

Symptomer og malabsorpsjon hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet etter inntak av fruktose og sorbitol

- en sammenligning av pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og friske kontroller

**Av
Birgitte Frøvik**

Mastergrad i human ernæring



**Institutt for indremedisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen
November 2007**

Takksigelser

For at denne masteroppgaven nå er blitt en realitet, er det mange som fortjener takk.

Veileder Mette H. Morken som har hjulpet til med praktisk tilrettelegging og gode råd i skriveprosessen.

Eliann Øines og Jørgen Valeur som har vært gode samarbeidspartnere i gjennomføringen av prosjektet, og som også har gitt meg mange gode tanker og innspill til oppgaven min.

Aud-Sissel Hjartholm og Gro Maria Olderøy som gav meg god opplæring i prøvetaking og analysering av pusteprøver. Takk for deres velvilje når vi var flere som hadde behov for å analysere pusteprøver.

Forskningsgruppen som jevnlig har møtt opp på de ukentlige lunsjmøtene og der bidratt til et lærerikt miljø.

Pasienter og kontrollpersoner som deltok i studien.

Mor og far, mormor og morfar, Bjørnar og Ingrid Celine, Ørjan og ellers gode venner. Takk for all støtte og oppmuntringer dere gir og har gitt meg. Jeg er utrolig glad i dere alle.

Den største takk vil jeg rette til Han som har skapt meg, Han som hver dag gir meg det jeg trenger.

”Kall på meg på nødens dag, og Jeg vil utfri deg!”

Salme 50.15

Bergen, November 2007

Birgitte Frøvik

Innhold

Takksigelser.....	2
Innhold.....	3
Oversikt over tabeller	5
Oversikt over figurer	5
Sammendrag	6
Forkortelser:	8
1 Introduksjon.....	9
1.1 Bakgrunn	9
1.2 Matoverfølsomhet.....	9
1.2.1 Definisjon og forekomst	9
1.2.2 Symptomer/kjennetegn.....	11
1.2.3 Selvrapportert matoverfølsomhet	11
1.2.4 Utredning av pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet ..	13
1.2.5 MAI-prosjektet	13
1.3 Funksjonelle mage-tarm-lidelser	14
1.3.1 IBS	14
1.3.2 Årsaker til IBS-symptomer.....	15
1.3.3 Årsaker til IBS	16
1.3.4 Diagnostisering av IBS.....	16
1.4 Fermentering av karbohydrater i kolon	17
1.4.1 Bakteriefloaraen i tarmen	18
1.4.2 Fermenteringsprodukter	18
1.4.3 SIBO	19
1.5 Fruktose og sorbitol.....	21
1.5.1 Definisjon	21
1.5.2 Forekomst	21
1.5.3 Absorpsjon.....	22
1.5.4 Malabsorpsjon av fruktose	23
1.5.5 Konsekvenser av fruktose-malabsorpsjon.....	24
1.6 H ₂ -pustetest.....	25
1.7 Hensikten med studien	27
2 Materiale og metode	28
2.1 Pasienter	28
2.2 Kontroller	28
2.3 Beskrivelse av metoden	28
2.4 Analysering av pusteprøver	29
2.5 Tolking av pusteprøver.....	30
2.6 Roma II (kortversjon)	30
2.7 Symptomskjema	31
2.8 Statistikk	31
2.9 Etikk	32
3 Resultater	33
3.1 Demografi:.....	33
3.2 H ₂ -produksjon ved fruktose- og sorbitolbelastning.....	33
3.3 Fruktose- og sorbitol-malabsorpsjon og SIBO.....	34
3.4 Orocøcal transittid	35
3.5 Generelle abdominale symptomer.....	36
3.6 Symptomer ved fruktose- og sorbitolbelastning.....	38

3.6.1	Symptomer før fruktose- og sorbitolbelastning.....	39
3.6.2	Symptomer tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning.....	39
3.6.3	Symptomer seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning.....	40
3.7	Korrelasjon av symptomscore og AUC.....	44
4	Diskusjon.....	46
4.1	Metode.....	46
4.2	Resultater.....	47
4.2.1	H ₂ -produksjon.....	47
4.2.2	Malabsorpsjon.....	47
4.2.3	SIBO.....	50
4.2.4	Orocøkal transitt-tid.....	50
4.2.5	Generelle abdominale symptomer.....	51
4.2.6	Symptomer ved fruktose- og sorbitolbelastning.....	51
4.2.7	Korrelasjoner mellom AUC og symptomscore.....	53
4.3	Konklusjon:.....	53
5	Videreføring av arbeidet.....	55
6	Referanser.....	56
7	Vedlegg.....	60

Oversikt over tabeller

Tabell 3.1 H₂-produksjon, >20 ppm over utgangsverdi, i løpet av testperioden

Tabell 3.2 Kvantitering av generelle abdominale symptomer

Tabell 3.3 Resultater som kom fram av symptomskjema

Oversikt over figurer

Figur 1.1 Definisjon av matoverfølsomhet publisert i 1995

Figur 1.2 Definisjon av matoverfølsomhet publisert i 2001

Figur 1.3 Fermentering og gassproduksjon ved SIBO

Figur 1.4 Strukturformel av fruktose

Figur 1.5 Strukturformel av sorbitol

Figur 1.6 Prinsippet for H₂-pustetest

Figur 3.1 H₂-produksjon hos pasientgruppen og kontrollgruppen ved fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.2 Oroscøkal transittid hos pasienter (n=9) og kontroller (n=10) ved fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.3 Total symptomscore av generelle abdominale symptomer hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15)

Figur 3.4 Symptomscore hos pasientgruppen og kontrollgruppen ved fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.5 Symptomscore hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15) før fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.6 Symptomscore hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15) tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.7 Symptomscore hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15) seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.8 Korrelasjon av AUC og symptomscore hos pasientene tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning

Figur 3.9 Korrelasjon av AUC og symptomscore hos pasientene seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning

Sammendrag

Rundt 25 % av befolkningen i den vestlige verden opplever gastrointestinale plager i forbindelse med matinntak. De fleste av disse har ikke matallergi. Malabsorpsjon av fruktose og sorbitol er foreslått som årsak til slike plager.

Formålet med masteroppgaven var å sammenligne forekomst av gastrointestinale symptomer ved inntak av fruktose og sorbitol hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og friske kontroller. I tillegg ville jeg prøve å påvise forskjeller i orocøkal transitt-tid, forekomst av bakteriell overvekst i tynntarmen (SIBO) og malabsorpsjon av fruktose og sorbitol hos disse to gruppene. Jeg ville også se om det var sammenheng mellom gastrointestinale symptomer og H₂-produksjon.

I studien inngår 15 pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og 15 friske kontrollpersoner. Alle gjennomgikk en hydrogen(H₂)-pustetest med fruktose- og sorbitolbelastning, og besvarte to spørreskjema (Roma II (kortversjon) og symptomskjema).

Ni (60 %) pasienter og ti (67 %) kontroller hadde malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, og seks (40 %) pasienter og fem (33 %) kontroller hadde forekomst av SIBO. Den gjennomsnittlige orocøkale transitt-tiden var 91 ± 16 min i pasientgruppen og 110 ± 16 min i kontrollgruppen. Tolv (80 %) pasienter og åtte (53 %) kontroller fikk økte gastrointestinale symptomer ved fruktose- og sorbitolbelastning. Symptomene var kraftigere hos pasientene enn hos kontrollene. Det var ingen korrelasjon mellom symptomscore og arealet under kurven (AUC) av H₂-produksjonen hos pasientene.

Ved inntak av 25 g fruktose og 5 g sorbitol får pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet mer og sterkere gastrointestinale symptomer i forhold til friske kontroller. Malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, SIBO eller endringer i den orocøkale transitt-tid kan ikke alene forklare dette. Mest sannsynlig bidrar

likevel slike forhold sammen med andre ukjente forhold til gastrointestinale plager etter fruktose- og sorbitolbelastning.

Forkortelser:

SIBO = Small intestinal bowel overgrowth (bakteriell overvekst i tynntarmen)

EAACI = European Academy of Allergology and Clinical Immunology

AUC = Area under curve (areal under kurven)

IBS = irritable bowel syndrome (irritabel tarm syndrom)

FD = funksjonell dyspepsi

MAI = matallergi og intoleranse

HUS = Haukeland Universitetssykehus

SKS = Seksjon for klinisk spesialallergologi

NIFES = Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning

UiB = Universitetet i Bergen

TFU = tarmfunksjonsundersøkelse

DBPCFC = double-blind placebo-controlled food challenge (dobbelblindet placebokontrollert provokasjonstest)

IBS-D = Irritabel tarmsyndrom med diaré som dominerende avføringsform

IBS-C = Irritabel tarmsyndrom med forstoppelse som dominerende avføringsform

IBS-A = Irritabel tarmsyndrom med avføring som veksler mellom diaré og forstoppelse

PI-IBS = postinfeksiøs irritable tarm syndrom

Roma II (kortversjon) = Funksjonelle mageplager – diagnostikk og kvantitering (Roma II short)

REK =Regional komité for medisinsk forskningsetikk

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Store deler av verdens befolkning opplever ulike gastrointestinale symptomer i forbindelse med matinntak, til tross for at de ikke har fått påvist noen form for allergi. Det er fremdeles uklart hva som er årsak til disse plagene.

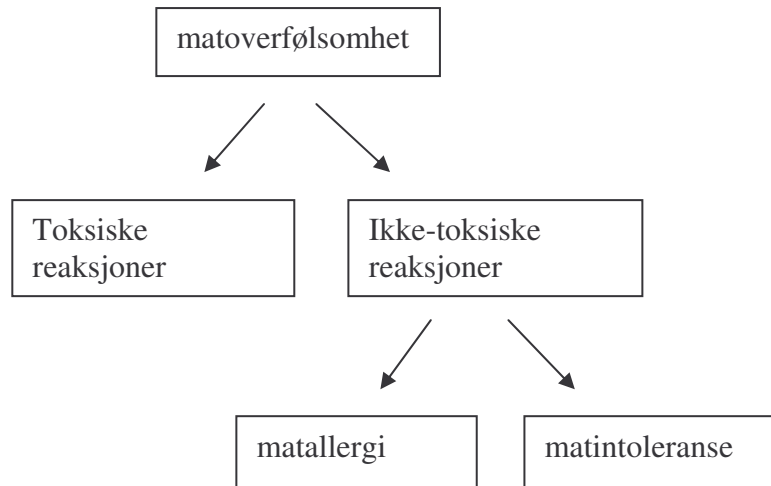
I dagens vestlige samfunn er det stort fokus på overvekt og dens følgesykdommer (diabetes mellitus type 2 og hjerte-karsykdommer), og det er stort fokus på å redusere inntak av sukker (sukrose). Flere av matprodusentene ønsker å bidra til å redusere menneskers sukkerinntak, noe de gjør ved å redusere innhold av sukrose i matvarene. I en del tilfeller blir noe av sukrosen erstattet med fruktose (Kolset 2007). Fruktose er et sukker som i forhold til sukrose er søtere i smak, kan tilsettes i mindre mengder, og dermed gi mindre energi (Beyer, Caviar et al. 2005). Forbruket av fruktose har økt i USA (Beyer, Caviar et al. 2005), og trolig også i resten av den vestlige verden.

Selv om det er positivt å fokusere på at mennesker bør redusere sitt inntak av sukrose, er det ikke sikkert at det er så gunstig å erstatte sukrose med fruktose. I ulike studier som er blitt gjort er det funnet at økt fruktose-forbruk sannsynligvis kan være årsak til gastrointestinale symptomer (Beyer, Caviar et al. 2005; Madsen, Linnet et al. 2006).

1.2 Matoverfølsomhet

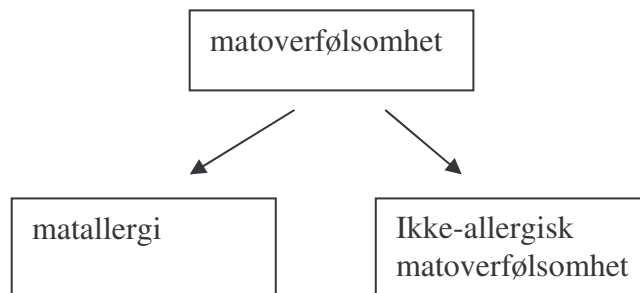
1.2.1 Definisjon og forekomst

I 1995 publiserte European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) en klassifisering av begrepet matoverfølsomhet. I denne klassifiseringen blir alle unormale reaksjoner på mat inndelt i to hovedgrupper; toksiske- og ikke-toksiske reaksjoner (fig 1.1). De ikke-toksiske reaksjonene blir videre inndelt i matallergi og matintoleranse (Bruijnzeel-Koomen, Ortolani et al. 1995).



Figur 1.1. Definisjon av matoverfølsomhet publisert i 1995 (Bruijnzeel-Koomen, Ortolani et al. 1995)

I 2001 ble denne klassifiseringen revidert. Nå brukes begrepet matoverfølsomhet kun om unormale reaksjoner på mat som ikke er toksiske. I begrepet matoverfølsomhet finner vi både matallergi og ikke-allergisk matoverfølsomhet, tidligere kalt matintoleranse (fig 1.2) (Johansson, Hourihane et al. 2001).



Figur 1.2. Definisjon av matoverfølsomhet publisert i 2001 (Johansson, Hourihane et al. 2001).

Matoverfølsomhet er et utbredt fenomen som særlig er vanlig blant befolkningen i de vestlige land (Bhat, Harper et al. 2002). Her angir rundt 25 % av befolkningen å ha matoverfølsomhet (O'Leary and Shanahan 2002). Blant den voksne befolkningen er det kvinner i alderen 21-50 år som hyppigst opplever å få plager av maten de spiser (Young, Stoneham et al. 1994). Selv om mange opplever plager i forbindelse med matinntak, er det i realiteten bare

1-2 % av den voksne befolkningen og 8 % av barn under tre år som lider av immunologisk matvareallergi (Lied 2007).

1.2.2 Symptomer/kjennetegn

Ved matoverfølsomhet forekommer ulike symptomer. Alvorlighetsgraden av disse varierer alt etter hvilken type matoverfølsomhet den enkelte lider av.

Ved matallergi reagerer immunforsvaret på proteiner i maten som oppfattes som skadelige for kroppen, og selv små mengder mat kan utløse en reaksjon. Reaksjonen skjer raskt og kjennetegnes med symptomer som kløe og hevelse i eller rundt munn og i svelg, oppblåsthet, magesmerter, diaré, kvalme, brekninger, eksemoppbluss, elveblest og i sjeldne tilfeller anafylaktisk sjokk. Ikke-allergisk matoverfølsomhet kan være vanskelig å skille fra allergi, men i slike tilfeller er ikke immunforsvaret involvert. Reaksjonen kommer ofte senere, er mindre alvorlig og avhenger av at en større mengde mat er inntatt (NAAF 2006).

1.2.3 Selvrapportert matoverfølsomhet

Selvrapportert matoverfølsomhet er betegnelsen som brukes på lidelsen til de pasienter som opplever gastrointestinale reaksjoner på mat, og som på grunn av dette oppsøker medisinsk hjelp. Denne betegnelsen brukes frem til det eventuelt foreligger en annen diagnose som forklarer plagene.

Hos de fleste pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet forekommer ikke-allergiske overfølsomhetsreaksjoner. Pasientene opplever å ha helseplager som ikke kan forklares med objektive tester, og lidelsen kan derfor regnes for å være funksjonell. Plagene er ofte forenelige med irritabel tarm syndrom (IBS) eller funksjonell dyspepsi (FD), og diaré er symptomet som forekommer hyppigst. Ofte relaterer pasientene plagene sine til bestemte matvarer og/eller tilsetningsstoffer i maten. I tillegg til mage-tarmplager rapporterer pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet i større grad enn friske helsearbeidere og normalbefolkningen, om subjektive helseplager som tretthet, hodepine, smerter i ryggen, søvnproblemer og reumatiske plager (Arslan 2005). I forhold til friske helsearbeidere og normalbefolkningen opplever pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet å ha en redusert livskvalitet, både i forhold til sitt arbeid og til sosiale aktiviteter (Arslan, Lind et al. 2004). Angst og depresjon er hyppig

forekommende hos disse pasientene (Lillestøl K Innsendt i 2007). I møte med helsepersonell opplever mange pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet at de ikke blir forstått og tatt på alvor, og at de ikke får den hjelpen de trenger (Arslan 2005).

