger”-punkt, som representerte en pasient med svært høy gassekskresjon og symptomscore etter inntak av glukose.

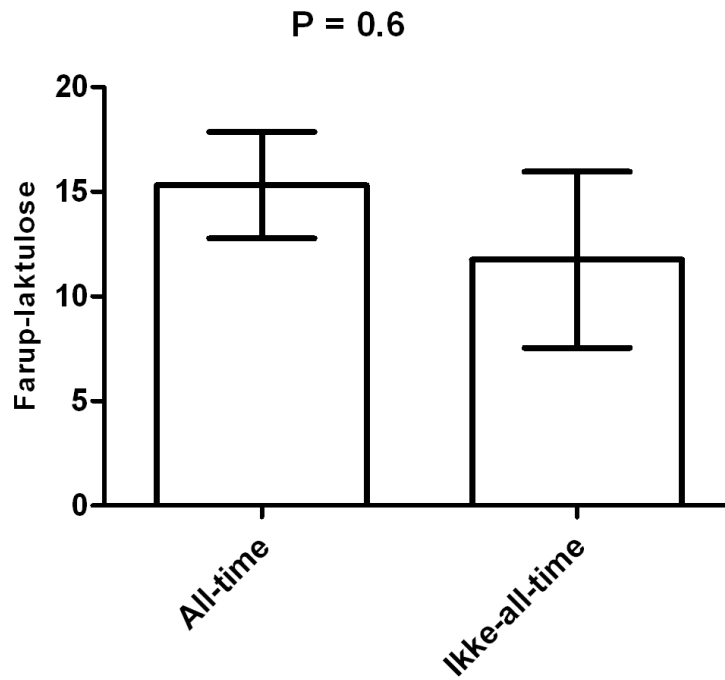


**Figur 3.8** Sammenheng mellom hydrogenekskresjon (målt som AUC) og symptomer etter test, etter inntak av 10 g laktulose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 27). Det er ingen signifikant korrelasjon.

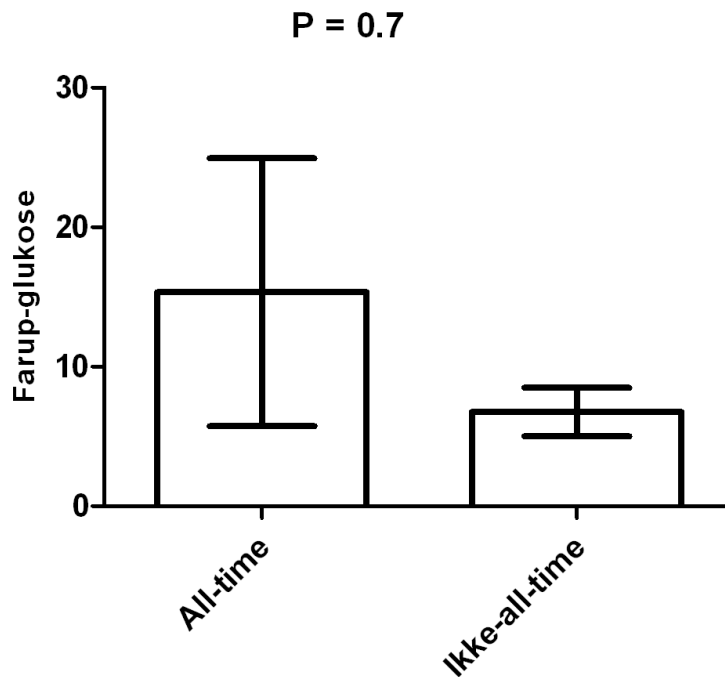


**Figur 3.9** Sammenheng mellom hydrogenekskresjon (målt som AUC) og symptomer etter test, etter inntak av 10 g glukose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 27). Det er en signifikant korrelasjon, men den forsvinner når punktet som representerer en pasient med svært høy gassekksjon og symptom score ekskluderes.

Det var ingen signifikant forskjell i symptom score etter test hos pasientene som ikke oppnådde en gassekksjon >20 ppm, og pasientene som slo ut positivt på pustetesten. Dette var tilfellet for både laktulose ( $P = 0.6$ ) og glukose ( $P = 0.7$ ) (figur 3.10 og 3.11).



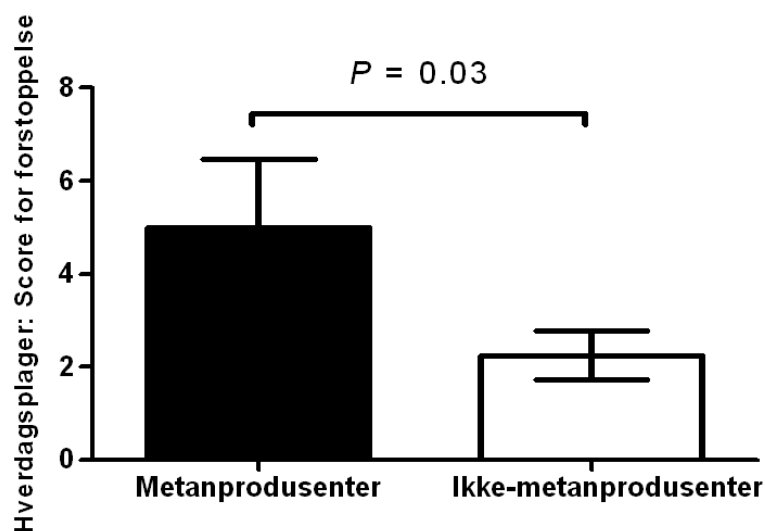
**Figur 3.10** Gjennomsnittlig symptomscore med standardfeil, SEM, etter inntak av laktulose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet ( $n = 27$ ). Det var ingen signifikant forskjell ( $P = 0.6$ ) mellom ”all-time positive”-pasienter ( $n = 19$ ) og ”ikke-all-time positive”-pasienter ( $n = 8$ ).



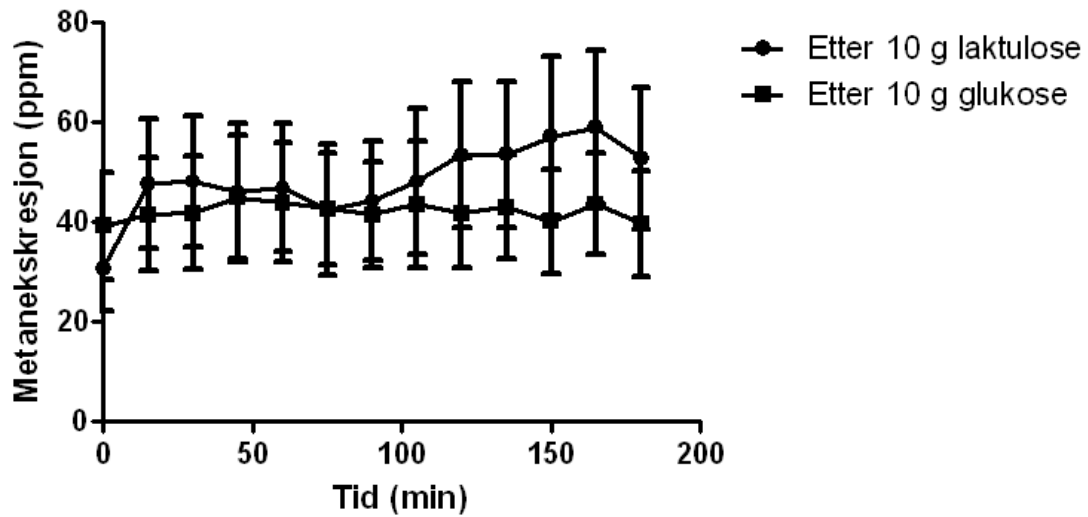
**Figur 3.11** Gjennomsnittlig symptomscore med standardfeil, SEM, etter inntak av glukose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet ( $n = 27$ ). Det var ingen signifikant forskjell ( $P = 0.7$ ) mellom ”all-time positive”-pasienter ( $n = 3$ ) og ”ikke-all-time positive”-pasienter ( $n = 24$ ).