Det har de senere år blitt forsket en del på pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet, og ulike teorier om årsaker til plagene er blitt foreslått. Da det i studien gjort av Lind og medarbeidere ble funnet at pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet i større og alvorligere grad enn friske helsearbeidere og normalbefolkningen hadde subjektive helseplager, ble dette tatt til inntekt for at det finnes en sammenheng mellom selvrapportert matoverfølsomhet og subjektive helseplager. Det ble antydnet at disse lidelsene kan dele noen av de samme mekanismene for hvordan lidelsene oppstår (Lind, Arslan et al. 2005).

Hos pasienter med alvorlige subjektive helseplager er det foreslått en økt sensitivisering (Lind, Arslan et al. 2005). Økt sensitivisering kan skje både på perifert, spinalt og kognitivt nivå (Arslan 2005), og skyldes vanligvis økt effektivitet i synapsene (Berstad, Arslan et al. 2005). Dette kan særlig oppstå ved uregelmessig og hyppig stimulering. Ved økt effektivitet i synapsene aktiveres en "feed-forward"-mekanisme som gjør at reaksjoner på stoffer som kan gi plager, blir kraftigere (Berstad, Arslan et al. 2005). For pasienter med økt kognitiv-emosjonell sensitivitet kan vedvarende bekymringer aktivere ulike nervenetverk og forverre plagene/øke sykdomsoppfattelsen. Pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet bekymrer seg i stor grad for at de skal få i seg mat som gir plager, og dette kan være forenelig med en kognitiv sensitivisering (Lind, Arslan et al. 2005).

Måten pasienter takler plagene sine på kan påvirke tilstanden. I en studie som er gjort på pasienter med subjektive helseplager er det funnet at de pasientene som mestrer problemene best, er også de som har minst plager (Ursin 1999). Dette er trolig også tilfelle for pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet.

Følelsesmessige faktorer som angst og depresjon kan påvirke funksjonelle mage-tarm-lidelser. Mage-tarm-kanalen er under autonom kontroll og mottagelig for stress-induserte endringer i sekresjon og motilitet. Depresjon kan vise seg som somatiske lidelser, særlig i underlivet, og kronisk spenning kan gi abdominale symptomer (Talley, Fung et al. 1986)

Hos pasienter med funksjonell dyspepsi er det funnet at følelsesmessige faktorer og stress påvirker lidelsen. Når pasientene kjenner på symptomer kan de bli stresset av forholdene. Dette kan påvirke hormoner og nerver, som igjen bidrar til at symptomene opprettholdes eller forverres. Pasientene kommer inn i en ond sirkel. En lignende mekanisme finnes muligens hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet (Berstad, Arslan et al. 2005).

1.2.4 Utredning av pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet

Ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) utredes pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet. I første omgang blir disse pasientene henvist av fastlege, lege ved annen sykehusavdeling eller annet sykehus til Seksjon for klinisk spesialallergologi (SKS) ved HUS for utredning av abdominale plager som synes å ha sammenheng med inntak av ulike matvarer.

Ved allergiavdelingen foretas det full anamnese der pasientene blir spurt om atopi, familiehistorie og medisiner. Det blir også spurt om matvarer som pasienten mener å reagere på, hvor store mengder av disse matvarene som må til for å framkalle symptomer, varighet og grad av symptomer og hvor lang tid det tar fra inntak av matvarene til symptomene oppstår. I tillegg tas det blodprøver for å se på totalt og mat-spesifikt IgE-nivå i serum, og hudpricktest med bruk av et standardpanel på syv allergener (eggehvite, kumelk, torsk, hvetemel, peanøtter, soya og hvetemel oppslemmet i fysiologisk saltvann) og åtte inhalasjonslegemer (bjørk, timotei, malurt, katt, hund, hest, D. Pteronyssinus og C. Herbarum). Hos de fleste av disse henviste pasientene foreligger ikke unormale IgE-nivåer og/eller utslag på hudpricktesten. Slike pasienter rekrutteres til MAI-prosjektet.

1.2.5 MAI-prosjektet

MAI-prosjektet er et tverrfaglig samarbeidsprosjekt som ble etablert i 2001 mellom ulike avdelinger (SKS, avdeling for klinisk ernæring, gastroenterologisk seksjon og laboratorium for klinisk biokjemi) ved HUS, Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning (NIFES) og ulike institutt (institutt for biologisk og medisinsk psykologi og psykiatrisk institutt) ved Universitetet i Bergen (UiB) for å utrede, behandle og forske på pasienter med matoverfølsomhet. I tillegg til de immunologiske vurderingene som blir gjort ved SKS, inngår

gastroenterologiske, psykologiske og ernæringsmessige vurderinger som deler av MAI-prosjektet.

Ved gastroenterologisk avdeling blir det tatt urinprøver, serumanalyser, avføringsprøver, tarmfunksjonsundersøkelse (TFU) og gastroskopi for å utelukke mulige organiske sykdommer som cøliaki, gastrointestinale infeksjoner, okkult blødning, *Helicobacter pylori* infeksjon, tykktarmskreft og inflammatorisk tarmsykdom. I tillegg vurderes pasientene etter resultater fra pustep prøver og et spørreskjema som er basert på Roma II kriteriene. Pustep prøven tas for å vurdere hvorvidt det forekommer bakteriell overvekst i tynntarmen og malabsorpsjon av sukker. Spørreskjemaet anvendes for diagnostisering av funksjonelle gastrointestinale lidelser.

De psykologiske vurderingene skjer etter psykriatisk intervju, mens de ernæringsmessige vurderingene skjer ved registrering av symptomer, evaluering av ernæringsstatus, forsøk med eliminasjonsdiett, åpen provokasjonstest og en modifisert versjon av dobbelblindet placebo-kontrollert provokasjonstest (DBPCFC) for utvalgte matvarer.

1.3 Funksjonelle mage-tarm-lidelser

Funksjonelle mage-tarm-lidelser forekommer hyppig blant pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet. Hele 85 % er, ut fra Roma II kriteriene, rammet av en slik type lidelse (Arslan 2005). Vanligst er IBS som forekommer hos 75 % av disse pasientene (Berstad 2005).

1.3.1 IBS

IBS er en funksjonell gastrointestinal lidelse, det vil si at tarmsystemets fysiologi er forstyrret, men uten at det kan påvises noen kjente fysiske årsaker som kan forklare dette (Blomhoff 2002). IBS regnes for å være en kronisk (Nucera, Gabrielli et al. 2005), men godartet lidelse (Spiller 2004).

IBS kjennetegnes ved flere forskjellige symptomer, derav navnet syndrom. Forandring i avføringsmønster og dens konsistens, og tilbakevendende abdominale smerter som ofte avtar ved avføring noen av de mest vanlige symptomene (Spiller 2004). Avføringsmønsteret er ikke likt hos alle IBS-

pasienter. Noen opplever å ha et avføringsmønster der diaré dominerer (IBS-D), noen har forstoppelse som dominerende symptom (IBS-C), mens andre igjen har et avføringsmønster som veksler mellom diaré og forstoppelse (IBS-A) (Drossman, Morris et al. 2005). Et annet symptom som er hyppig rapportert ved IBS er oppblåsthet (Nucera, Gabrielli et al. 2005). I tillegg til gastrointestinale symptomer, er symptomer som hodepine, rygg smerter, menstruasjonssmerter, smerter i forbindelse med samleie og utmattelse vanlig ved IBS. Graden av symptomer ved IBS kan variere fra dag til dag, og fra periode til periode. I gjennomsnitt er symptomene ofte kraftige i tre sammenhengende dager i uken, og mildere de andre dagene (Spiller 2004). I perioder på uker og måneder kan symptomene være sterkt reduserte (NIDDK 2007).

1.3.2 Årsaker til IBS-symptomer

De gastrointestinale symptomene som forekommer ved IBS oppstår ofte i forbindelse med matinntak (Spiller 2004), og ulike forklaringer på dette er foreslått.

Langs hele mage-tarm-kanalen finnes glattmuskulatur som bidrar til segmentering og peristaltikk, slik at mat som er inntatt skal kunne føres gjennom tarmen, bli fordøyd og absorbert. For å oppnå optimal fordøyelse og absorpsjon av næringsstoffene er motiliteten (bevegelseevnen) nøye regulert (Silverthorn 2004). Hos IBS-pasienter kan dysmotilitet forekomme (NIDDK 2007). Diaré og forstoppelse er symptomer som særlig er vanlige ved dysmotilitet (Spiller 2006).

Matinntak bidrar til kontraksjoner av muskulaturen i mage-tarm-kanalen. Det er funnet at flertallet av IBS-pasienter har en hypersensitiv tarm som i stor grad kan reagere på mat, hormoner og stress. Dette vil kunne føre til at kontraksjonene som oppstår ved matinntak hos IBS-pasienter kan bli kraftigere, og dermed gi IBS-symptomer i form av abdominale smerter (Spiller 2004). Abdominale smerter kan også skyldes at smertereseptorene i tarmen hos IBS-pasienter er mer sensitive (NIDDK 2007). Det er funnet at IBS-pasienter har en økt mengde mastceller i tarmen. Mastcellene inneholder ulike inflammatoriske mediatorer, deriblant serotonin, som kan slippes ut i tarmen (Spiller 2004). I forhold til hva som er normalt hos friske, blir en større andel serotonin værende igjen i tarmen i stede for å reabsorberes og fraktes videre til andre mål i

kroppen. Dette kan bidra til at smertereseptorene i tarmen blir mer sensitive (NIDDK 2007). Også andre inflammatoriske mediatorer som slippes ut av mastcellene kan gi abdominale smerter, i tillegg til at de bidrar til å endre avføringsmønsteret (Spiller 2004).

Økt gassproduksjon (Lin 2004) og retinering av gass er foreslått som årsaker til oppblåsthet (Serra, Azpiroz et al. 2001). Hvorvidt IBS-pasienter har økt gassproduksjon og retinering er omdiskutert. I en studie gjort av Morken og medarbeidere på pasienter med IBS-lignende symptomer ble det funnet økt forekomst av gass i tarmen ved laktulose pustetest, men dette kunne ikke verifiseres ved radiografi (Morken, Berstad et al. 2007). Bakteriell overvekst i tynntarmen (SIBO) er en annen årsak som er foreslått å kunne gi symptomer hos IBS-pasienter (Pimentel, Chow et al. 2000). Hvorvidt SIBO er et reelt problem hos IBS-pasienter er omdiskutert (Posserud, Stotzer et al. 2007).

1.3.3 Årsaker til IBS

Årsaken til IBS er ukjent. Hos 6 -17 % av IBS-pasientene blir lidelsen utløst av en gastrointestinal infeksjon (Spiller 2003) som skyldes bakterier, virus eller parasitter (Spiller 2004). Pasientene i denne gruppen sies å ha postinfeksiøs IBS (PI-IBS) (Spiller 2004). Psykososiale faktorer kan også bidra til igangsetting av IBS, og ofte kan IBS-pasienter fortelle at symptomene startet i forbindelse med en traumatisk opplevelse. Mange barn og unge med IBS har foreldre med angst og depresjon (Blomhoff 2002). Ofte ser man en opphoping av IBS-tilfeller innen samme familie. På dette grunnlag er det antatt at IBS kan skyldes genetiske årsaker. En annen forklaring er en kollektiv, familiær og tillært sykdomsatferd (Spiller 2004).

1.3.4 Diagnostisering av IBS

IBS-diagnosen kan først stilles etter at andre gastrointestinale sykdommer er blitt utelukket, og ved at pasienten oppfyller visse kriterier (Blomhoff 2002). Da det foreløpig ikke finnes noen kjente biokjemiske, anatomiske eller fysiologiske markører som kan gi en direkte diagnose for IBS, blir IBS diagnostisert etter kriterier som bygger på pasientens symptomopplevelser (Olden 2002). I forskningssammenheng og til en viss grad i klinisk utredning diagnostiseres IBS for tiden ved hjelp av spørreskjema som bygger på såkalte Roma-kriterier

(Thompson, Longstreth et al. 1999). Roma-kriteriene er et sett av symptombaserte kriterier som er utarbeidet av såkalte Roma arbeidsgrupper for å kunne brukes til diagnostisering av IBS, og også andre funksjonelle gastrointestinale lidelser. Disse kriteriene har flere ganger blitt revidert. I de senere årene har Roma II-kriteriene, som ble utgitt i 1999, blitt brukt (Olden 2002).

Roma II-kriteriene for IBS (Halsbrann 2003)

Minst 12 uker, ikke nødvendigvis sammenhengende, de siste 12 måneder med ubehag eller smerte i buken, som har minst to av tre egenskaper:

- Lettes ved avføring
- Når ubehaget starter, er der endring i avføringens frekvens
- Når ubehaget starter, er der endring i avføringens konsistens

Symptomer som støtter diagnosen:

- Færre enn tre avføringer per uke
- Flere enn tre avføringer per dag
- Hard eller klumpet avføring
- Løs eller vanntynn avføring
- Nødvendig å trykke for å få avføring
- Tvingende avføringstrang
- Følelse av ikke å få tømt tarmen
- Slim som følger avføringen
- Oppblåsthet og stinnhet i buken

1.4 Fermentering av karbohydrater i kolon

Pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet ser i stor grad sine symptomer i sammenheng med inntak av mat. De mener at det er enkelte ingredienser i maten de reagerer på (Arslan 2005). En del forskere mener at det ikke nødvendigvis er matvarene i seg selv som gir symptomer, men snarere fermenteringsprodukter av karbohydrater som ikke blir absorbert (Di Stefano 2006).

1.4.1 Bakteriefloreaen i tarmen

I menneskers tarm er det anslått å befinne seg rundt 10^{14} bakterier. Til en sammenligning er dette ti ganger mer enn antall eukaryotiske celler alle vev i en menneskekropp består av. Sammensetningen av bakteriefloreaen er forskjellig fra individ til individ, og er hovedsaklig styrt av diett og indre miljøfaktorer (Holzapfel, Haberer et al. 1998). De første bakteriene som koloniseres i tarmen hos et spedbarn er i stor grad med på å avgjøre den endelige sammensetningen av bakteriefloreaen. Dette skjer ved at de første bakteriene modulerer genekspressjonen i vertens epitelceller og dermed lager et miljø som er tilpasset dem, i tillegg til at de hindrer vekst av andre bakterier. I forbindelse med diaré sykdommer, antibiotikabehandlinger og ved påvirkninger fra kosten kan bakteriesammensetningen forandres (Guarner and Malagelada 2003). Selv om bakteriefloreaen i et individ i perioder kan variere, vil den over tid vanligvis være nokså konstant (Simren and Stotzer 2006).

Bakteriene i tarmen er ujevnt fordelt. De fleste bakteriene i tarmkanalen befinner seg i tykktarmen. I magen og tynntarmen er det relativt få bakterier. Dette skyldes sannsynligvis at magesyren, gallen og bukspytt dreper bakterier, og at motoraktiviteten i den gastrointestinale kanalen driver tarminnholdet nedover i tarmen og hindrer bakterier å koloniseres (Guarner and Malagelada 2003).

1.4.2 Fermenteringsprodukter

Bakteriefloreaen i tarmen bidrar til å fermentere ufordøyd mat. Når karbohydrater fermenteres produseres korte fettsyrer (Guarner and Malagelada 2003) og ulike gasser (Pimentel, Lin et al. 2006). Korte fettsyrer er organiske fettsyrer som består av ett til seks karbonatomer. Acetat, propionat og butyrat er de viktigste, og produseres i et nærmest konstant forhold (60:20:20) (Wong, de Souza et al. 2006). De tre mest vanlige gassene som dannes er H_2 , metan (CH_4) og karbondioksid (CO_2) (Pimentel, Lin et al. 2006).