### 3.5 Metanprodusenter

Sju pasienter var metanprodusenter, og 4 av disse testet positivt for SIBO etter Pimentel og medarbeideres kriterier for vurdering av hydrogenstigning. Metanutskillelsen endret seg ikke i løpet av testen, og det var ingen signifikant forskjell i metanutskillelse etter laktulose og glukose (figur 3.12). Det var ingen signifikante forskjeller i den totale score for hverdagsplager etter Kane mellom metanprodusenter og ikke-metanprodusenter. Blant de individuelle hverdagsplagene var det kun score for forstoppelse som var signifikant forskjellig ( $P = 0.03$ ) mellom metanprodusenter og ikke-metanprodusenter. Dette er fremstilt grafisk i figur 3.13 (de andre, individuelle scorene vises ikke fordi de ikke var signifikant forskjellige mellom metanprodusenter og ikke-metanprodusenter). Det var ingen forskjeller i symptomscore etter inntak av laktulose ( $P = 0.5$ ) eller glukose ( $P = 0.4$ ) mellom metanprodusenter og ikke-metanprodusenter (ikke fremstilt grafisk).



**Figur 3.12** Gjennomsnittlig symptomscore med standardfeil (SEM) for forstoppelse hos metanprodusenter ( $n = 7$ ) og ikke-metanprodusenter ( $n = 20$ ). Metanprodusentene angav signifikant høyere score for forstoppelse enn ikke-metanprodusentene ( $P = 0.03$ ).



**Figur 3.13** Metanekskresjon etter inntak av laktulose og glukose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (n = 7). Ekskresjonsnivå av metan er vist som gjennomsnittsverdier med standardfeil (SEM). Det var ingen signifikante forskjeller i metanekskresjon etter laktulose og glukose ved noe tidspunkt i løpet av testperioden.



## 4 Diskusjon

Studien støtter den fremsatte hypotesen om at 10 g laktulose ville gi sterkere symptomer enn 10 g glukose hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet.

Vi brukte laktulose som modellsubstans for å fremkalle karbohydratmalabsorpsjon. Det er tidligere vist at IBS-pasienter får mer mageplager enn friske etter inntak av 10 g laktulose (Morken, Berstad et al. 2007). Pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet er typisk bekymret for hva de spiser og om dette kan skape problemer. Det var derfor viktig å utelukke at symptomene kun skyldtes forventninger til selve testen. Vi brukte derfor glukose som placebo for karbohydratmalabsorpsjon.

At inntak av 10 g laktulose gav symptomer som korrelerte med pasientenes hverdagsplager, og at inntak av 10 g glukose fremkalte signifikant mindre symptomer, tyder på at intoleranse for tungt fordøyelige karbohydrater ikke alene kan forklares utfra pasientenes forventninger til å oppleve symptomer. At symptomene ikke var avhengig av testdagen (første dag i forhold til siste dag) støtter også dette synet.

Selv om inntak av laktulose gav mer symptomer enn etter inntak av glukose, var ikke pasientene helt fri for plager etter glukoseinntaket. Grunnen til dette er sannsynligvis sammensatt. Pasientene kom til utredning for kroniske mageplager og var nok spent på hva utredningen ville vise. I en testsituasjon som vår, hvor man har fokus på og blir bedt om å føle etter og skrive ned sine magesymptomer, vil nok en viss grad av forventninger være til stede. En slik forventningseffekt kan bidra til økt "noceborespons". I tillegg vil pasienter med funksjonelle tarmlidelser gjerne ha en viss grad av "basal" symptombelastning, og vil trolig rapportere dette på et symptomskjema, nærmest uavhengig av karbohydratinntak. Som nevnt i metoddelen, gjennomgikk alle pasientene i etterkant av pusteprovne en 4 timers undersøkelse med rektal dialyseslange. Dette kan tenkes å ha bidratt til pasientenes rapporterte symptomutvikling etter test, men det virker lite trolig, siden prosedyren var godt tolerert. Dessuten var gassrelaterte plager de mest plagsomme symptomene etter test, og det kan vel vanskelig forklares utfra et fremmedlegeme i endetarmen. For ordens skyld skal det presiseres at pasientene ble undersøkt med rektal dialyseslange begge testdagene, slik at dette uansett ikke kan forklare forskjellen i symptomer etter laktulose sammenlignet med glukose. Endelig hadde noen få av pasientene – uventet tegn til fermentering også av glukose, tydende på bakteriell overvekst i tynntarmen (se senere). Dette kunne vært unngått ved å bruke en

annen substans enn glukose som placebo, men da ville smaken på oppløsningen som pasientene drakk blitt en annen. Å sette ned en vandig og karbohydratfri løsning direkte ned i tynntarmen – via sonde – kunne kanskje vært et alternativ, men dette er både ressurskrevende og utsetter pasientene for skadelig stråling (fordi man må bruke røntgenapparat for å påse at sonden ligger riktig). Selv om glukose og laktulose ikke smaker helt likt, er det ikke stor forskjell, og pasientene hadde på forhånd ingen formening om hvilket karbohydrat det var forventet at de ville reagere på, og heller ingen kunnskap om hva som smaker søtest av laktulose og glukose. I så henseende var det trolig viktigst i denne studien at undersøkeren var blindet.

Selv om de fleste av pasientene i denne studien angav at de var plaget med oppblåsthet, var det likevel ingen sikker sammenheng mellom gassutskillelse og symptomer etter test. I det følgende drøftes ulike mekanismer som kan forklare diskrepansen – både utfra metodologiske begrensninger og i lys av funn fra andre studier. Deretter diskuteres betydningen av metanproduksjon og hvorvidt andre fermenteringsprodukter enn gass kan tenkes å forklare symptomene bedre. Muligheten for at pasientene kan bli bedre ved å redusere inntaket av tungt fordøyelige karbohydrater nevnes kort avslutningsvis.