Type gass som blir produsert i tarmen avhenger av sammensetningen av bakteriefloreaen i hvert enkelt individ. Christl og medarbeidere fant at levedyktige populasjoner av CH_4 -produserende bakterier i kolon er en forutsetning for at CH_4 skal kunne bli produsert. I den europeiske befolkning finner man CH_4 -produksjon hos 30-40 %. Det er også blitt funnet tarmbakterier

som produserer sulfid. Da en del bakterier konkurrerer med hverandre, blir ikke alle gasser i det enkelte individ produsert i like stor grad. For eksempel har det i in vitro-studier gjort av Christl og medarbeidere vist seg at sulfatreduserende bakterier konkurrerer med CH₄-produserende bakterier. I individer med CH₄-produksjon ble det funnet få eller ingen sulfatreduserende bakterier, og da heller ingen eller lite sulfidproduksjon. I individer uten CH₄-produksjon ble det i alle tilfeller funnet levedyktige mengder med sulfatreduserende bakterier (Christl, Murgatroyd et al. 1992).

Mengde gass som blir produsert varierer etter type og mengde mat som er spist. Økt inntak av fermenterbare karbohydrater vil føre til økt produksjon av tarmgass (Berstad 2005). I følge en studie gjort av Christl og medarbeidere for å måle H₂-produksjon ved bruk av ulike substrat, ble det funnet at mengde H₂ dannet etter inntak av pektin og stivelse bare gav henholdsvis 12 % og 27 % av mengden som ble produsert etter inntak av laktulose. Ulike karbohydrater trenger ulike typer enzymer for å bli brutt ned. Bakteriene i tarmen har hver sine enzymer de produserer, og da de ulike bakteriene har hver sine metabolske nedbrytingsveier, varierer mengde fermenteringsproduktene alt etter hvilke bakterier som bryter ned karbohydratene (Christl, Murgatroyd et al. 1992).

De forskjellige gassene har ulike funksjoner i tarmen. CO₂ stimulerer til absorpsjon av Na⁺, CH₄ øker transitt-tiden i tynntarmen (Pimentel, Lin et al. 2006) og H₂ benyttes til å redusere CO₂ til CH₄ og til acetat (Christl, Murgatroyd et al. 1992). Gass som ikke er blitt benyttet i tarmen, blir fjernet ved at det skilles ut som flatus (Berstad 2005) eller ved at den transporteres ut i blodet og videre til lungene for å bli skilt ut i ekspirasjonslufta (Perman, Modler et al. 1981).

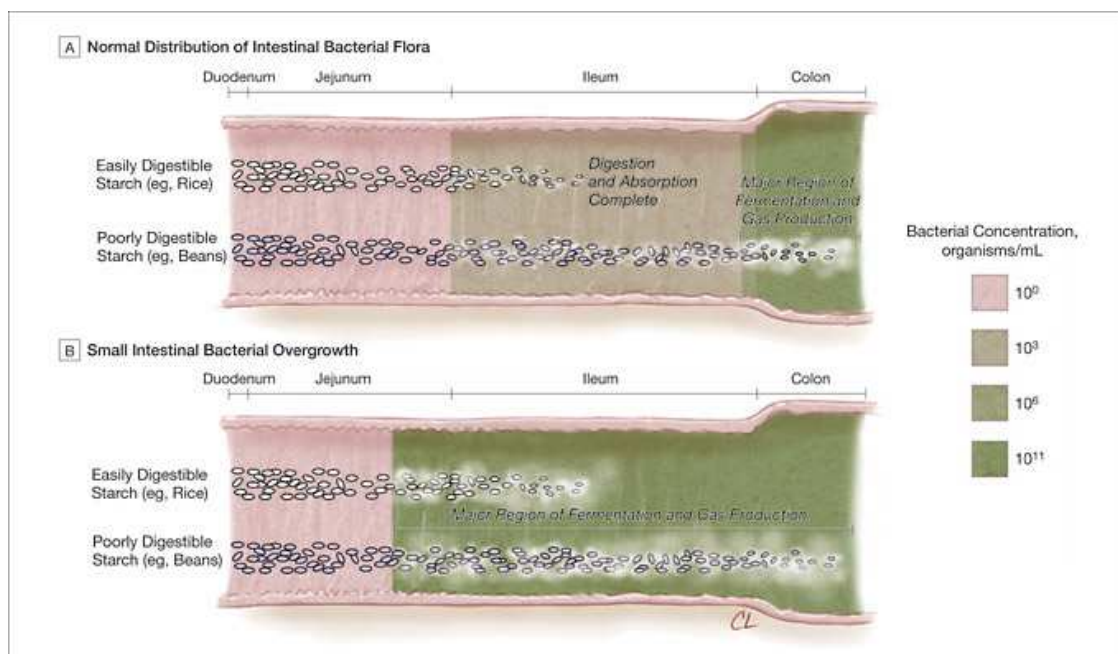
1.4.3 SIBO

SIBO er en tilstand som kjennetegnes med et unormalt høyt antall bakterier i tynntarmen (Nucera, Gabrielli et al. 2005). En vanlig definisjon på SIBO som har vist seg klinisk relevant er >10⁵ cfu/mL (Simren and Stotzer 2006). Normalt befinner det seg færre enn 10⁴ cfu/mL i den øvre del av tynntarmen (Posserud, Stotzer et al. 2007)). SIBO kan forekomme ved proksimal migrasjon av bakteriefloraen i kolon (Nucera, Gabrielli et al. 2005). Dette kan skyldes ulike forhold som svekket motilitet, svekket syrelås i magesekken (Posserud, Stotzer

et al. 2007) og postkirurgiske tilstander (Cash 2006). Ved SIBO vil karbohydrater i tynntarmen i større grad bli fermentert i forhold til hva som er vanlig, og gassproduksjonen vil derfor også være større i tilfeller med SIBO (fig 1.3) (Lin 2004).

I flere ulike studier er det blitt sett en sammenheng mellom SIBO og IBS. Mange av symptomene som er vanlige ved IBS (oppblåsthet, abdominale smerter og endret avføringsmønster) forekommer også hos pasienter med SIBO (Pimentel, Chow et al. 2000). Det er antatt at SIBO forekommer hos 78-84 % av IBS-tilfeller (Nucera, Gabrielli et al. 2005). I en studie gjort av Pimentel og medarbeidere på IBS-pasienter med SIBO kom det fram at IBS-symptomene ble redusert ved antibiotikabehandling. Hos rundt 50 % av pasientene ble symptomene redusert så mye at kriteriene for diagnosen IBS ikke lenger ble oppfylt (Pimentel, Chow et al. 2000; Lin 2004). I andre studier er det ikke funnet noen klar sammenheng mellom SIBO og IBS (Posserud, Stotzer et al. 2007).

SIBO blir diagnostisert ved å bruke ^{14}C -xylose pustetest eller H_2 -pustetest med laktulose eller glukose som substrat (Simren and Stotzer 2006; Posserud, Stotzer et al. 2007).

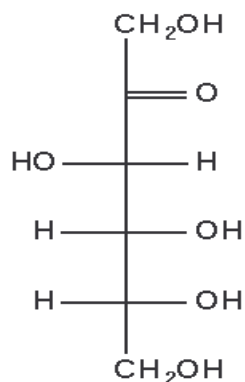


Figur 1.3. Fermentering og gassproduksjon ved SIBO. Fermentering og gassproduksjon skjer på et tidligere tidspunkt og i større grad hos individer med SIBO i forhold til normale (Lin 2004).

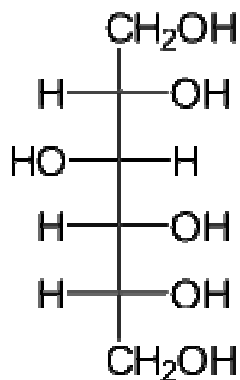
1.5 Fruktose og sorbitol

1.5.1 Definisjon

Fruktose (fig 1.4) er et monosakkarid som ofte benevnes som et heksosesukker i og med at det består av seks karbonatomer. Fruktose er også kjent som D-fruktose, levulose og fruktsukker. Sorbitol (fig 1.5) er en fruktose-derivert sukkeralkohol (Velten I trykk 2007).



Figur 1.4. Strukturformel av fruktose (Wikipedia 2007)



Figur 1.5. Strukturformel av sorbitol (Wikipedia 2007)

1.5.2 Forekomst

Fruktose finnes naturlig i hvete, ulike typer grønnsaker, honning og frukt som eple, appelsin, fersken og pære. Det forekommer i tre hovedformer; i fri form som monosakkarid, som del av sukrose som er et disakkarid satt sammen av et fruktosemolekyl og et glukosemolekyl, og som bestanddeler i fruktaner som er polymerer, oligosakkarider og polysakkarider, bestående av fruktosemolekyler med en terminal glukoseende (Shepherd and Gibson 2006). Fruktose finnes

også tilsatt i ulike matvarer på grunn av sine egenskaper til å bevare farge, holde på fuktighet, holde nede frysepunkt, og fordi det har en søtere smak enn sukrose, og da kan bidra til å redusere energiinnholdet i matvarene (Beyer, Caviar et al. 2005). Fruktjuicer og sukkertøy er eksempler på matvarer som ofte får tilsatt fruktose som søtningsmiddel (Madsen, Linnet et al. 2006). Sorbitol finnes i mange av de samme kildene hvor man finner fruktose. Denne sukkeralkoholen kan brukes som søtningsstoff, fyllmasse og stabilisator i mat og medisiner (Madsen, Linnet et al. 2006).

1.5.3 Absorpsjon

Fruktose absorberes i tarmen ved bærermediert fasilitert diffusjon (Shepherd and Gibson 2006) via GLUT2 og GLUT5 som er to fakultative transportører. GLUT5 finnes i den apikale membranen langs hele tynntarmen, er spesifikk for fruktose, men har lav kapasitet. GLUT2 kan transportere både glukose, galaktose og fruktose, og finnes først og fremst på den basolaterale membran. I tilfeller når SGLT1, som er en natrium/glukose-galaktose ko-transportør som finnes i den apikale membran i tynntarmen, transporterer glukose, er det sett at GLUT2 også forekommer i den apikale membranen i tynntarmen hvor den med høy kapasitet sørger for absorpsjon av glukose, galaktose og fruktose (Gibson, Newnham et al. 2007).

Til tross for at fruktose kan absorberes ved ulike mekanismer, har det likevel ved bruk av H₂-pustepøver vist seg at kapasiteten for absorpsjon av fruktose er lav (Madsen, Linnet et al. 2006), absorpsjonen kan mettes (Shepherd and Gibson 2006). Den normale kapasitet for fruktoseabsorpsjon har vist seg å være mellom 5 og 50 g når den blir inntatt som en enkel oral dose (Madsen, Linnet et al. 2006). Grenseverdien for absorpsjon kan altså variere fra individ til individ, og kan påvirkes av ulike genetiske forskjeller i absorpsjons- og transportmekanismer. Opptak påvirkes også av hyppighet i forbruk, hvilken form fruktosen er inntatt som og av andre næringsstoffer som inntas samtidig (Beyer, Caviar et al. 2005).

Når fruktose inntas sammen med sorbitol reduseres både absorpsjon av fruktose og sorbitol. Det er ikke kjent hva som er mekanismen for dette, men sannsynligvis oppstår denne reduksjonen som følge av en konkurranse mellom

fruktose og sorbitol om bruk av den samme transportmekanismen (Madsen, Linnet et al. 2006). Fruktoseabsorpsjon forverres også ved inntak av andre sukkeralkoholer (Beyer, Caviar et al. 2005). I motsatt fall har absorpsjonen av fruktose vist seg å forbedres dersom glukose eller noen bestemte aminosyrer (L-alanin, L-glutamin, L-fenylalanin og L-prolin (Hoekstra 1996)) befinner seg i tarmen sammen med fruktose (Shepherd and Gibson 2006). Ved inntak av mat som har fruktose som det dominerende sukkeret vil grenseverdien for absorpsjon av fruktose lett kunne overskrides (Beyer, Caviar et al. 2005).

1.5.4 Malabsorpsjon av fruktose

Enhver situasjon der frie fruktosemolekyler fermenteres av tarmbakterier fremfor å bli absorbert i tynntarmen, er definisjonen som brukes på malabsorpsjon av fruktose (Gibson, Newnham et al. 2007). Som nevnt i avsnitt 1.4.2 er H₂ et fermenteringsprodukt av malabsorberte karbohydrater, og en H₂-pustetest kan benyttes for å detektere malabsorpsjon av fruktose. (Prinsipp for H₂-pustetest er beskrevet i avsnitt 1.6).

Ved å bruke H₂-pustetest og en grenseverdi på 20 ppm, har det i ulike studier blitt funnet at rundt 50 % av voksne mennesker har fruktose-malabsorpsjon ved inntak av 25 g fruktose, og at 58-80 % har fruktose-malabsorpsjon ved inntak av 50 g fruktose. Muligens kan disse tallene være høyere da det i studiene ikke ble tatt hensyn til hvorvidt individene produserte CH₄ eller ikke. (Beyer, Caviar et al. 2005). Som nevnt i avsnitt 1.4.2 brukes H₂ til CH₄-produksjon. Hos individer med CH₄-produksjon vil H₂-produksjonen som kommer fram av en H₂-pusteprøve derfor være lavere enn hva den i realiteten er (Christl, Murgatroyd et al. 1992).

I en studie gjort av Beyer og medarbeidere på friske individer ble det ved bruk av H₂-pustetest funnet at den gjennomsnittlige hydrogenproduksjonen var høyere ved inntak av 50 g fruktose i forhold til ved inntak av 25 g fruktose. Dette indikerer at økt inntak av fruktose øker risiko for fruktose-malabsorpsjon (Beyer, Caviar et al. 2005).

1.5.5 Konsekvenser av fruktose-malabsorpsjon

1.5.5.1 Diaré

Fruktose er et osmotisk aktivt stoff som når det kommer over i tynntarmen bidrar til å lage en osmotisk gradient, noe som gir en hurtig sekresjon av Na^+ og H_2O . I tilfeller av fruktose-malabsorpsjon hindres reabsorpsjon av Na^+ og H_2O , noe som fører til at store mengder chyme overføres til tykktarmen. Vanligvis vil korte fettsyrer, som altså er et fermenteringsprodukt av fruktose, bidra til å forenkle reabsorpsjonen av Na^+ og H_2O i tykktarmen, men når store mengder chyme i løpet av kort tid (mer enn 500 mL i løpet av 60 min) overføres til tykktarmen vil ikke kapasiteten for reabsorpsjonen være tilstrekkelig, og diaré kan bli konsekvensen (Spiller 2006).

1.5.5.2 Oppblåsthet og abdominale smerter

I tilfeller av fruktose-malabsorpsjon fermenteres fruktose av tarmbakterier (Gibson, Newnham et al. 2007), og ulike gasser blir, som tidligere nevnt, produsert som fermenteringsprodukter. I en studie utført av Levitt og medarbeider (1996), referert til i (Fernandez-Banares, Rosinach et al. 2006), ble det konkludert med at forekomsten av gassymptomer sannsynligvis skyldes økt gassproduksjon som en følge av økte mengder tilgjengelig substrat for bakteriefloraen i tykktarmen. I denne studien ble laktulose benyttet som substrat, men økt gassproduksjon har også blitt sett ved inntak av eple- og pærejuice som har et høyt fruktose-glukoseforhold og i tillegg inneholder sorbitol (Duro, Rising et al. 2002). Økt gassproduksjon er sett å korrelere med alvorlighetsgrad av karbohydrat-malabsorpsjon (Fernandez-Banares, Rosinach et al. 2006). Det er anslått at økt gassproduksjon, sammen med økt sekresjon av væske i tarmen på grunn av osmotisk effekt, bidrar til utvidelse av tarmlumen, og at denne utvidelsen gir plager i form av oppblåsthet og abdominale smerter (Shepherd and Gibson 2006).