## **4.1 Metoden**

En svakhet ved å måle intestinal gassproduksjon som gassutskillelse i utpustluften, er at bare rundt 20 % av gassen som dannes i tarmen skilles ut i ekspirert luft: den totale gassproduksjon måles altså ikke direkte. Gass som eventuelt dannes og skilles ut i tiden etter at pasientene har blitt undersøkt, blir heller ikke målt. Bruk av 24 timers indirekte kalorimetri er i så måte en bedre egnet undersøkelse, og King og medarbeidere (King, Elia et al. 1998) fant faktisk ved bruk av slik metodikk at IBS-pasienter produserer mer gass enn friske. Sen og medarbeidere (Sen, Dear et al. 2002) har vist at gassproduksjon målt som gassutskillelse i ekspirasjonsluft etter laktulosebelastning gav et dårlig mål på den totale gassproduksjonen, sammenlignet med gassproduksjon målt ved indirekte 24 timers kalorimetri. Bruk av 24 timers indirekte kalorimetri må altså regnes som en bedre metode for måling av total gassproduksjon, men teknikken er både tidkrevende og kostbar, og krever spesialutstyr. I så måte kan det nevnes at gruppentil Hunter kun har brukt denne metoden til å undersøke et svært lite antall pasienter.

Bruk av pusteprøver for å estimere gassproduksjon er og blir langt mer utbredt, selv om resultatene kan være vanskelige å tolke i visse sammenhenger (Simrén and Stotzer 2006).

Hydrogenpustetester med laktulose og glukose som substrat regnes i dag som den mest brukte metoden i diagnostiseringen av SIBO (Simrén and Stotzer 2006). I en studie av Morken og medarbeidere ble hydrogenpustetest med laktulose som substrat tatt i bruk for å diagnostisere bakteriell overvekst (SIBO) hos pasienter med INS etter gjennomgått infeksjon med parasitten *Giardia lamblia* (Morken, Nysaeter et al. 2008). Bruk av hydrogenpustetest, også her med laktulose som substrat, ble i en annen studie benyttet for å undersøke om intestinal gassproduksjon kunne være årsaken bak abdominale smerter hos pasienter med funksjonelle mageplager (Morken, Berstad et al. 2007). Selv om bruk av hydrogenpusteprøver kanskje ikke er den mest optimale metoden for å kvantitere gassproduksjon, har de en viktig funksjon i å verifisere om fermentering finner sted eller ikke. Sammenholdt med symptomregistrering er dette en praktisk måte å avgjøre hvorvidt pasientenes symptomer er relatert til fermentering eller ikke.

## **4.2 Tarmens sensorikk og motorikk**

Det er tidligere vist at gassutvidelse av tarmen tåles dårligere hos pasienter med IBS enn friske personer (Lasser, Bond et al. 1975). Selv om oppblåsthet er blant de vanligste symptomene hos pasienter med funksjonelle tarmlidelser, er det gjerne forbausende dårlig samsvar mellom denne subjektive opplevelsen og den faktiske mengden gass i tarmene (Azpiroz and Malagelada 2005). Økt smertefølsomhet (visceral hypersensitivitet) sees hos mange IBS-pasienter, og til en viss grad kan kanskje overfølsomhet for mat hos IBS-pasienter oppfattes som en form for visceral hypersensitivitet. Både perifere og sentrale mekanismer, inkludert psykososiale forhold, påvirker tarmens følsomhet (Anand, Aziz et al. 2007), og visceral hypersensitivitet kan derfor oppstå i flere nivå: både lokalt i organet, i ryggmargen, og i hjernens oppfattelse og tolkning av informasjonen. Forstyrrelser i persepsjonen av gass kan tenkes å forklare hvorfor sterke symptomer oppleves ved karbohydratmalabsorpsjon hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet i forhold til hos friske.

Ikke bare reagerer pasienter med funksjonelle tarmlidelser med mer smerter enn friske ved gassproduksjon i tarmen – de transporterer også gassen dårligere (Serra, Azpiroz et al. 2001).

Det er sannsynlig at forstyrrelser i tarmmotorikken er involvert i slik gassretensjon. Ineffektiv propulsjon og fremdrift av gass i tarmen kan føre til lokal utvidelse og utspilling av enkelte tarmavsnitt. I kombinasjon med visceral hypersensitivitet kan dette føre til sterke symptomer, selv ved lav gassdannelse (Azpiroz and Malagelada 2005). Motoriske forhold kan også forårsake både en følelse av oppblåsthet – og en synlig utvidelse av buken – uten at tarmgass er involvert i det hele tatt. I en nylig publisert studie gjennomført av Accarino og medarbeidere (Accarino, Perez et al. 2009), ble det vist at oppblåsthet kan oppstå ved at mellomgulvet (diafragma) presser innholdet i buken nedover, samtidig som musklene i fremre bukvegg (paradoksalt) relaxerer. Denne ”stempeeffekten” kan sannsynlig forklare en del tilfeller av oppblåst mage. Det er ukjent hvorfor fenomenet oppstår, men tilstanden ble beskrevet allerede i 1838 av Robert Bright, og oppfattet som en form for hysteri av Alvarez i 1949.

Det kan altså være flere grunner til at IBS-pasienter tåler inntak av tungt fordøyelige karbohydrater dårligere enn friske, og overproduksjon av gass er ikke nødvendigvis årsaken til dette. Selv om symptomene i denne studien ikke var korrelert med grad av gassutskillelse, ser symptomene likevel ut til å være relatert til fermentering, fordi plagene etter substratfermentering (laktulose) var sterkere enn uten substratfermentering (glukose).

### **4.3 Gassdannelse i tynntarm**

Gassrelaterte symptomer avhenger til en viss grad av hvor i tarmen gassen befinner seg. I en studie av Azpiroz og medarbeidere ble det vist at gass tolereres best i den proksimale delen av tykktarmen (Azpiroz and Malagelada 2005). I tynntarmen tolereres derimot gassen dårligere og kan skape ubehag (Harder, Serra et al. 2003). Sannsynligvis kan dette forklares ved at tykktarmen utvider seg ved gasspåvirkning, mens tynntarmen trekker seg sammen. Gassproduksjon i tynntarmen kan forekomme ved bakteriell overvekst: SIBO.

Glukose absorberes nærmest fullstendig i tynntarmen og ble i denne studien brukt som placebo. Det viste seg likevel at tre av pasientene slo ut positivt på H<sub>2</sub>-pustetesten etter inntak av glukose. Om en test er positiv eller negativ ble i denne studien vurdert ut fra Pimentel og medarbeidere sine kriterier for SIBO. I følge kriteriene er testen positiv om det forekommer en hydrogenstigning >20 ppm fra utgangsverdien før testperioden er over (Morken, Nysaeter

et al. 2008). To av pasientene var såkalte "early-positive" med en gassøkning på >20 ppm før 90 minutter, mens den siste pasienten var "all-time-positive", med en tilsvarende grenseverdi i løpet av testens varighet (180 min). Det er forskjellige meninger om hvordan man bør definere SIBO ut fra tolkninger av pusteprøver, men Simrén og medarbeider (Simrén and Stotzer 2006) foreslår i en oversiktsartikkel å bruke de samme kriteriene som vi har gjort for "early-positive"-vurdering: >20 ppm før 90 minutter.