1.5.5.3 Endret orocøkaltransitt-tid

Orocøkal transitt-tid er et begrep som brukes om tiden det tar for mat å komme ned i kolon etter inntak via munnen. Transitt-tiden påvirkes av lumbinalt innhold og motilitet (Spiller 2006), og i likhet med andre funksjoner i mage-tarmkanalen reguleres dette av både det sentrale- og det enteriske nervesystemet.

Sanseceller i mage-tarm-kanalen stimuleres av strekk, pH og fordøyde produkter, mens sanseceller utenfor mage-tarm-kanalen stimuleres av følelser, lukt, synsinntrykk, tanker og lyder. Aktiviteten i sanseceller kan både oppreguleres og nedreguleres. Generelt bidrar det parasympatiske nervesystemet til oppregulering, mens det sympatiske nervesystemet bidrar til nedregulering (Silverthorn 2004).

Selve næringsinnholdet i mat bidrar også til regulering av transitt-tiden. Når maten inneholder ufordøyde karbohydrater, deriblant fruktose og sorbitol, vil den orocøkale transitt-tid reduseres (Madsen, Linnet et al. 2006). Som nevnt i avsnitt 1.5.5.1 og 1.5.5.2 vil ufordøyde karbohydrater bidra til en osmotisk effekt i tarmen og også gi en økt gassproduksjon. Økt gassproduksjon og økt sekresjon av væske i tarmen som sannsynligvis bidrar til at tarmen utvides (Shepherd and Gibson 2006), vil føre til at nerveender i tarmen stimuleres og trigger til muskelkontraksjon. Dette vil igjen gi økt motilitet og redusert orocøkale transitt-tid (Madsen, Linnet et al. 2006).

Økningen i motilitet er doseavhengig (Miller, Parkman et al. 1997), og vil variere i forhold til type karbohydrat som er inntatt; laktulose og fruktose gir en kortere transitt-tid i forhold til sorbitol (Mishkin, Sablauskas et al. 1997).

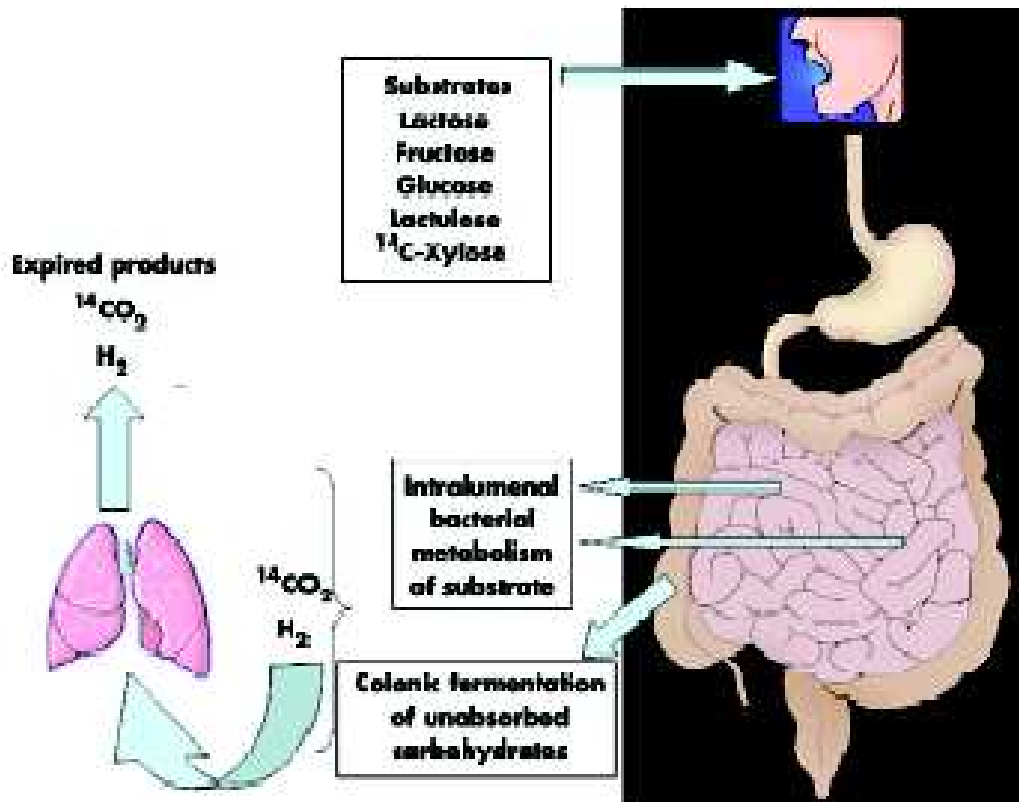
En endret orocøkale transitt-tid kan gi symptomer som diaré og forstoppelse (Spiller 2006).

1.6 H₂-pustetest

H₂-pustetest er en undersøkelsesmetode som i stor grad har blitt benyttet i søken etter å finne patofysiologiske faktorer som kan forklare funksjonelle gastrointestinale lidelser. SIBO og karbohydrat-malabsorpsjon er eksempler på forstyrrelser som kan detekteres ved bruk av H₂-pusteprøve, og som muligens bidrar til gastrointestinale symptomer ved selvrappørtert matoverfølsomhet (Simren and Stotzer 2006). I tillegg til å detektere SIBO og karbohydrat-malabsorpsjon, kan H₂-pustetest også brukes til å beregne den orocøkale transitt-tid (Levitt, Ellis et al. 1998).

I en H₂-pustetest måles H₂-konsentrasjonen i ekspirasjonsluften. H₂-pustetest baserer seg på at den eneste kilde for H₂ i menneskekroppen er den som blir

produsert når tarmbakterier fermenterer karbohydrater. En slik fermentering forekommer ved tilfeller av malabsorpsjon av inntatte karbohydrater, og en viss andel av gassene som produseres vil raskt absorberes ut i blodbanen, og transporteres til lungene for utskillelse (fig 1.5) (Simren and Stotzer 2006).



Figur 1.6 Prinsippet for H₂-pustetest (Simren and Stotzer 2006)

Metoden for en H₂-pustetest går ut på at man hvert 15-30. minutt i tre-fem timer samler prøver av ekspirasjonslufta til en testperson som på fastende mage har inntatt en bestemt oral dose av karbohydrater. Ulike typer karbohydrater som laktose, fruktose, glukose og laktulose kan benyttes. Type sukker som brukes ved detektering av karbohydrat-malabsorpsjon varierer etter hvilken type malabsorpsjon det skal testes for, mens glukose eller laktulose brukes vanligvis ved detektering av SIBO. Prøvene som tas blir analysert for å finne konsentrasjonen av H₂ i ekspirasjonslufta (Simren and Stotzer 2006). H₂-konsentrasjonene som måles benevnes med ppm (parts per million).

1.7 Hensikten med studien

Hensikten med studien var å undersøke om fruktose og sorbitol kunne være årsak til gastrointestinale symptomer hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet. Jeg ønsket å se om det var forskjell i symptomscore mellom en pasientgruppe og en kontrollgruppe ved inntak av 25 g fruktose og 5 g sorbitol. I tillegg ville jeg undersøke om SIBO og malabsorpsjon av fruktose og sorbitol forekom hyppigere hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet i forhold til hos kontroller, og om det fantes noen sammenheng mellom H₂-produksjon og symptomscore. Jeg ville også undersøke om det var signifikante forskjeller i den orocøkale transitt-tid hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og friske kontroller.

Hypotese:

I forhold til friske kontroller, får pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet økt H₂-produksjon og økt forekomst av gastrointestinale symptomer ved inntak av fruktose og sorbitol.

2 Materiale og metode

2.1 Pasienter

Pasientgruppen besto av 15 voksne pasienter med selvrappoert matoverfølsomhet. Ekskluderingskriteriene var alder < 18 år, bruk av antibiotika de siste to ukene før pustetesten, alvorlig somatisk sykdom og annen sykdom i mage-tarm-regionen som kan forklare abdominale symptomer.

2.2 Kontroller

Kontrollgruppen besto av studenter ved universitetet i Bergen og helsearbeidere ved HUS, totalt 15 personer. Kontrollpersonene ble rekruttert til studien ved invitasjon via e-post, direkte invitasjoner fra medlemmer i forskningsgruppen, eller ved at de selv meldte sin interesse for deltakelse etter kjennskap til studien via andre kontrollpersoner. Eksklusjonskriteriene for kontrollpersonene var antibiotikabehandling de siste to måneder før forsøket, inflammatorisk tarmsykdom, cøliaki, annen sykdom i mage-tarm-regionen, IBS eller matallergi/-intoleranse med symptomer fra mage-tarmregionen. I tillegg skulle en eventuell symptomscore på spørreskjemaet, "Funksjonelle mageplager – diagnostikk og kvantitering (Roma II short)" (Roma II (kortversjonen)), være <10.

2.3 Beskrivelse av metoden

Studien innebar at 15 voksne pasienter med selvrappoert matoverfølsomhet og 15 friske kontrollpersoner gjennomgikk en pustetest med fruktose- og sorbitolbelastning, og i tillegg besvarte to ulike spørreskjemaer.

I forkant av pustetesten måtte forsøkspersonene ha fastet i minimum 10 timer, kun minimale mengder vann kunne inntas i løpet av disse timene. Det var også viktig at forsøkspersonene dagen før pustetesten unngikk å spise høyfiberholdig mat som grønnsaker, frukt og fullkorn. Røyk, snus, søvn og krevende fysisk

aktivitet måtte unngås den siste halve timen før pustetesten, og også under pustetesten.

På forsøksdagen ble det foretatt en null-prøve som notertes som utgangsverdi. Deretter drakk forsøkspersonen en sukkerløsning bestående av 25 g fruktose (Fructosum ad usum parenterale, Apotekproduksjon AS, Oslo) og 5 g sorbitol (Sorbitolum, Apotekproduksjon AS, Oslo) som var løst i 250 mL vann. Hvert 15 min de tre neste timene ble det foretatt pusteprøver.

Pusteprøvene ble foretatt ved at forsøkspersonen i forkant av prøvetakingen pustet normalt (hadde normal og avslappet inspirasjon og ekspirasjon). Ved inspirasjon plassertes et munnstykke, som var festet til en alveolær luftsamler, inn i munnen slik at denne luftsamleren ved ekspirasjon fyltes med ekspirasjonsluft. Ved prøvetaking skulle forsøkspersonen ekspirere lengst mulig. Like før ekspirasjonen var over ga forsøkspersonen et tegn til prøvetaker som da fylte en 30 mL sprøyte, som var festet til munnstykket, med ekspirasjonsluft. Det var viktig at forsøkspersonen ekspirerte, og ikke løsnet munngrepet om munnstykket før sprøyten var fylt og ventilen på sprøyten var lukket. Ekspirasjonsluften kunne oppbevares i sprøyten i inntil fire timer før den ble analysert.

De to spørreskjemaene som ble besvart var et symptomskjema (se vedlegg 1) og Roma II (kortversjon) (se vedlegg 2). Roma II (kortversjon) ble besvart i forkant av pustetesten. Symptomskjemaet ble besvart tre ganger; rett før sukkerløsningen ble inntatt, tre og seks timer etter inntak av sukkerløsningen. De to første gangene var det forsøkspersonen selv som krysset av på skjemaet, den tredje gangen ble forsøkspersonen oppringt og besvarte de samme spørsmålene muntlig.

2.4 Analysering av pusteprøver

Det ble benyttet en MicroLyzer, Modell SC fra Quintron (SC MicroLyzer) til analysering av pusteprøvene. Instrumentet er en gasskromatograf som måler konsentrasjonene av H₂, CH₄ og CO₂ i pusteprøver. Instrumentet benytter luft filtrert gjennom et tørkemiddel, som bæregass. Pusteprøver transporteres gjennom to kromatografikolonner. I den ene kolonnen separeres H₂ og CH₄

gjennom en "fast fase"-sensor. Dens ledningsevne øker ved tilstedeværelse av disse gassene. CO₂ separeres i den andre kolonnen, og blir målt med en separat termisk ledningsevnedetektor.

For metode for kalibrering av SC MicroLyzer og for analysing av pusteprøver se vedlegg 3. Ved kalibrering ble CO₂-verdien i instrumentet innstilt til 5,5 % da denne brukes til å beregne korreksjonsfaktor (forventet CO₂ (5,5 %)/målt CO₂) ved analysing av pusteprøver. Korreksjonsfaktoren ble brukt til å korrigere de målte verdiene for H₂ og CH₄ slik at prøvesvarene hos forsøkspersonene var sammenlignbare.

2.5 Tolking av pusteprøver

De målte H₂-konsentrasjonene ble fremstilt i en graf. For tolking av grafene som kom fram av H₂-produksjonen i pusteprøvene brukte jeg i min studie følgende definisjoner: Dersom det i løpet av testperioden oppstår en økning i H₂-konsentrasjonen i ekspirasjonslufta som er >20 ppm over utgangsverdi, reflekterer dette malabsorpsjon av fruktose og sorbitol (Skoog and Bharucha 2004). Orocøkal transit-tid er satt til å være tiden fra inntak av fruktose og sorbitol til det oppstår en topp i H₂-produksjon (Madsen, Linnet et al. 2006). Toppen må være >20 ppm over utgangsverdi. I tilfeller med en topp >20 ppm over utgangsverdi før 90 min etter inntak av fruktose og sorbitol regnes dette for refleksjon av SIBO (Pimentel, Wallace et al. 2004).

2.6 Roma II (kortversjon)

Roma II (kortversjon) er et spørreskjema som baserer seg på Roma II-kriteriene, og som brukes for å diagnostisere funksjonelle mageplager som IBS og FD. Hovedsakelig består spørreskjemaet av ja/nei-spørsmål, men har i tillegg et avsnitt der pasientene blir bedt om å kvantitere ulike IBS-symptomer. De ulike symptomene som skal kvantiteres er kvalme, oppblåsthet, magesmerter, forstoppelse, diaré og anoreksi (ulyst på mat). Symptomene kvantiteres ved bruk av en skala fra 0 til 10, der 0 = ingen symptomer og 10 = alvorlige symptomer. Svarene beskriver hvordan pasientene, og i min studie også hvordan

kontrollpersonene, opplever plagene generelt i hverdagen (Thompson, Longstreth et al. 1999).

2.7 Symptomskjema

I symptomskjemaet ble forsøkspersonene bedt om å svare på om de opplevde symptomer som smerte og ubehag, rumling og uro, luftplager i mage og tarm, og løs mage og diaré. Ved tilfelle av slike symptom skulle disse graderes som milde, moderate eller alvorlige. Svarene skulle beskrive hvordan forsøkspersonene opplevde symptomene der og da. Da forsøkspersonene besvarte dette spørreskjemaet på tre ulike tidspunkt i løpet av forsøksdagen, ville jeg kunne følge utviklingen av de ulike symptomene i forbindelse med inntak av fruktose og sorbitol. Ved å omgjøre de ulike graderingene til poengscore ble en total symptomscore beregnet for å gi et inntrykk av alvorlighetsgrad. Poengscoren for den enkelte gradering ble beregnet på følgende måte: Ingen symptom = 0, milde symptom = 1, moderate symptom = 2 og alvorlige symptom = 3. I tillegg ble poengscoren for smerte og ubehag multiplisert med en faktor på 2, og poengscoren for løs mage og diaré med en faktor på 4 (Farup, Monsbakken et al. 2004).