SIBO kan gi økt fermentering og produksjon av gass i tynntarmen (Lin 2004). Symptomgivende SIBO kalles ofte "bakteriell-overvekst-syndrom" (Morken, Nysaeter et al. 2008). Det er viktig å ta hensyn til en rekke faktorer før man eventuelt slår fast at pasienten har SIBO. Mest viktig er kanskje det faktum at forekomsten av SIBO stilt utfra pusteprøve-resultater alene, er like stor hos friske personer som hos pasienter med mageplager. En studie av Pimentel og medarbeidere viste at 78 % av IBS-pasienter hadde SIBO utfra resultat av en laktulose-pusteprøve (Lin 2004), men ifølge Vanner og medarbeidere er dette tallet ikke forskjellig fra forekomsten hos helt friske (Vanner 2008).

To av pasientene som testet positivt med glukose angav reproduksjon av hverdagsplagene, men de angav ikke sterkere plager enn normalt. Begge rapporterte høyere symptomscore etter glukose enn etter laktulose. Begge pasientene hevdet at luft (gass) var det symptomet de var mest plaget av. Dette kan tyde på bakteriell-overvekst-syndrom med abnormal gassdannelse i tynntarmen. Den siste av de tre pasientene som testet positivt angav ingen plager.

Selv om SIBO kan gi symptomer, er det mye som tyder på at symptomene ved "vanlig" karbohydratintoleranse har sin opprinnelse i tykktarmen. I en studie av Jouët og medarbeidere (Jouët, Sabatè et al. 2002) ble det foreslått at symptomer ved karbohydratintoleranse (intoleranse = symptomatisk malabsorpsjon) stammer fra tykktarmen, og ikke fra tynntarmen. Studien viste at laktulose injisert direkte i kolon gav minst like høye symptomer som ved oralt laktuloseinntak. At symptomene ved karbohydratintoleranse har opphav i kolon støttes også av en studie av Cann og medarbeidere, som viste at symptomer etter inntak av mat hos IBS-pasienter tidsmessig falt sammen med starten av fermentering i tykktarmen (Cann, Read et al. 1983).

I denne mastergradsstudien var ikke hovedfokuset å undersøke hvor i tarmen symptomene hadde sin opprinnelse, men å undersøke om plagene etter laktulose kunne skyldes negative forventninger. For å undersøke om de tre pasientene som hadde hydrogenstigning etter glukoseinntak i denne studien virkelig hadde SIBO, kunne vi ha gjennomført tilleggstester, enten dyrking av tynntarmsinnhold (= gullstandard for SIBO) eller billediagnostikk (scintigrafi). Oral fermentering kan gi falskt positive resultater med tanke på SIBO (Simrén and Stotzer 2006). Det er mulig at dette var tilfelle hos den ene, asymptomatiske pasienten i vår studie som fremviste tidlig gassøkning etter glukose. I denne studien ble pasientene bedt om å etterskyldes munnen med 60 ml vann etter inntak av både laktulose og glukose. Kanskje vi heller burde ha brukt munnskyllevann (desinfiserende middel, for eksempel Corsodyl®) for å redusere oral fermentering og dermed unngå eventuelle feiltolkninger av SIBO.

Videre fant vi en signifikant korrelasjon mellom gassekskresjon (AUC) og symptomscore etter inntak av glukose. Dette var uventet, men skyldes alene en såkalt "uteligger", det vil si data fra en pasient som angav svært høy symptomscore og gassproduksjon i forhold til resten av gruppen (som tidligere nevnt hadde denne pasienten sannsynligvis SIBO), som gir en feilaktig fremstilling. Av denne grunn kan korrelasjonen mellom gassutskillelse etter glukose og symptomer etter test ikke vektlegges, selv om den var statistisk signifikant.

#### **4.4 Metan**

Metanutskillelse etter laktulose og glukose var ikke signifikant forskjellig på noe tidspunkt i løpet av pustetesten, ei heller arealet under metanekskresjonskurvene. Dette passer med at metanproduserende bakterier hovedsakelig finnes i distale del av kolon, og av den grunn ikke får tilgang til malabsorbert substrat i cøcum under en pusteprøve. Metanproduksjon er mer avhengig av endogene substrater (avstøtte celler og slim), enn av eksogen karbohydrattilførsel til proksimale del av kolon (Flourie, Pellier et al. 1991). Det var ingen forskjell i smertescore etter karbohydratinntak mellom metanprodusenter og ikke-metanprodusenter i denne studien, slik andre har funnet tidligere (Kajs, Fitzgerald et al. 1997). Metanprodusentene hadde derimot signifikant høyere symptomscore for forstoppelse enn ikke-metanprodusentene. Dette er et interessant funn, og passer med at metan er assosiert med forstoppelse i en rekke andre studier. I en studie av El Oufir og medarbeidere (El Oufir, Flourie et al. 1996) førte redusert tarmpassasje (medikamentelt fremkalt) til økt metanproduksjon. Metan kan imidlertid i seg

selv også forårsake langsom tarmpassasje (Pimentel, Lin et al. 2006). Effekten er kanskje mediert via redusert serotonin (Pimentel, Kong et al. 2004).

## **4.5 Kortkjedede fettsyrer**

Sluttprodukter av mikrobiell fermentering omfatter ikke bare gasser, men også kortkjedede fettsyrer, SCFA (hovedsaklig butyrat, propionat og acetat). SCFA, særlig butyrat, regnes som gunstig for vekst og differensiering av colonepitelet og antas å forebygge kreft, og det er som regel de positive effektene knyttet til SCFA som vektlegges i litteraturen. Butyrat dekker godt over halvparten av colonepitelets energibehov, og svikt i butyratmetabolismen regnes som mulig årsak til utvikling av inflammasjon i tarmen (Hamer, Jonkers et al. 2008). Mulige negative effekter av SCFA har hos mennesker blitt studert i langt mindre grad. En del studier tyder likevel på at konsentrasjonen av SCFA i feces hos IBS-pasienter avviker i forhold til friske (Mortensen, Andersen et al. 1987), (Treem, Ahsan et al. 1996) og (Kopecny and Simunek 2002). IBS-pasienter med forstoppelses-predominant symptomatologi (IBS-C) ser ut til å ha mindre SCFA i feces, mens IBS-pasienter med diaré-predominant symptomatologi (IBS-D) ser ut til å ha mer SCFA i feces (Mortensen, Andersen et al. 1987). Det er mulig at slike forandringer er en konsekvens av henholdsvis langsom og rask transit, snarere enn den primære årsak. I studien til Mortensen og medarbeidere var de fekale SCFA-konsentrasjonene likevel bemerkelsesverdig stabile fra dag til dag hos samme individ, og nærmest uavhengige av variasjoner i avføringsvolumet. Treem og medarbeidere (Treem, Ahsan et al. 1996) og Kopecny og medarbeidere (Kopecny and Simunek 2002) fant at IBS-pasienter har høyere konsentrasjon av butyrat i avføringen enn friske kontroller, selv om den totale SCFA-konsentrasjonen var mindre. Det er foreløpig uklart hvilken rolle SCFA spiller i utviklingen av IBS, men det er interessant å merke seg at butyrat administrert som klysterløsning hos forsøksdyr faktisk kan fremkalle visceral hypersensitivitet (Bourdu, Dapoigny et al. 2005).

## **4.6 Vil IBS-pasienter bli bedre av et karbohydratfattig kosthold?**

Laktulose – som ble brukt som modellsubstans for karbohydratmalabsorpsjon i denne studien - finnes riktignok ikke naturlig i maten vi spiser, men det er ingen grunn til å tro at dette disakkaridet blir behandlet annerledes i tykktarmen enn ”naturlige” fermenterbare karbohydrater. På bakgrunn av denne og andre (Born 2007) studier, er det derfor nærliggende

å tenke seg at pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet vil profitte på å legge om til et kosthold med redusert innhold av tungt fordøyelige karbohydrater. Pasienter med IBS – eller gjæringsdyspepsi (colitis fermentativa), som det tidligere ble kalt – ble faktisk behandlet slik i tiden før og like etter 2. verdenskrig (Svartz 1945). Denne praksisen synes å ha blitt helt glemt, ettersom man fikk en økende erkjennelse av at inntak av kostfiber er assosiert med en rekke gunstige helseeffekter (Rumessen 1995), og IBS på 1970-tallet i stedet ble foreslått å være en ”fibermangelsykdom” (Painter 1972). Kanskje er pendelen igjen i ferd med å snu? (Francis and Whorwell 1994), (Whorwell 2009). Et regelmessig og variert kosthold er sikkert viktig, men det kan hende at ”5 om dagen” er for mye hvis man har IBS. Mange klinikere anbefaler i dag å øke fiberinntaket ved IBS, men det er vist at dette bare i liten grad faktisk følges opp av pasientene. I en studie av Rees og medarbeidere (Rees, Davies et al. 1994) var for eksempel 82 % av de undersøkte pasientene blitt rådet av legen sin til å spise mer korn, frukt og grønt, men bare 10 % etterlevde denne anbefalingen, trolig fordi de opplevde å bli verre. God effekt av FODMAP-restriksjon hos IBS-pasienter er nylig vist i en placebo-kontrollert undersøkelse fra Australia (Shepherd, Parker et al. 2008), og preliminnære data fra en ledende, amerikansk forskergruppe er nylig publisert, og tyder på at IBS-pasienter blir bedre av karbohydratfattig diett (Austin, Dalton et al. 2009). Flere store studier av høy kvalitet er på vei, men hvilke kostholdsråd man bør gi til IBS-pasienter er likevel samlet sett foreløpig uavklart (Heizer, Southern et al. 2009).



## 5 Konklusjon

Denne studien viser at karbohydratmalabsorpsjon fremkalt ved inntak av 10 g laktulose synes å reprodusere hverdagsplagene til pasienter med uforklarlig, selvrapportert matoverfølsomhet. Plagene etter laktulosebelastning kan ikke alene forklares utfra negative forventninger til testsituasjonen, fordi symptomene var signifikant verre enn placebo (10 g glukose). Pasientene skilte ut mer gass etter laktulose enn etter glukose, men gassutskillelsen etter laktulose korrelerte ikke med graden av symptomer etter laktulose. Dette tyder på at gassproduksjonen målt som gass utskilt i utpustluft i løpet av 3 timer, ikke er avgjørende for symptomene ved karbohydratmalabsorpsjon. Andre forhold kan spille inn, som endringer i tarmens sensorikk og motorikk, og sannsynligvis også påvirkning fra andre fermenteringsprodukter enn gass. Videre undersøkelser er nødvendige for å avklare om symptomene etter karbohydratmalabsorpsjon hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet skyldes en normal reaksjon på en unormal fermentering eller en unormal reaksjon på en normal fermentering. Det gjenstår også å undersøke om pasientene blir bedre av å legge om til et kosthold med lavt innhold av tungt fordøyelige karbohydrater.



## 6 Referanser

Accarino, A., F. Perez, et al. (2009). "Abdominal Distention Results From Caudo-ventral Redistribution of Contents." Gastroenterology.

Anand, P., Q. Aziz, et al. (2007). "Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man." Neurogastroenterol Motil **19**(1): 29-46.

Austin, G. L., C. B. Dalton, et al. (2009). "A very low-carbohydrate diet improves symptoms and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome." Clin Gastroenterol Hepatol **7**(6): 706-708 e1.

Azpiroz, F. and J. R. Malagelada (2005). "Abdominal bloating." Gastroenterology (Special reports and reviews)(129): 1060-1078.

Barrett, J. S. and P. R. Gibson (2007). "Clinical ramifications of malabsorption of fructose and other short-chain carbohydrates." Pract Gastroenterol **53**: 51-65.

Bjarnson, I. and A. Bjarnson (2005). "Unorthodox treatment for irritable bowel syndrome?" European Journal of Gastroenterology & Hepatology **17**: 1-3.

Blomhoff, S., H. T. Diseth, et al. (2002). "Irritabel tarm syndrom- multifaktoriell lidelse hos barn og voksne." Tidsskrift Den Norske Lægeforening **122**: 1213-7.

Born, P. (2007). "Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints." World J Gastroenterol **13**(43): 5687-91.

Bouhnik, Y., A. Attar, et al. (2004). "Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans." Eur J Clin Nutr **58**(3): 462-6.

Bourdu, S., M. Dapoigny, et al. (2005). "Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats." Gastroenterology **128**(7): 1996-2008.

Cann, P. A., N. W. Read, et al. (1983). "Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns." Gut **24**: 405-11.

Dee, Unglaub, et al. (2004). Digestion- Anatomy of the digestive system. Human Physiology- An integrated approach. B. C. Pearson. San Francisco, USA, Daryl Fox: 659-665.

Di Stefano, M., E. Miceli, et al. (2003). "Mixing of the intestinal content and variations of fermentation capacity do not affect the results of hydrogen breath test." Am J Gastroenterol **98**(7): 1584-7.

El Oufir, L., B. Flourie, et al. (1996). "Relations between transit time, fermentation products, and hydrogen consuming flora in healthy humans." Gut **38**(6): 870-7.

Farup, P. G., K. W. Monsbakken, et al. (2004). "Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study." Scand J Gastroenterol **39**(7): 645-9.