2.8 Statistikk

Dataene ble analysert ved bruk av GraphPad Prism 5 statistikkprogram (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Programvaren ble brukt for å beregne gjennomsnittsverdier med standardavvik og AUC, i tillegg til å undersøke korrelering og tilfeller av signifikante forskjeller. For å undersøke om det var signifikante forskjeller i forekomst av de ulike variablene hos pasientgruppen og kontrollgruppen ble det benyttet Fishers eksakte test. Uparret t-test ble benyttet for å sammenligne pasientgruppen og kontrollgruppen for å undersøke tilfeller av signifikante forskjeller i de gjennomsnittlige verdiene for hver variabel, mens parret t-test ble benyttet for å sammenligne gjennomsnittet av ulike målinger av en variabel som ble gjort innad i en gruppe for å undersøke tilfeller av signifikante forskjeller. I beregning av korrelasjon, i Fishers eksakte

test og i t-testene ble det operert med et konfidensintervall på 95 %, P-verdien måtte være $<0,05$ for at differanser skulle regnes som signifikante.

2.9 Etikk

Studien var del av MAI- prosjektet ved HUS som er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK) (Vedlegg 4). Alle forsøkspersonene fikk skriftlig informasjon om studiens formål, hvordan forsøket rent praktisk ville bli utført og deres rett til å kunne trekke seg. En samtykkeerklæring måtte signeres før forsøkets start (Vedlegg 5). Alle opplysninger som ble gitt av forsøkspersonene ble behandlet konfidensielt.

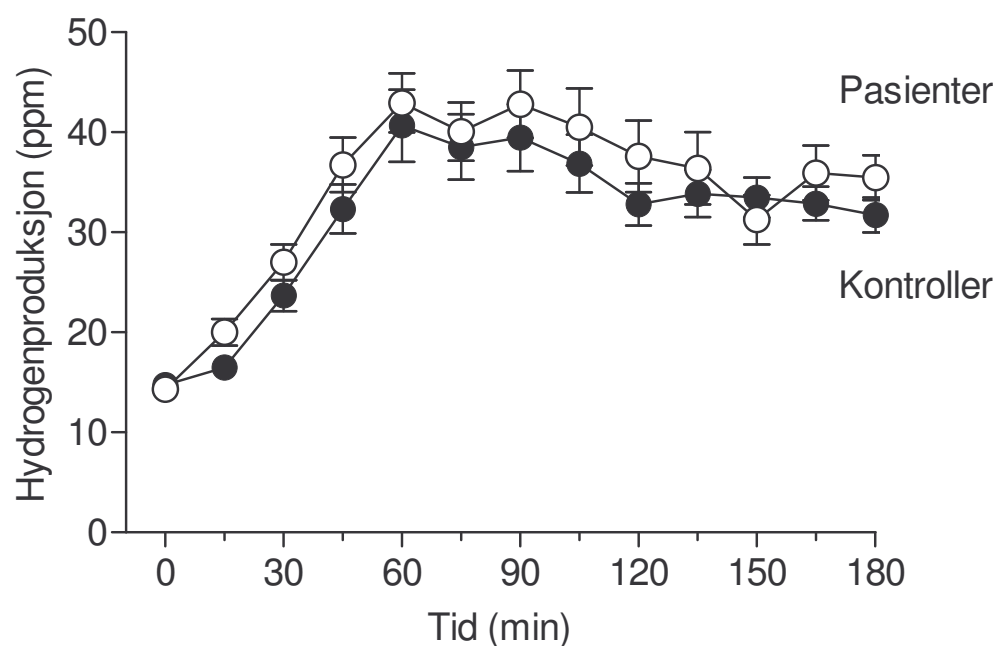
3 Resultater

3.1 Demografi:

Alderen til pasientene som inngikk i studien var 19-48 år, gjennomsnittsalderen var 34 ± 3 år. Kontrollpersonene var i alderen 20-58 år og gjennomsnittsalderen i denne gruppen var 32 ± 4 år. Blant pasientene var det seks (40 %) menn og ni (60 %) kvinner, og i kontrollgruppen var det tre (20 %) menn og tolv (80 %) kvinner.

3.2 H₂-produksjon ved fruktose- og sorbitolbelastning

H₂-produksjonen i pasientgruppen og kontrollgruppen ved fruktose- og sorbitolbelastningen var ikke på noe tidspunkt i løpet av pustetesten signifikant forskjellig (Fig 3.1). H₂-produksjonen steg umiddelbart etter fruktose- og sorbitolbelastningen. Den steg jevnt de første 60 min, og avtok etter 90 min. En time etter fruktose- og sorbitolbelastningen var H₂-produksjonen på sitt høyeste nivå (43 ppm hos pasientgruppen og 41 ppm hos kontrollgruppen). Utgangsverdiene var like (14 ppm hos pasientgruppen og 15 ppm hos kontrollgruppen), den gjennomsnittlige økningen i H₂-produksjon var 29 hos pasientgruppen og 26 hos kontrollgruppen. Ved 180 min var den gjennomsnittlige H₂-produksjonen fortsatt høy (35 ppm hos pasientgruppen og 32 ppm hos kontrollgruppen). AUC for pasientgruppen var 6243 og for kontrollgruppen var den 5764. Dette var ikke signifikant forskjellig ($P = 0,835$).



Figur 3.1. H₂-produksjon hos pasientgruppen og kontrollgruppen ved fruktose- og sorbitolbelastning.

3.3 Fruktose- og sorbitol-malabsorpsjon og SIBO

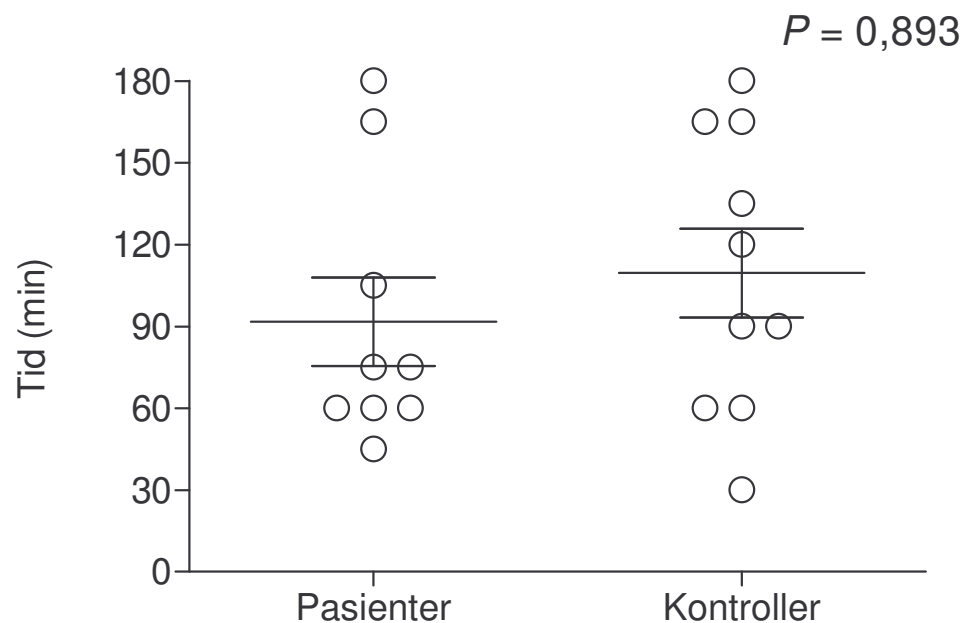
Ni (60 %) pasienter og ti (67 %) kontroller fikk i løpet av pustetesten en økning i H₂-produksjon, >20 ppm over utgangsverdien (fruktose- og sorbitol-malabsorpsjon, Tabell 3.1). Seks (40 %) pasienter og fem (33 %) kontroller hadde en slik økning i løpet av de første 90 min. (SIBO, Tabell 3.1). Forskjellene mellom pasientgruppen og kontrollgruppen var ikke signifikante ($P = 1,0$).

Tabell 3.1 H₂-produksjon, >20 ppm over utgangsverdien, i løpet av testperioden.

	Pasienter	Kontroller
H ₂ -produksjon >20 ppm før 180 min	Ni (60 %)	Ti (67 %)
H ₂ -produksjon >20 ppm før 90 min	Seks (40 %)	Fem (33 %)

3.4 Orocøcal transitt tid

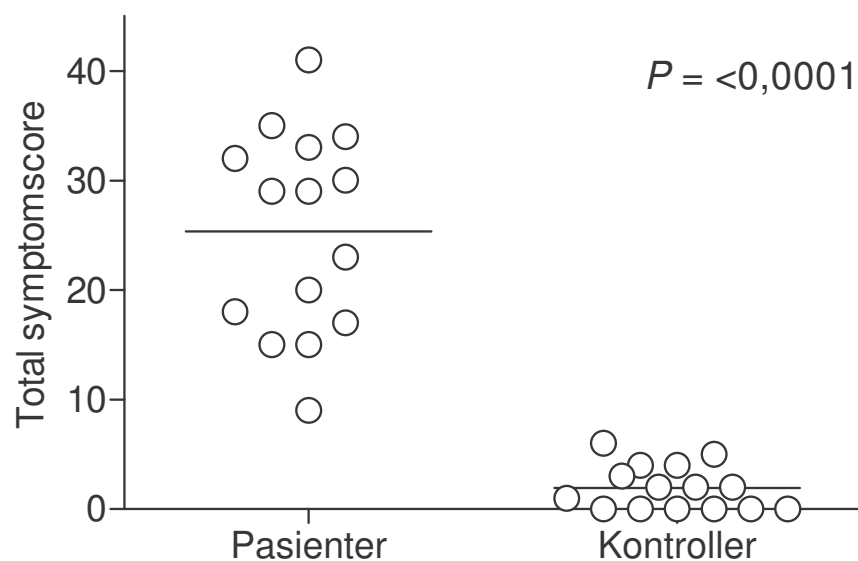
Den gjennomsnittlige orocøkale transitt-tiden var 91 ± 16 min i pasientgruppen og 110 ± 16 min i kontrollgruppen (fig 3.2). Forskjellen var ikke signifikant ($P = 0,893$).



Figur 3.2. Orocøkal transitt-tid hos pasienter (n=9) og kontroller (n=10) ved fruktose- og sorbitolbelastning.

3.5 Generelle abdominale symptomer

Den totale scoren av abdominale symptomer som forsøkspersonene hadde opplevd generelt i hverdagen i tiden før pustetesten varierte fra 9-41 hos pasientene. Hos kontrollene var den mellom null og seks. Det var en signifikant forskjell i abdominale symptomer mellom de to gruppene ($P < 0,0001$, Fig 3.3). Alle (100 %) pasientene hadde opplevd abdominale symptomer i forkant av pustetesten, seks (40 %) av kontrollene hadde vært symptomfrie.



Figur 3.3. Total symptomscore av generelle abdominale symptomer hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15).

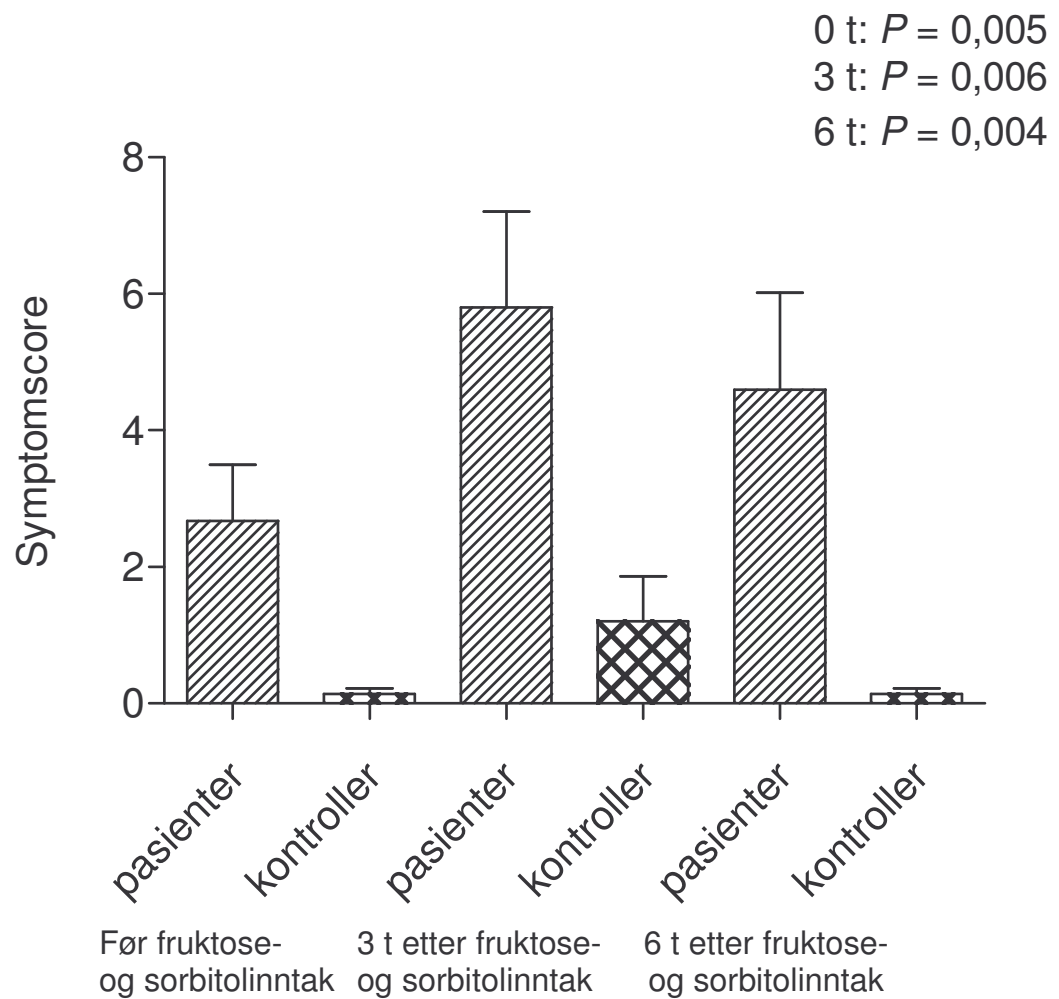
Kvalme, magesmerter, diaré og oppblåsthet var de symptomene som forekom hyppigst og som opplevdes som mest alvorlige for pasientene (Tabell 3.2). Alle (100 %) pasientene rapporterte om kvalme, magesmerter og diaré, og 13 (87 %) rapporterte om oppblåsthet. Blant kontrollene var oppblåsthet det mest rapporterte og alvorligste symptomet, rapportert av ni (60 %) kontroller.

Tabell 3.2 Kvantitering av generelle abdominale symptomer:

Pasienter:	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	Sum	Antall m/symptom	Gj.snittsscore
Kvalme	8	1	1	5	7	5	2	6	3	3	5	3	3	3	2	57	15	3,8
Oppblåsthet	10	7	4	5	7	10	0	9	7	5	10	0	8	3	8	93	13	6,2
Magesmerter	8	2	4	5	3	7	8	8	9	6	7	1	8	4	8	88	15	5,9
Forstoppelse	5	0	5	4	1	0	1	1	0	0	8	0	3	0	3	31	9	2,1
Diaré	5	5	1	2	7	8	2	7	10	6	4	5	9	6	8	85	15	5,7
Anoreksi (ulyst på mat)	5	0	0	2	4	0	5	2	0	0	0	0	4	1	3	26	8	1,7
Kontroller:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15			
Kvalme	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1	0,1
Oppblåsthet	0	0	2	2	2	0	1	0	3	3	2	2	0	0	1	18	9	1,2
Magesmerter	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	5	3	0,3
Forstoppelse	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3	1	0,2
Diaré	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3	3	0,2
Anoreksi (ulyst på mat)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3.6 Symptomer ved fruktose- og sorbitolbelastning

Sammenlignet med kontrollene hadde pasientene en signifikant høyere symptomscore både før pustetest, og tre og seks timer etter fruktose og sorbitolbelastning (0 t: $P = 0,005$, 3 t: $P = 0,006$, 6 t: $P = 0,004$, Fig 3.4). I pasientgruppen var økningen i symptomscore tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning signifikant ($P = 0,04$), det var ikke tilfelle for kontrollgruppen ($P = 0,131$).