- Florent, C., B. Flourie, et al. (1985). "Influence of chronic lactulose ingestion on the colonic metabolism of lactulose in man (an in vivo study)." J Clin Invest **75**(2): 608-13.
- Flourie, B., P. Pellier, et al. (1991). "Site and substrates for methane production in human colon." Am J Physiol **260**(5 Pt 1): G752-7.
- Francis, C. Y., J. Morris, et al. (1997). "The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress." Aliment Pharmacol Ther **11**(2): 395-402.
- Francis, C. Y. and P. J. Whorwell (1994). "Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal." Lancet **344**(8914): 39-40.
- Gibson, G. R. and R. A. Rastall (2006). Human colonic microbiology and the role of dietary intervention: Introduction to Prebiotics. Prebiotics- Development and application. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons Ltd: 1-29.
- Gibson, G. R. and M. B. Roberfroid (1995). "Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics." J Nutr **125**(6): 1401-12.
- Guarner, F. and J. R. Malagelada (2003). "Gut flora in health and disease." Lancet **361**(9356): 512-9.
- Gui, X. Y. (1998). "Mast cells: a possible link between psychological stress, enteric infection, food allergy and gut hypersensitivity in the irritable bowel syndrome." J Gastroenterol Hepatol **13**(10): 980-9.
- Hamer, H. M., D. Jonkers, et al. (2008). "Review article: the role of butyrate on colonic function." Aliment Pharmacol Ther **27**(2): 104-19.
- Harder, H., J. Serra, et al. (2003). "Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms." Gut **52**(12): 1708-13.
- Heizer, W. D., S. Southern, et al. (2009). "The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review." J Am Diet Assoc **109**(7): 1204-14.
- Hovig, B. (2000). Normalflora. Medisinsk mikrobiologi. M. Degrè. Oslo, Gyldendal: 443-451.
- <http://www.uib.no/fg/gastro/forskning/matoverfolsomhet> (2009).
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Lactulose> (2009).
- Huchzermeyer, H. and C. Schumann (1997). "Lactulose - a multifaceted substance." Gastroenterology **35**: 945-955.
- Hunter, J. O. (1991). "Food allergy--or enterometabolic disorder?" Lancet **338**: 495-496.

- Jahnsen, J., A. G. Røseth, et al. (2009). "Måling av kalprotektin i feces." Tidsskrift Den Norske Lægeforening **129**: 743-5.
- Johansson, S. G., J. O. Hourihane, et al. (2001). "A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force." Allergy **56**(9): 813-824.
- Jouët, P., J. M. Sabatè, et al. (2002). "Sugar Intolerance- Origin and mechanisms of symptoms?" Digestive Diseases and Sciences **47**(4): 886-893.
- Kajs, T. M., J. A. Fitzgerald, et al. (1997). "Influence of a methanogenic flora on the breath H<sub>2</sub> and symptom response to ingestion of sorbitol or oat fiber." Am J Gastroenterol **92**(1): 89-94.
- Kane, S. V., W. J. Sandborn, et al. (2003). "Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation." Am J Gastroenterol **98**(6): 1309-14.
- Khoshini, R., S. C. Dai, et al. (2008). "A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth." Dig Dis Sci **53**(6): 1443-54.
- King, T. S., M. Elia, et al. (1998). "Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome." Lancet **352**(9135): 1187-9.
- Kopecny, J. and J. Simunek (2002). "Cellolytic bacteria in human gut and irritable bowel syndrome." Acta Vet, Brno. **71**: 421-427.
- Landsvik, H. S., J. Valeur, et al. (2009). "Helseeffekter av probiotika - en kritisk vurdering?" Norsk Tidsskr Ernæring **7** (2 ): 22-26.
- Lasser, R. B., J. H. Bond, et al. (1975). "The role of intestinal gas in functional abdominal pain." N Engl J Med **293**(11): 524-6.
- Levitt, M. D. (1983). "Malabsorption of starch: a normal phenomenon." Gastroenterology **85**(3): 769-70.
- Levitt, M. D., J. K. Furne, et al. (2006). "Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements." Clin Gastroenterol Hepatol **4**(2): 123-9.
- Lin, H. C. (2004). "Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome." JAMA **292**(7): 852-8.
- Lind, R., G. Arslan, et al. (2005). "Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity." Dig Dis Sci **50**(7): 1245-51.
- Lind, R. and G. Kahrs (2007). "Matoverfølsomhet hos voksne med mage- tarmplager." Utposten **5**: 41-45.

- Madden, J. A. and J. O. Hunter (2002). "A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics." Br J Nutr **88 Suppl 1**: S67-72.
- Malt, F. U., A. E. Malt, et al. (2002). "Funksjonelle somatiske lidelser- en oversikt." Tidsskrift Den Norske Lægeforening **122**: 1379-84.
- Morken, M. H., A. E. Berstad, et al. (2007). "Intestinal gas in plain abdominal radiographs does not correlate with symptoms after lactulose challenge." Eur J Gastroenterol Hepatol **19**(7): 589-93.
- Morken, M. H., G. Nysaeter, et al. (2008). "Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection." Scand J Gastroenterol **43**(2): 141-5.
- Mortensen, P. B., J. R. Andersen, et al. (1987). "Short chain fatty acids and the irritable bowel syndrome: effect of wheat bran." Scand J Gastroenterol(22): 185-192.
- Moskwa, A. and P. Boznanska (2007). "[Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome]." Wiad Lek **60**(7-8): 371-6.
- Ohman, L. and M. Simren (2007). "New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome." Dig Liver Dis **39**(3): 201-15.
- Painter, N. (1972). "Irritable bowel syndrome?" JAMA(ii): 46.
- Patel, S. M., W. B. Stason, et al. (2005). "The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis." Neurogastroenterol Motil **17**(3): 332-40.
- Pimentel, M. (2006). Good bacteria, bad bacteria? Examining the facts. A new IBS solution. Sherman Oaks, CA., Health Point Press: 47-51.
- Pimentel, M., Y. Kong, et al. (2004). "IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower postprandial serotonin levels than subjects with hydrogen." Dig Dis Sci **49**(1): 84-7.
- Pimentel, M., H. C. Lin, et al. (2006). "Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **290**(6): G1089-95.
- Posserud, I., L. Bohn, et al. (2009). "A lactulose challenge test to provoke mild gastrointestinal symptoms in patients with IBS." Neurogastroenterol Motil **21 (suppl 1)**: 82.
- Quigley, E. M. (2007). "Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management." J Dig Dis **8**(1): 2-7.
- Ragnarsson, G. and G. Bodemar (1998). "Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. ." Eur J Gastroenterol Hepatol **10**(5): 415-421.

- Rees, G. A., G. J. Davies, et al. (1994). "Gastrointestinal symptoms and diet of members of an irritable bowel self-help group." J R Soc Health **114**(4): 182-7.
- Ritchie, J. (1973). "Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome." Gut **14**(2): 125-32.
- Rumessen, J. (1995). "Kulhydratdyspepsi - et overset problem?" Månedsskr Prakt Lægegerm: 243-50.
- Sellin, J. H. and R. Hart (1992). "Glucose malabsorption associated with rapid intestinal transit." Am J Gastroenterol **87**(5): 584-9.
- Sen, S., K. Dear, et al. (2002). "Evaluation of hydrogen excretion after lactulose administration as a screening test for cause of irritable bowel syndrome." European Journal of Gastroenterology and Hepatology **14**: 753-756.
- Serra, J., F. Azpiroz, et al. (2001). "Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome." Gut **48**(1): 14-9.
- Shepherd, S. J., F. C. Parker, et al. (2008). "Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(7): 765-71.
- Simrén, M. (2007). IBS- vad vet vi i dag? Södertälje, Sverige, AstraZeneca.
- Simrén, M., A. Mansson, et al. (2001). "Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome." Digestion **63**(2): 108-115.
- Simrén, M. and P. O. Stotzer (2006). "Use and abuse of hydrogen breath tests." Gut **55**(3): 297-303.
- Simrén, S. (2009). "Bloating and abdominal distention: not so poorly understood anymore." Gastroenterology **136**(5): 1487-90.
- Svartz, N. (1945). "Colitis fermentativa." Nordisk Lærebog i Intern Medicin. Gyldendals Boghandel (København) - Nordisk Forlag Bind II: 376-86.
- Thompson, W. G. and W. K. Heaton (2003). What is IBS? Irritable bowel syndrome. W. G. Thompson and W. K. Heaton. Oxford, England, Health Press Limited: 9-15.
- Treem, W. R., N. Ahsan, et al. (1996). "Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation." J Pediatr Gastroenterol Nutr **23**(3): 280-6.
- Valeur, J. (2009). "Matoverfølsomhet: Hvorfor er det så vanskelig?" Internsidene ved Institutt for indremedisin, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.
- Vanner, S. (2008). "The lactulose breath test for diagnosing SIBO in IBS patients: another nail in the coffin." Am J Gastroenterol **103**(4): 964-5.

Vernazza, C. L., B. A. Rabiou, et al. (2006). Human colonic microbiology and the role of dietary intervention: Introduction to prebiotics. Prebiotics- Development and Application. G. R. Gibson and R. A. Rastall. Chichester, England, Wiley: 1-28.

Whorwell, P. J. (2009). "The problem of insoluble fibre in irritable bowel syndrome." BMJ **338**: a3149.



## **7 Vedlegg**

Vedlegg 1: Roma II (kortversjon)

Vedlegg 2: Symptomskjema etter test (Farup)

Vedlegg 3: Skjema for gradering av mageplager (IBS-SSS)

Vedlegg 4: Kalibrering og praktisk gjennomføring av pusteprøven

## Vedlegg 1 (1/2)

Funksjonelle mageplager – diagnostikk og kvantitering (*Roma II short*)

### SPØRRESKJEMA FOR PASIENT

FYLT UT DATO: .....

NAVN: ..... FØDSELSNR: .....

#### 1. IBS-KRITERIER

(Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
1.1 Har du vært plaget av smerter eller ubehag i magen de siste 3 måneder?	Ja	Nei
1.2 Har du kjent disse plagene minst 1 dag/uke i 3 uker eller mer, i løpet av siste 3 måneder?	Ja	Nei
1.3 Er avføringen uregelmessig?	Ja	Nei
1.4 Har du mye luft i magen?	Ja	Nei
1.5 Blir smertene/ubehaget i magen bedre etter at du har hatt avføring/fatt tømt deg?	Ja	Nei

#### 2. IBS KRITERIER SOM GIR STØTTE FOR DIAGNOSEN

(Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
2.1 Hvis du har diaré, hender det at avføringen er fast inn i mellom?	Ja	Nei
2.2 Hvis du har forstoppelse, hender det at avføringen er løs inn i mellom?	Ja	Nei
2.3 Har du avføring om natta?	Ja	Nei
2.4 Hva har du mest av?	Diaré	
	Forstoppelse	

#### 3. KVANTITERING AV IBS SYMPTOMER

Angis på en skala fra 0 til 10, der 0 = ingen symptomer og 10 = alvorlige symptomer (Kane, *Am J Gastroenterol* 2003)

(Angi med tall fra 0 til 10)

Spørsmål	Svar
3.1 Kvalme	
3.2 Oppblåsthet	
3.3 Magesmerter	
3.4 Forstoppelse	
3.5 Diaré	
3.6 Anoreksi (ulyst på mat)	

Revidert 22.06.2005

## Vedlegg 1 (2/2)

Funksjonelle mageplager – diagnostikk og kvantitering (*Roma II short*)

---

### 4. SYMPTOMER SOM KREVER NÆRMERE VURDERING (Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
4.1 Har du gått ned i vekt det siste året?	Ja	Nei
4.2 Har du sett blod i avføringen?	Ja	Nei
4.3 Har du brukt antibiotika det siste året?	Ja	Nei
4.4 Er det noen i din nærmeste familie som har eller har hatt kreft i tykktarmen? (Som nærmeste familie menes foreldre, søsken og barn.)	Ja	Nei

### 5. FUNKSJONELL DYSPEPSI (Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
5.1 Har du hatt smerter eller ubehag ovenfor navlen?	Ja	Nei
5.2 Har du kjent disse plagene høyt oppe i magen minst 1 dag/uke i 3 uker eller mer, i løpet av de siste 3 måneder?	Ja	Nei
5.3 Blir smertene/ubehaget i øvre del av magen bedre etter at du har hatt avføring?	Ja	Nei

### 6. HALSBRANN (Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
6.1 Har du hatt halsbrann eller sviende/brennende smerte bak brystbenet?	Ja	Nei
6.2 Har du kjent disse plagene minst 1 dag/uke i 3 uker eller mer, i løpet av de siste 3 måneder?	Ja	Nei

### 7. TILLEGGSPØRSMÅL FOR Å KARAKTERISERE ALLE PASIENTENE

(Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
7.1 Har du hatt mageplagene lenger enn ett år?	Ja	Nei
7.2 Har du oppsøkt lege for slike mageplager tidligere?	Ja	Nei
7.3 Mener du at stress eller psykiske faktorer betyr noe for plagene dine?	Ja	Nei
7.4 Er du engstelig for om plagene kan skyldes kreft eller annen alvorlig sykdom?	Ja	Nei

---

Revidert 22.06.2005

## Vedlegg 2 (1/2)

### Symptomskjema etter pusteprøve

Vennligst fyll ut dette skjemaet dagen etter at du gjorde pusetesten ved Haukeland Universitetssykehus, og send det i vedlagte frankerte konvolutt tilbake til sykehuset snarest mulig.

Personnummer: \_\_\_\_\_ Navn: \_\_\_\_\_.

Adresse: \_\_\_\_\_.

Postnummer: \_\_\_\_\_ Sted: \_\_\_\_\_.

Pusetesten ble utført: Dato: \_\_\_\_\_.

Dette skjemaet er utfyllt: Dato: \_\_\_\_\_.

	Ja	Nei
Har du hatt noen form for smerter, plager eller ubehag i magen under eller etter at du var til pusetest? Kryss av for Ja eller Nei.		

Hvis nei – vennligst lever/send skjemaet tilbake til sykehuset snarest mulig.  
Hvis ja – vennligst fyll ut hele skjemaet for det leveres/sendes tilbake.