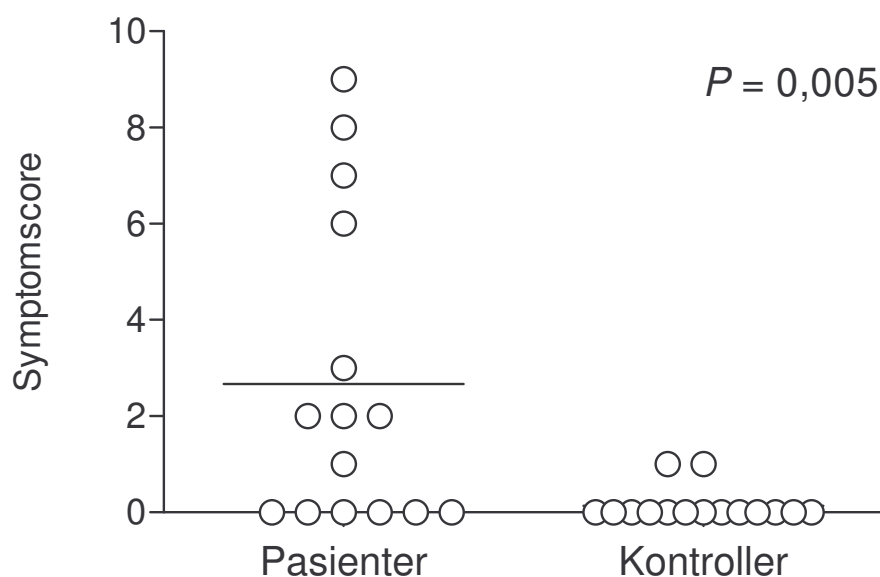


Figur 3.4. Symptomscore hos pasientgruppen og kontrollgruppen ved fruktose- og sorbitolbelastning.

3.6.1 Symptomer før fruktose- og sorbitolbelastning

Den gjennomsnittlige symptomscoren før fruktose- og sorbitolbelastning hos pasientene og kontrollene var $2,7 \pm 3$ i pasientgruppen og $0,1 \pm 0,4$ i kontrollgruppen (fig 3.5). Forskjellen var signifikant ($P = 0,005$). I pasientgruppen rapporterte ni (60 %) om symptomer før fruktose og sorbitolbelastning i forhold til to (13 %) blant kontrollene.

Symptomene blant pasientene ble gradert som milde eller moderate. Luftplager, som ble rapportert av åtte (53 %) av pasientene, var symptomet som hyppigst ble rapportert. Kontrollene rapporterte om rumling og uro i magen, og graderte disse symptomene som milde. (Tabell 3.3)

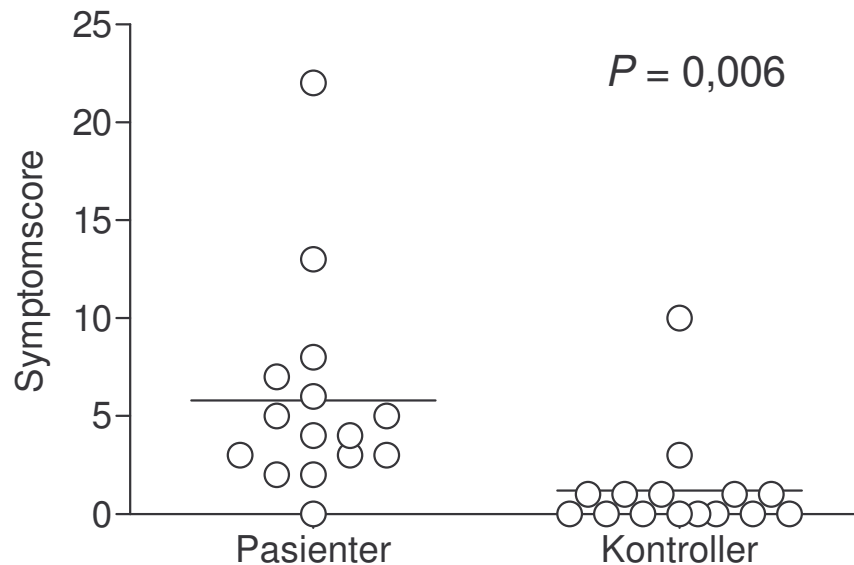


Figur 3.5. Symptomscore hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15) før fruktose- og sorbitolbelastning.

3.6.2 Symptomer tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning

Den gjennomsnittlige symptomscoren tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning var $5,8 \pm 5$ hos pasientene og $1,2 \pm 3$ hos kontrollene. Forskjellen var signifikant ($P = 0,006$). Fjorten (93 %) av pasientene og sju (47 %) av kontrollene rapporterte om symptomer tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning (fig 3.6).

Luftplager og rumling og uro i magen var symptomene som hyppigst ble rapportert av pasientene med henholdsvis 13 (87 %) og tolv (80 %) tilfeller. I pasientgruppen ble symptomene gradert som milde, moderate og alvorlige. Kontrollene graderte symptomene sine som milde og moderate, og rumling og uro i magen ble hyppigst rapportert med sju (47 %) tilfeller. (Tabell 3.3).

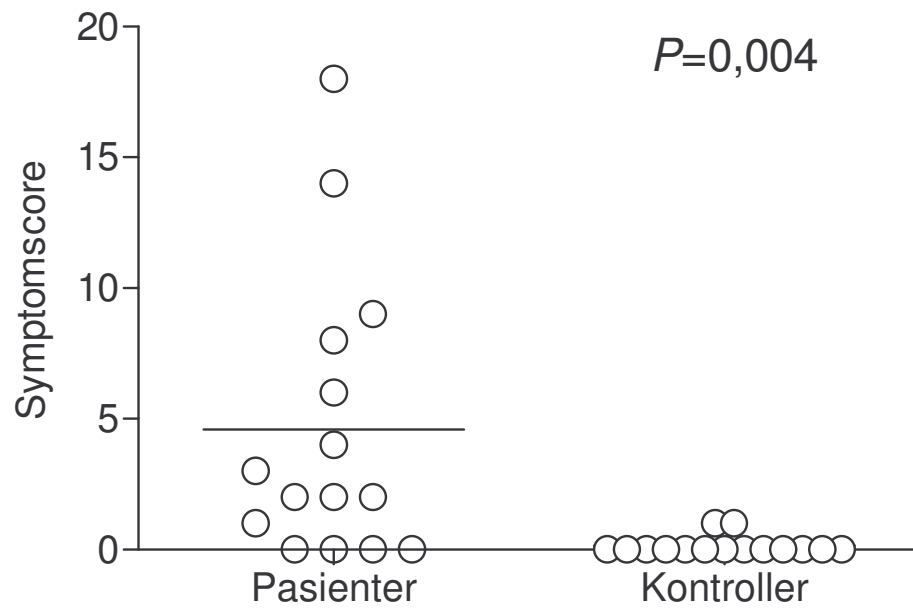


Figur 3.6. Symptomscore hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15) tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning.

3.6.3 Symptomer seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning

Den gjennomsnittlige symptomscoren hos pasientene seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning var $4,6 \pm 5$ og hos kontrollene $0,1 \pm 0,4$. Forskjellen var signifikant ($P = 0,004$). Elleve (73 %) pasienter og to (13 %) kontroller rapporterte om symptomer seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning (fig 3.7).

Luftplager, rumling og uro i magen, og magesmerter og ubehag ble rapportert av henholdsvis ti (67 %), ni (60 %) og sju (47 %) pasienter, og var symptomene som forekom hyppigst hos pasientene (tabell 3.3). Pasientene graderte symptomene sine til å være milde, moderate og alvorlige. Symptomet som forekom hos kontrollene seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning var luftplager og ble gradert som mildt. (Tabell 3.3).



Figur 3.7. Symptom score hos pasienter (n=15) og kontroller (n=15) seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning.

Tabell 3.3 Resultater som kom fram av symptomskjema

Pasienter:

Symptomer før testens start.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
Smerte/Ubehag	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Mild	Mild	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild
Rumling/Uro	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Moderat	Moderat	Ingen	Mild	Ingen	Moderat	Mild
Luftplager	Mild	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Moderat	Mild	Ingen	Mild	Ingen	Mild	Mild
Løs mage/ diaré	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Mild
Symptomscore:	1	0	2	0	2	0	0	3	6	9	0	2	0	7	8
Reproduksjon:	Ja		Ja		Ja			Ja	Ja	Ja		Ja		Ja	Ja
Symptomer etter 3 timer:															
Smerte/Ubehag	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Mild	Ingen	Mild	Moderat	Moderat	Mild	Moderat	Mild	Ingen	Ingen	Moderat
Rumling/Uro	Moderat	Mild	Mild	Moderat	Mild	Ingen	Ingen	Moderat	Alvorlig	Mild	Moderat	Moderat	Ingen	Mild	Moderat
Luftplager	Moderat	Moderat	Mild	Moderat	Ingen	Ingen	Mild	Alvorlig	Alvorlig	Mild	Mild	Mild	Mild	Mild	Moderat
Løs mage/ diaré	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Alvorlig	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen
Symptomscore:	4	3	2	6	3	0	3	13	22	4	7	5	5	2	8
Reproduksjon:	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja			Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Symptomer etter 6 timer:															
Smerte/Ubehag	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Mild	Ingen	Ingen	Moderat	Moderat	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Moderat	Mild
Rumling/Uro	Mild	Ingen	Ingen	Moderat	Mild	Ingen	Ingen	Alvorlig	Moderat	Mild	Mild	Ingen	Ingen	Mild	Mild
Luftplager	Mild	Moderat	Mild	Moderat	Ingen	Ingen	Ingen	Alvorlig	Moderat	Mild	Mild	Ingen	Ingen	Mild	Moderat
Løs mage/ diaré	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Moderat	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Moderat	Mild
Symptomscore:	2	2	1	6	3	0	0	18	8	4	2	0	0	14	9
Reproduksjon:	Ja	Ja		Ja	Ja			Ja	Ja	Ja	Ja			Ja	

Tabell 3.3 Resultater som kom fram av symptomskjema (fortsettelse)

Kontroller:

Symptomer før testens start:

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15
Smerte/Ubehag	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Rumling/Uro	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen
Luftplager	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Løs mage/ diaré	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Symptomscore:	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Reproduksjon:			Ja									Ja			

Symptomer etter 3 timer:

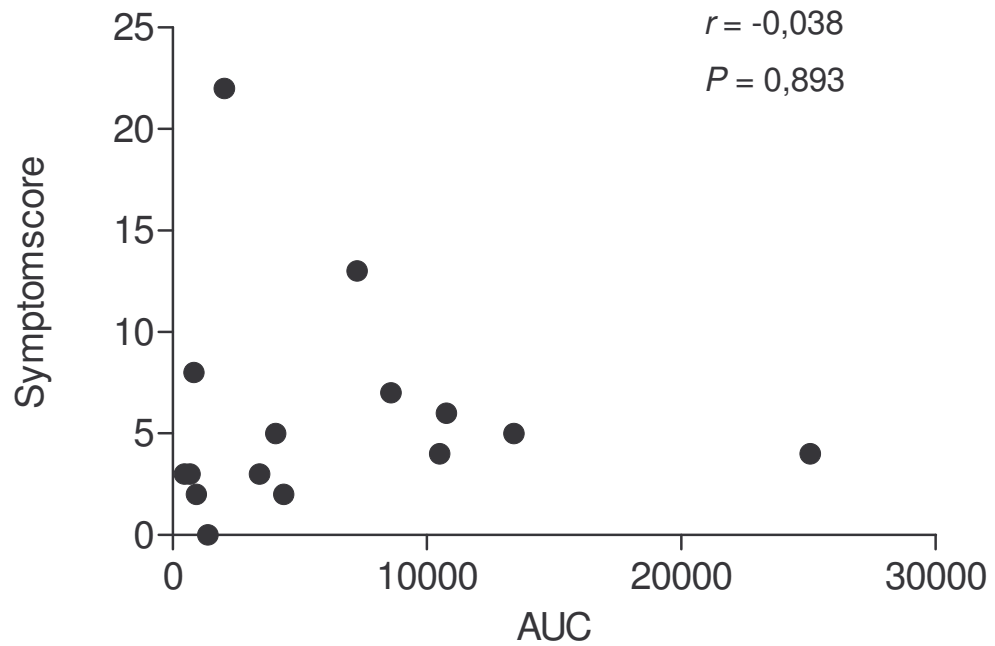
Smerte/Ubehag	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Rumling/Uro	Mild	Ingen	Moderat	Mild	Ingen	Mild	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Mild
Luftplager	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Løs mage/ diaré	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Moderat	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Symptomscore:	1	0	3	1	0	1	0	10	0	0	0	0	1	0	1
Reproduksjon:	Ja		Ja			Nei		Nei							Ja

Symptomer etter 6 timer:

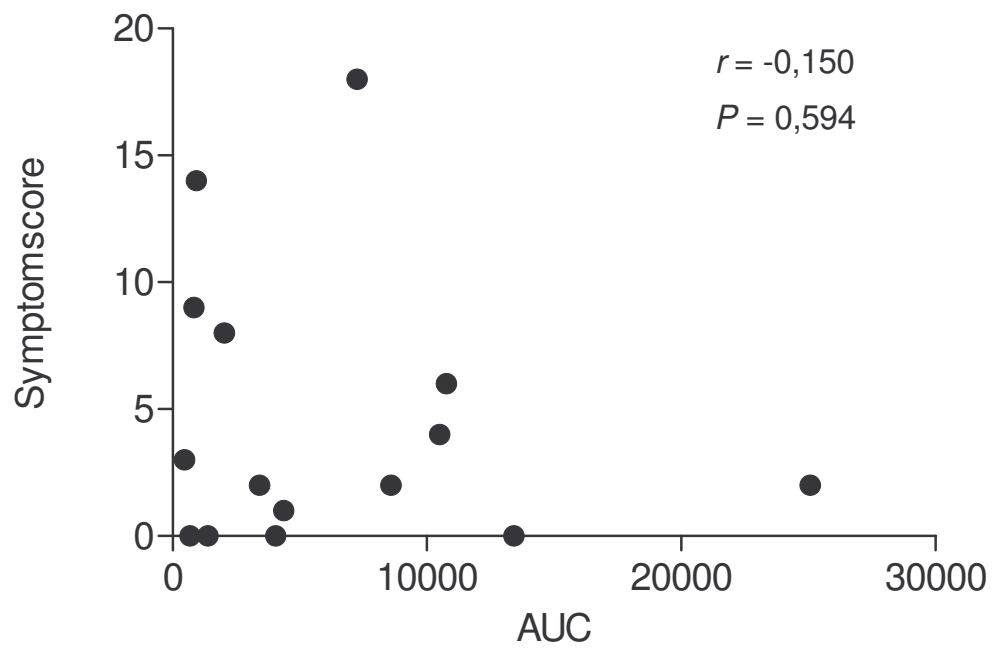
Smerte/Ubehag	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Rumling/Uro	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Luftplager	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Mild
Løs mage/ diaré	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Symptomscore:	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Reproduksjon:									Ja						Ja

3.7 Korrelasjon av symptomscore og AUC

Det var ingen signifikant korrelasjon mellom AUC og symptomscoren tre og seks timer etter inntak av fruktose og sorbitol hos pasienter eller kontroller (3 t: $P = 0,893$, 6 t: $P = 0,594$, Fig. 3.8 og Fig. 3.9).



Figur 3.8. Korrelasjon av AUC og symptomscore hos pasientene tre timer etter fruktose- og sorbitolbelastning.



Figur 3.9. Korrelasjon av AUC og symptomscore hos pasientene seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastning.

4 Diskusjon

Når det gjaldt malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, SIBO og orocøkal transittid, kom det i denne studien ikke frem noen signifikante forskjeller mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. Symptomscoren var derimot signifikant høyere i pasientgruppen i forhold til kontrollgruppen.