	Ja	Nei
Hvis ja – var smertene, plagene eller ubehaget du har hatt i magen av samme type som du av og til har ellers også?		
Hvis ja på spørsmålet ovenfor – var smertene, plagene eller ubehaget mer uttalte (merkbare) enn vanlig?		

Når begynte mageplagene / ubehaget?  
(sett ett kryss ved det riktige tidspunktet)

<input type="checkbox"/>	Mens jeg holdt på med pusetesten
<input type="checkbox"/>	0-2 timer etter avsluttet pusetest
<input type="checkbox"/>	2-4 timer etter avsluttet pusetest
<input type="checkbox"/>	4-8 timer etter avsluttet pusetest
<input type="checkbox"/>	Mere enn 8 timer etter avsluttet pusetest

Fortsetter på neste side!

## Vedlegg 2 (2/2)

Beskriv plagene dine, både hvor alvorlige de var, og hvor lenge de varte.  
Besvares med å sette kryss i rutene.

NB !!! Vennligst besvar hver linje med ett kryss i en av rutene:

	Alvorlighetsgrad				Varighet i timer			
	Ingen	Mild	Moderat	Alvorlig	0-2	2-4	4-8	Over 8
Smerte/Ubehag								
Rumling/uro								
Luftplager								
Løs mage / diare								
Forstoppelse								

### Forklaring:

- Ingen: Ikke hatt denne plagen  
Mild: Så lite plaget at det ikke har forstyrret mine daglige gjøremål  
Moderat: Så plaget at det har forstyrret mine daglige gjøremål, men jeg har fått gjort det jeg hadde planlagt.  
Alvorlig: Så mye plaget at jeg ikke har fått gjennomført mine planlagte gjøremål

Hvis det er noe du lurer på, kan du gjerne ta kontakt med  
Jørgen Valeur, telefon 55973036.

Tusen takk for at du tok deg tid til å fylle ut skjemaet!

Med vennlig hilsen

Jørgen Valeur  
Institutt for indremedisin  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

## Vedlegg 3

### GRADERING AV MAGEPLAGER

(Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 395-402)

1. a) Er du for tiden plaget med magesmerter?  JA  NEI  
Sett kryss over Ja eller Nei

b) Hvis ja, hvor alvorlige er disse magesmertene?  
(Sett kryss på linjen for beskrivelsen som passer best)

0% |-----| 100%  
Ingen Mindre Ganske Alvorlig Svært  
smerte alvorlig alvorlig alvorlig alvorlig

c) Anslå antall dager du har smertene i løpet av en 10 dagers periode  
Eksempel: 4 betyr at du har vondt i magen i 4 av 10 dager.  
Har du vondt i magen hver dag, skriver du 10.

Antall dager med smerte:  x 10

2. a) Er du for tiden plaget med oppblåsthet eller stinnhet i magen (som du ikke forbinder med menstruasjon)?  JA  NEI  
Sett kryss over Ja eller Nei

b) Hvis ja, hvor alvorlig er denne oppblåstheten/stinnheten?  
(Sett kryss på linjen for beskrivelsen som passer best)

0% |-----| 100%  
Ingen Mindre Ganske Alvorlig Svært  
oppblåsthet alvorlig alvorlig alvorlig alvorlig

3. Hvor fornøyd er du med avføringsmonstret ditt?  
(Sett kryss på linjen for beskrivelsen som passer best)

0% |-----| 100%  
Svært Ganske Lite Svært  
fornøyd fornøyd fornøyd lite fornøyd

4. I hvor stor grad føler du at mageplagene dine påvirker eller forstyrrer livet ditt?  
(Sett kryss på linjen for beskrivelsen som passer best)

0% |-----| 100%  
Ikke i det Ikke Ganske mye Fullstendig  
hele tatt særlig mye

**Sum**

*Ikke fyll ut feltene under:*

## Vedlegg 4

### MICROLYZER SC

#### BRUKSANVISNING

**HUSK!** MicroLyzer skal anvises av lege eller terapeut!  
MicroLyzer brukes for diagnose av laktose/sucrose-intoleranse.  
Ufordøyd laktose blir i tarmen angrepet av bakterier og frigir H<sub>2</sub> og CH<sub>4</sub> som opp i blodet og luftes ut fra kapillærene i alveoleveggen og ekspireres.  
En økt konsentrasjon av H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> i ekspirasjon etter inntakelse av laktose vil og nøyaktig målt av MicroLyzer kompensert mot konsentrasjonen CO<sub>2</sub>.

**FØR BRUK** Sjekk at MicroLyzer er slått på og lampe lyser grønt.  
Start dagen med å slå på pumpe nederst til høyre. Knott merket: "PUMP"  
MicroLyzer SC er klar til analyse etter 45 minutter.

#### ETTER OPPVARMING

1. Trykk inn og hold inn knappen nederst i midten - "Push to Adjust"
2. Les av i de tre display:  
H<sub>2</sub> Offset: 150      Flow: 45.33 l/min      CO<sub>2</sub> Komp.: 5,50
3. Hvis avvik, juster verdiene med skrujern.
4. Slipp ut knappen "Push to Adjust" og les 000 i alle tre vindu. Hvis avvik bruk pot.meter "Zero" til å finstille alle display til: 000.
5. Utfør kalibrering.

#### KALIBRERING

Utføres hver dag forut for analyse. Merk kalibreringsgassens konsentrasjon på flaske

1. Se at stempelet er ute og lampe lyser grønt og velg kalibreringsgass.
2. Koble sprøyte og stoppventil til ventil på kalibreringsgass-flasken.
3. Åpne for gass og se at sprøyten fylles.
4. Steng ventil.
5. Se at apparatet lyser grønt og injiser gassen fra sprøyte. Trykk inn "Valve"
6. Lampen lyser gult og analysen er igang.
7. Etter 1-3 minutter vil resultatet vises i display og lampen lyser rødt.
8. Juster verdien i display til verdiene på gassflasken med pot.meter merket "CAL"
9. Trekk ut "Valve" og se at lampen lyser grønt og displayene viser 000.  
Hvis avvik, juster til 000 med pot.meter merket: ZERO

**I BRUK:** Bruk AlveoSampler kit: QT00828-P  
eller AlveoSampler Only: QT00827-P.

1. Sett inn stoppventil i munnstykket og monter sprøyten på pustebagen.
2. La pasienten ekspirere og fyller pustebagen før du trekker inn og fyller sprøyten.
3. Steng stoppventil og ta sprøyten til analyse.
4. Sett inn røret for tørking av gass med blå granulat i port. Koble sprøyten på den.
5. Injiser prøven og trykk inn "Valve". Lampen lyser nå gult under analysen.
6. Etter 1-3 minutter vil resultatet vises i display og lampen lyser rødt.
7. Les og skriv måleresultatet.
8. Trykk "Corrected Values" og les resultat og korreksjonsfaktor i nederste vindu.
9. Trekk ut "Valve" - lampe lyser grønt - klart for ny prøve