4.1 Metode

Registrering av H₂-produksjon etter inntak av karbohydratssubstrat er en vanlig undersøkelsesmetode som kan brukes til registrering, både av SIBO, malabsorpsjon og orocøkal transittid. Det viser seg likevel at det er delte meninger om hvordan testresultater skal tolkes (Walters and Vanner 2005; Simren and Stotzer 2006; Posserud, Stotzer et al. 2007). Ulike typer karbohydratssubstrat med varierende doser, og ulike ppm-verdier over utgangsverdier av H₂-produksjon som grenseverdi er blitt brukt (Simren and Stotzer 2006; Gibson, Newnham et al. 2007)

I denne studien valgte jeg å gi forsøkspersonene en løsning bestående av 25 g fruktose og 5 g sorbitol da jeg hovedsakelig ønsket å få frem forskjeller i symptomscore hos pasienter og kontroller ved inntak av fruktose og sorbitol (Symons, Jones et al. 1992). Jeg valgte å bruke 20 ppm som grenseverdi for forekomst av SIBO og malabsorpsjon, og for å beregne den orocøkale transittiden. Dette er den verdien som oftest brukes i nyere forskning for å avdekke malabsorpsjon av fruktose (Gibson, Newnham et al. 2007).

Ved bruk av H₂-pustetest beregnes den orocøkale transittid fra tidspunkt for inntak av fruktose og sorbitol til tidspunktet for første økning i H₂-produksjon (Madsen, Linnet et al. 2006). Ser man bort fra feilkilder (se avsnitt 4.2.4), skjer økning i H₂-produksjon når malabsorbert fruktose og sorbitol fermenteres av bakterier i kolon (Simren and Stotzer 2006). Jeg har derfor valgt å bruke samme grenseverdi for beregning av den orocøkale transittid og malabsorpsjon av fruktose og sorbitol. I tilfeller der det ikke ble avdekket malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, ble det heller ikke gjort beregning av den orocøkale transittiden.

SIBO diagnostiseres vanligvis ved bruk av H₂-pustetest med laktulose eller glukose som substrat. En H₂-pustetest ved bruk av glukose som substrat anses som positiv ved en topp >10-20 ppm i H₂-produksjonen, mens ved bruk av laktulose som substrat anses pustetesten som positiv i tilfeller der en topp >20 ppm i H₂-produksjonen forekommer minst 15 min før en vedvarende økning eller ved tilfeller av en økning i H₂-produksjon før 90 min (Simren and Stotzer 2006). Jeg har ikke sett at noen har diagnostisert SIBO ved bruk av fruktose og sorbitol som substrat i en H₂-pustetest, men siden samme prinsipp skulle gjelde ved inntak av fruktose og sorbitol som ved inntak av laktulose eller glukose, valgte jeg denne metoden til å estimere forekomst av SIBO i denne studien.

Fruktose og sorbitol oppfører seg mer likt laktulose enn glukose med tanke på ufullstendig absorpsjon i mange individ, og jeg valgte derfor å bruke en definisjon som brukes når man har laktulose som substrat. Jeg valgte å bruke definisjonen ”en økning i H₂-produksjonen som forekommer i løpet av de første 90 min etter inntak av laktulose anses å reflektere forekomst av SIBO”, som er den definisjonen som nå i den senere tid er mest brukt (Simren and Stotzer 2006).

4.2 Resultater

4.2.1 H₂-produksjon

I studien min kom det frem at H₂-produksjonen var lik i pasient- og kontrollgruppen. Dette stemmer overens med resultatene som kom fram av studien til Symons og medarbeidere (Symons, Jones et al. 1992). H₂-produksjon skjer ved malabsorpsjon av substrater, og feilkilder ved beregning av H₂-produksjon er diskutert i avsnittet under.

4.2.2 Malabsorpsjon

Resultater fra H₂-pustetesten viste at 60 % av pasientene og 67 % av kontrollene i denne studien hadde malabsorpsjon av fruktose og sorbitol. I andre, lignende studier har det kommet fram varierende resultater. I en studie gjort av Goldstein og medarbeidere ble det funnet at 70 % av IBS-pasientene hadde malabsorpsjon ved inntak av 25 g fruktose og 5 g sorbitol (Goldstein, Braverman et al. 2000).

Nelis og medarbeidere derimot, fant at det samme inntaket førte til malabsorpsjon hos 31 % av IBS-pasientene og 42 % av kontrollene (Nelis 1990).

Ingen kan med sikkerhet si hva som er det reelle tallet for forekomsten av malabsorpsjon av fruktose og sorbitol hos pasienter med selvrappoert matoverfølsomhet/IBS-pasienter og hos friske kontroller. I tillegg til at ulike definisjoner brukes for å avdekke malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, påvirkes resultatene av metode for samling av ekspirasjonsluft (Levitt, Ellis et al. 1998), sammensetningen av bakteriefloraen i tarmen (Gibson, Newnham et al. 2007) og den totale produksjon av H_2 i tarmen (Christl, Murgatroyd et al. 1992).

Dersom pusten holdes tilbake i forkant av en ekspirasjon, øker konsentrasjonen av H_2 i en pusteprøve for hvert sekund pusten holdes, mens dersom pusten ikke holdes tilbake i forkant, øker konsentrasjonen av H_2 i pusteprøven mens personen ekspererer. Dette fører til at H_2 -konsentrasjonen varierer etter metoden for prøvetaking (Levitt, Ellis et al. 1998). I min studie prøvde jeg å legge vekt på at ekspirasjon skulle skje umiddelbart etter en rolig/normal inspirasjon, og at prøven skulle bli tatt av den aller siste delen av ekspirasjonsluften. Dette gjorde jeg for å få prøve av ekspirasjonsluft som var minst mulig blandet med frisk inspirasjonsluft (Silverthorn 2004). For en del av forsøkspersonene opplevdes det som vanskelig å få til en god pustemetode. De var ofte tidlige med å gi tegn til at jeg skulle samle en prøve av ekspirasjonsluften. Jeg hadde inntrykk av at flere av forsøkspersonene ofte hadde en større ekspirasjonskapasitet enn det de selv var klar over. Det er derfor usikkert hvorvidt jeg har fått prøve av den siste del av ekspirasjonsluften. På grunn av dette, brukte jeg H_2 -verdier som var korrigert med CO_2 -nivået i pusteprøvene. I andre studier kan metoden ha vært annerledes. Dersom metoden for samling og analysering av pusteprøver er ulike i de forskjellige studiene som er blitt gjort, kan dette være en årsak til ulike resultater (Levitt, Ellis et al. 1998).

I tilfeller der individer har et stort forbruk av H_2 i tarmen og/eller har en stor andel ikke- H_2 -produserende bakterier i tarmen, som for eksempel CH_4 -produserende bakterier, vil resultatene av en H_2 -pusteprøve hentyde liten produksjon av H_2 , noe som videre kan feiltolkes som fravær av malabsorpsjon

(Gibson, Newnham et al. 2007). I min studie hadde 7 (47 %) pasienter og 6 (40 %) kontroller CH₄-produksjon.

Mengde H₂ som skilles ut i pusten er ikke en konstant mengde i forhold til den totale mengde H₂ som produseres. Ved liten produksjon (<200 mL/dag) finnes 65 % i pusten, mens ved høy produksjon (>500 mL/dag) finnes 25 % i pusten (Christl, Murgatroyd et al. 1992).

Det er uenighet om forekomsten av malabsorpsjon av fruktose og sorbitol er lik hos IBS-pasienter og friske individer. Mine data tyder på at dette er tilfellet for pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet og friske kontrollene. Disse funnene stemmer også overens med hva andre har funnet i sine studier (Nelis 1990; Gibson, Newnham et al. 2007). Noen studier viser derimot signifikante forskjeller på forekomst av malabsorpsjon av fruktose og sorbitol hos IBS-pasienter og kontroller (Rumessen and Gudmand-Hoyer 1991).

I tillegg til at forskjellige resultater kan forekomme på grunn av feilkilder som er nevnt over, kan det også synes som at forekomst av malabsorpsjon av fruktose og sorbitol varierer etter hvilke kriterier som blir brukt for pasientgruppen og kontrollgruppen. Fernandez-Bañares påpekte i et leserinnlegg, som respons på en studie av Nelis og medarbeidere (Nelis 1990), at forskjellige undergrupper av IBS-pasienter har ulik forekomst av malabsorpsjon av fruktose og sorbitol (Fernandez-Bañares, Esteve-Pardo et al. 1991). I et innlegg av Born og medarbeidere, som respons på artikkelen til Nelis og medarbeidere, påpekte han at en del kontrollpersoner til vanlig har symptomer, og dermed muligens burde blitt ansett som IBS-pasienter. Disse individene unngår å spise mat som gir symptomer, og dermed regner de seg som friske (Born, Vierling et al. 1991).

Sannsynligvis finnes det også undergrupper blant pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet som har ulik forekomst av malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, og muligens har heller ikke jeg i min studie klart å luke bort alle kontroller som burde blitt ansett som pasienter. Dersom jeg hadde brukt strengere inkluderingskriterier ville muligens resultatene sett annerledes ut.

4.2.3 SIBO

40 % av pasientene og 33 % av kontrollene i min studie hadde SIBO. Denne forskjellen var ikke signifikant. I en studie gjort av Pimentel og medarbeidere kom det frem at 84 % av IBS-pasientene og 20 % av de friske kontrollene hadde SIBO (Pimentel, Wallace et al. 2004). Andre har funnet en forekomst av SIBO hos 38-84 % av IBS-pasientene (Simren and Stotzer 2006). Det er knyttet ulike usikkerhetsmomenter til det å skulle stille diagnosen SIBO. Ved tilfeller av oral fermentering, høyt fiberinntak dagen i forkant av pustetesten og/eller en rask orocøkal transitt-tid kan en falsk positiv pustetest for SIBO foreligge. I motsatt fall kan en falsk negativ pustetest for SIBO foreligge ved tilfeller av en forlenget orocøkal transitt-tid (Simren and Stotzer 2006).

For å redusere/eliminere feilkilder kunne det blitt brukt munnskyllevann for å redusere oral fermentering (Skoog and Bharucha 2004), blitt gitt en tydeligere liste over mat som kunne spises og mat som ikke kunne spises dagen i forkant av testen, og det kunne ha blitt brukt bildediagnostikk for å beregne den orocøkale transitt-tiden (Sciarretta, Furno et al. 1994).

4.2.4 Orocøkal transitt-tid

Når det gjelder den orocøkale transitt-tiden fant jeg ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. I en studie gjort av Hebden og medarbeidere ble det funnet at den orocøkale transitt-tid var kortere hos IBS-pasienter i forhold til hos friske kontroller når forsøkspersonene ble testet med placebo (Hebden, Blackshaw et al. 2002).

Hvorvidt jeg i min studie har klart å finne de reelle orocøkale transitt-tidene er usikkert. Ved bruk av H₂-pustepøver for å beregne den orocøkale transitt-tiden er det også knyttet ulike usikkerhetsmoment. Når fruktose- og sorbitoldosen overføres til tynntarmen, spres suktermolekylene. Dette gjør at fruktose- og sorbitoldosen ikke ankommer kolon samtidig. Vanligvis blir den orocøkale transitt-tiden beregnet ut fra den første del av sukkerdosen som overføres til kolon. Dette kan være lite representativt for hovedmengden av sukker som overføres til kolon (Miller, Parkman et al. 1997).

I kolon fermenteres fruktose og sorbitol av bestemte bakterier. Hvor i kolon disse bakteriene befinner seg er avgjørende for hvilket tidspunkt H₂-

produksjonen starter, og dermed også for hva den orocøkale transitt-tiden blir satt til å være (Mishkin, Sablauskas et al. 1997).

I tilfeller av en tidlig økning i H₂-produksjonen kan SIBO og oral fermentering feiltolkes som en rask orocøkal transitt-tid (Skoog and Bharucha 2004). Som nevnt i avsnitt 4.2.3 kan slike feilkilder reduseres/elimineres ved bruk av munnskyllevann (Skoog and Bharucha 2004) og bildediagnostikk (Sciarretta, Furno et al. 1994). Av resultatene ser vi at den orocøkale transitt-tid varierer innad i både pasient- og kontrollgruppen. Resultatene hadde sannsynligvis blitt annerledes dersom jeg hadde klart å redusere/eliminere bort feilkildene og i tillegg hadde benyttet strengere inkluderingskriterier slik som forklart over i avsnitt 4.2.2.

4.2.5 Generelle abdominale symptomer

I min studie fant jeg en signifikant forskjell mellom pasientgruppen og kontrollgruppen i forekomst av generelle abdominale symptomer i tiden før H₂-pustetesten ($P < 0,0001$). Dette var ikke uventet da hovedgrunnen for at MAI-pasienter oppsøker medisinsk hjelp nettopp er generelle abdominale plager, og et av ekskluderingskriteriene for kontrollene var forekomst av generelle abdominale plager. Flere av kontrollpersonene, som i utgangspunktet hadde sagt at de ikke hadde forekomst av generelle abdominale plager, ble ekskludert på grunn av høy symptomscore som kom fram da de besvarte Roma II (kortversjon). Enkelte av disse individene hadde faktisk en høyere symptomscore enn noen av pasientene som inngikk i studien.

Da jeg ikke så på besvarelsene av Roma II (kortversjon) før forsøket var i gang, måtte flere av resultatene i ettertid forkastes. Mye tid og ressurser kunne blitt spart dersom jeg hadde mottatt og kontrollert disse besvarelsene ved rekruttering av kontrollpersonene. I studien min ble friske kontrollpersoner kun inkludert dersom de hadde en symptomscore i Roma II (kortversjon) som var <10. Hvorvidt denne grenseverdien er riktig å bruke for å skille pasienter fra kontroller er usikkert.

4.2.6 Symptomer ved fruktose- og sorbitolbelastning

Etter fruktose- og sorbitolbelastning fikk tolv (80 %) pasienter og åtte (53 %) kontroller forekomst av abdominale symptomer, eventuelt en høyere

symptomscore i forhold til hva de hadde før testen. Denne forskjellen var ikke signifikant ($P = 0,245$), men den viser likevel en tendens. I etterkant av forsøkene har det kommet fram at en del av pasientene hadde misforstått hvordan de skulle besvare symptomskjemaet. Der symptomene før inntak av fruktose og sorbitol skulle graderes, hadde en del gradert disse symptomene slik som de vanligvis opplever dem, og ikke hvordan de opplevde symptomene der og da etter >10 timer faste. Symptomscoren før fruktose- og sorbitolbelastning ble derfor høyere enn hva som var reelt. Dersom utgangsverdiene hadde vært lavere, hadde flere blitt registrert som at de fikk symptomer etter inntak av fruktose og sorbitol. Ser vi bort fra symptomscoren før inntak av fruktose og sorbitol opplevde 14 (93 %) av pasientene symptomer etter inntak av fruktose og sorbitol, og vi ville da fått en signifikant forskjell i forekomst av symptomer hos pasientgruppen og kontrollgruppen ($P = 0,035$).

Pasientgruppen hadde en signifikant høyere symptomscore i forhold til kontrollgruppen både tre og seks timer etter fruktose- og sorbitolbelastningen. Lignende studier på pasienter med funksjonelle tarmlidelser har også vist at symptomscoren er høyere hos pasientene i forhold til hos friske kontroller etter inntak av 25 g fruktose og 5 g sorbitol (Symons, Jones et al. 1992; Fernandez-Banares, Esteve-Pardo et al. 1993). Den signifikante forskjellen på symptomscore hos pasientgruppen og kontrollgruppen som kom frem i min studie, er mest sannsynlig en del tydeligere enn hva som kom frem av mine resultater da en del av pasientene som sagt hadde misforstått hvordan de skulle besvare symptomskjemaet.

Økningen i symptomscore tre timer etter inntak av fruktose og sorbitol var i pasientgruppen signifikant forskjellig fra hva den var før testens start. På grunn av misforståelsene ved utfylling av symptomskjemaet var i realiteten økningen i symptomscore sannsynligvis enda større enn det som vises i fig 3.4. Symptomscoren i pasientgruppen seks timer etter inntak av fruktose og sorbitol var ikke signifikant forskjellig fra hva den var før testens start ($P = 0,127$). Dersom en del av pasientene ikke hadde misforstått hvordan symptomskjemaet skulle besvares, hadde sannsynligvis økningen i symptomscore etter seks timer også vært signifikant. Dette ville da vist at ved inntak av fruktose og sorbitol opprettholdes en høy symptomscore i lang tid etter selve inntaket. Økningen av

symptomscore etter inntak av fruktose og sorbitol var ikke signifikant i kontrollgruppen.

Tretten (87 %) av pasientene rapporterte at symptomene som de opplevde ved fruktose- og sorbitolbelastningen var samme type symptomer som de vanligvis kjenner på. Dette viser at fruktose og sorbitol reproducerer gastrointestinale plager hos pasienter med selvrappørt matoverfølsomhet.

4.2.7 Korrelasjoner mellom AUC og symptomscore

Det ble i min studie ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom H₂-produksjonen (AUC) og symptomscore, verken i pasientgruppen eller i kontrollgruppen. Dette er det samme resultatet som også kom fram i studien til Symons og medarbeidere (Symons, Jones et al. 1992). På grunn av usikkerhetsmomentene knyttet til målingene av den reelle H₂-produksjonen er det usikkert hvorvidt disse resultatene er korrekte. Dersom man ønsker å oppnå et mer korrekt bilde av sammenhengen mellom H₂-produksjon og symptomscore, bør det legges mer vekt på å redusere/eliminere bort feilkildene. Det bør kanskje også bli tatt hensyn til CH₄-produksjonen.

4.3 Konklusjon:

Resultater som kommer fram ved tolkning av en H₂-pustetest er usikre, først og fremst fordi det er liten grad av enighet i definisjonene på SIBO, karbohydratmalabsorpsjon og orocøkal transitt-tid. Det er i min studie vanskelig å se noen sammenheng mellom forekomst av gastrointestinale symptomer og SIBO, malabsorpsjon av fruktose og sorbitol og/eller orocøkal transitt-tid.

Det er likevel påfallende mange av pasientene som fikk reproduert sine mageplager under testen. Hvorfor fruktose og sorbitol gir symptomer, kan man ikke uttale seg om på bakgrunn av H₂-pustepøven, da både orocøkal transitt-tid og forekomsten av malabsorpsjon og SIBO er lik i begge grupper. Spesielt er det, at enkelte (25 %) pasienter får gastrointestinale symptomer uten at det foreligger forekomst av SIBO eller malabsorpsjon av fruktose og sorbitol. Det er mulig at disse var ikke-H₂-produserende individer, og således har en falsk negativ prøve for malabsorpsjon.

Selv om gastrointestinale symptomer ikke forekommer i alle individ som har forekomst av SIBO og/eller malabsorpsjon av fruktose og sorbitol, er det ikke sikkert man kan avskrive disse tilstandene som årsak til slike symptomer. Flere har foreslått at malabsorpsjon av fruktose og sorbitol eller frie fruktosemolekyler er årsak til, eller bidrar til forverring av gastrointestinale symptomer (Rumessen 1992; Fernandez-Banares, Esteve-Pardo et al. 1993; Gibson, Newnham et al. 2007). Det er ikke sikkert at det er malabsorpsjonen i seg selv som er årsak til gastrointestinale plager, men snarere hvor godt man tåler malabsorpsjonen. Muligens bidrar fermenteringsprodukter av fruktose og sorbitol, SIBO og/eller malabsorpsjon av fruktose og sorbitol sammen med andre tilleggskomponenter til at symptomene foreligger/oppstår.

5 Videreføring av arbeidet

I det videre arbeid i å finne årsaker til gastrointestinale symptomer hos pasienter med selvrapporert matoverfølsomhet, bør det kanskje først og fremst jobbes for å finne universelle definisjoner som skal brukes for å vurdere de forskjellige tilstandene hos pasienter og kontroller, slik at funnene blir mer pålitelige og det blir letter å kunne sammenligne resultater. Jeg tenker da både på definisjoner for tolking av de ulike resultatene som kommer frem av en H₂-pustetest og for hvordan man skal definere pasientgruppen og kontrollgruppen. Videre kan det være hensiktsmessig å bruke samme typer tester som har blitt brukt i denne studien, men da å ha strengere inkluderingskriterier og flere grupperinger innad i pasientgruppen. I tillegg bør det også søkes etter mulige tilleggsfaktorer som kan medvirke til gastrointestinale symptomer.

6 Referanser

- Arslan, G., R. Lind, et al. (2004). "Quality of life in patients with subjective food hypersensitivity: applicability of the 10-item short form of the Nepean Dyspepsia Index." Dig Dis Sci **49**(4): 680-7.
- Arslan, G., Lind, R., Florvaag, E. og Berstad, A. (2005). "Gastrointestinal matoverfølsomhet hos voksne - nye studier om mulige årsaker." Allergi i PrakXsis(2): 12-17.
- Berstad, A. (2005). "Tarmgass - kjedelig, men interessant." Tidsskrift Norsk Lægeforening **125**(6): 770-771.
- Berstad, A., G. Arslan, et al. (2005). "Food hypersensitivity-immunologic (peripheral) or cognitive (central) sensitisation?" Psychoneuroendocrinology **30**(10): 983-9.
- Beyer, P. L., E. M. Caviar, et al. (2005). "Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults." J Am Diet Assoc **105**(10): 1559-66.
- Bhat, K., A. Harper, et al. (2002). "Perceived food and drug allergies in functional and organic gastrointestinal disorders." Aliment Pharmacol Ther **16**(5): 969-73.
- Blomhoff, S. (2002). "Irritabel tarm-syndrom – multifaktoriell lidelse hos barn og voksne." Tidsskr Nor Lægeforen **122**(12): 1213-7.
- Born, P. P., T. T. Vierling, et al. (1991). "Fructose malabsorption and the irritable bowel syndrome." Gastroenterology **101**(5): 1454.
- Bruijnzeel-Koomen, C., C. Ortolani, et al. (1995). "Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee." Allergy **50**(8): 623-35.
- Cash, B. D. (2006). Advances in functional gastrointestinal disorders - enteric bacteria and IBS. American college of gastroenterology 2006. Annual scientific meeting and postgraduate course.
- Christl, S. U., P. R. Murgatroyd, et al. (1992). "Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine." Gastroenterology **102**(4 Pt 1): 1269-77.
- Di Stefano, M., Miceli, E., Missanelli, A., Mazzocchi, S., Tana, P. and Corazza, G.R (2006). "Role of colonic fermentation in the perception of colonic distention in irritable bowel syndrome and functional bloating." Clinical gastroenterology and hepatology **4**(10): 1242-1247.
- Drossman, D. A., C. B. Morris, et al. (2005). "A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator." Gastroenterology **128**(3): 580-9.
- Duro, D., R. Rising, et al. (2002). "Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juices in infancy." Pediatrics **109**(5): 797-805.
- 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.
- Fernandez-Banares, F., M. Esteve-Pardo, et al. (1993). "Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications." Am J Gastroenterol **88**(12): 2044-50.

- Fernandez-Banares, F., M. Esteve-Pardo, et al. (1991). "Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome." Gastroenterology **101**(5): 1453-4.
- Fernandez-Banares, F., M. Rosinach, et al. (2006). "Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment." Clin Nutr **25**(5): 824-31.
- Gibson, P. R., E. Newnham, et al. (2007). "Review article: fructose malabsorption and the bigger picture." Aliment Pharmacol Ther **25**(4): 349-63.
- Goldstein, R. R., D. D. Braverman, et al. (2000). "Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints." The Israel Medical Association journal **2**(8): 583-7.
- Guarner, F. and J. R. Malagelada (2003). "Gut flora in health and disease." Lancet **361**(9356): 512-9.
- Halsbrann. (2003). "Irritabel tarmsyndrom." Retrieved 26/10 2007, from <http://hp.halsbrann.com/?itemId=314970>.
- Hebden, J. M., E. Blackshaw, et al. (2002). "Abnormalities of GI transit in bloated irritable bowel syndrome: effect of bran on transit and symptoms." The American journal of gastroenterology **97**(9): 2315-20.
- Hoekstra, J. H. (1996). "Facilitating effect of amino acids on fructose and sorbitol absorption in children." Journal of pediatric gastroenterology and nutrition **23**(2): 118-124.
- Holzapfel, W. H., P. Haberer, et al. (1998). "Overview of gut flora and probiotics." Int J Food Microbiol **41**(2): 85-101.
- 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): 813-24.
- Kolset, H. B. H. o. S. O. (2007). "Sukkerforbruk og folkehelse." Tidsskr Nor Lægeforen **127**(17): 2259-62.
- Levitt, M. D., C. Ellis, et al. (1998). "Influence of method of alveolar air collection on results of breath tests." Dig Dis Sci **43**(9): 1938-45.
- Lied, G. A. (2007). "Gastrointestinal food hypersensitivity: Symptoms, diagnosis and provocation tests." Turk J Gastroenterol **18**(1): 5-13.
- Lillestøl K, B. A., Florvaag E & Tangen T (Innsendt i 2007). "Personality and psychopathology in patients with self-reported food hypersensitivity."
- 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.
- Madsen, J. L., J. Linnet, et al. (2006). "Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers." Dig Dis Sci **51**(1): 147-53.
- Miller, M. A., H. P. Parkman, et al. (1997). "Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit." Dig Dis Sci **42**(1): 10-8.
- Mishkin, D., L. Sablauskas, et al. (1997). "Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption." Dig Dis Sci **42**(12): 2591-8.

- 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): 589-593.
- Nelis, G. F. (1990). "Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable-bowel-syndrome " Gastroenterology **99**(4): 1016-1020.
- NIDDK. (2007). "Irritable Bowel Syndrome." Retrieved 7/11, 2007, from <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/ibs/ibs.pdf>.
- Nucera, G., M. Gabrielli, et al. (2005). "Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth." Aliment Pharmacol Ther **21**(11): 1391-5.
- NAAF, N. a. o. a. (2006). "Matvareallergi og Matintoleranse - informasjonsbrosjyre " Retrieved 26/10, 2007, from <http://naaf.no/no/Fakta/Mat/Matallergi/>.
- O'Leary, P. F. P. F. G. and F. F. Shanahan (2002). "Food allergies." Current Gastroenterology Reports **4**(5): 373-82.
- Olden, K. W. (2002). "Diagnosis of irritable bowel syndrome." Gastroenterology **122**(6): 1701-14.
- Perman, J. A., S. Modler, et al. (1981). "Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro." J Clin Invest **67**(3): 643-50.
- Pimentel, M., E. J. Chow, et al. (2000). "Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome." Am J Gastroenterol **95**(12): 3503-6.
- 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.
- Pimentel, M. M., D. D. Wallace, et al. (2004). "A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing." Annals of the rheumatic diseases **63**(4): 450-2.
- Posserud, I., P. O. Stotzer, et al. (2007). "Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome." Gut **56**(6): 802-8.
- Rumessen, J. J. (1992). "Fructose and related food carbohydrates - sources, intake, absorption, and clinical implications." Scandinavian journal of gastroenterology **27**(10): 819-828.
- Rumessen, J. J. and E. Gudmand-Hoyer (1991). "Functional bowel disease: the role of fructose and sorbitol." Gastroenterology **101**(5): 1452-3.
- Sciarretta, G., A. Furno, et al. (1994). "Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment. Critical evaluation by means of scintigraphic method." Dig Dis Sci **39**(7): 1505-10.
- 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. and P. R. Gibson (2006). "Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management." J Am Diet Assoc **106**(10): 1631-9.
- Silverthorn, D. U. (2004). Digestion. Human Physiology, An integrated approach. L. Berriman. Sansome St., Daryl Fox: 659-694.
- Simren, M. and P. O. Stotzer (2006). "Use and abuse of hydrogen breath tests." Gut **55**(3): 297-303.

- Skoog, S. M. and A. E. Bharucha (2004). "Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review." *Am J Gastroenterol* **99**(10): 2046-50.
- Spiller, R. C. (2003). "Postinfectious irritable bowel syndrome." *Gastroenterology* **124**(6): 1662-71.
- Spiller, R. C. (2004). "Irritable bowel syndrome." *Br Med Bull* **72**: 15-29.
- Spiller, R. R. (2006). "Role of motility in chronic diarrhoea." *Neurogastroenterology and motility* **18**(12): 1045-55.
- Symons, P. P., M. M. P. Jones, et al. (1992). "Symptom provocation in irritable bowel syndrome. Effects of differing doses of fructose-sorbitol." *Scandinavian journal of gastroenterology* **27**(11): 940-4.
- Talley, N. J., L. H. Fung, et al. (1986). "Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study." *Gastroenterology* **90**(4): 886-92.
- Thompson, W. W. G., G. G. F. Longstreth, et al. (1999). "Functional bowel disorders and functional abdominal pain." *Gut* **45** (Suppl 2): 7.
- Ursin, H. R. E. a. H. (1999). "Subjective health complaints : is coping more important than control ?" *Work & stress* **13**(3): 238-252.
- Velten, F., Booken, D., Kurzen, C.B. og Goerdt, S. (I trykk 2007). "Fructose malabsorption and food allergy in patients with irritable bowwel syndrome." *Scand J Gastroenterol*.
- Walters, B. and S. J. Vanner (2005). "Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: comparison with 14C-D-xylose and healthy controls." *Am J Gastroenterol* **100**(7): 1566-70.
- Wikipedia. (2007). "Fruktose." Retrieved 7/11, 2007, from <http://da.wikipedia.org/wiki/Billede:D-fruktose.png>.
- Wikipedia. (2007). "Sorbitol." Retrieved 6/11, 2007, from <http://sv.wikipedia.org/wiki/Sorbitol>.
- Wong, J. M., R. de Souza, et al. (2006). "Colonic health: fermentation and short chain fatty acids." *J Clin Gastroenterol* **40**(3): 235-43.
- Young, E. E., M. M. D. Stoneham, et al. (1994). "A population study of food intolerance." *The lancet* **343**(8906): 1127-30.

7 Vedlegg

Vedlegg 1: Symptomskjema

Vedlegg 2: Roma II (kortversjon)

Vedlegg 3: Prosedyre for kalibrering av pusteapparatet og analysering av pusteprøver

Vedlegg 4: Godkjenning fra REK

Vedlegg 5: Informasjonsskriv

Symptomskjema

	Alvorlighetsgrad			
	Ingen	Mild	Moderat	Alvorlig
Smerte/ubehag				
Rumling/uro				
Luftplager				
Løs mage/diaré				

	Ja	Nei
Hvis plager: Er disse av samme type som du av og til har ellers også?		

	Ja	Nei
Hvis plager: Er disse mer uttalte (merkbare) enn vanlig?		

Det nyttes følgende symptomvekting:

Smerte/ubehag	x 2
Rumling/uro	x 1
Luftplager	x 1
Løs mage/diaré	x 4

Vedlegg 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	
	Ja	Nei
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/fått tømt deg?	Ja	Nei

2. IBS KRITERIER SOM GIR STØTTE FOR DIAGNOSEN

(Sett ring rundt svaret)

Spørsmål	Svar	
	Ja	Nei
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)	

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 Bliir 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

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 H₂ og CH₄ som suges opp i blodet og luftes ut fra kapillærene i alveoleveggen og ekspires.
 En økt konsentrasjon av H₂/CH₄ i ekspirasjon etter inntakelse av laktose vil bli enkelt og nøyaktig målt av MicroLyzer kompensert mot konsentrasjonen CO₂.

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:
 H₂ Offset: 150 Flow: 45.3331 CO₂ 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 flasken.
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 "CALIBRATE".
 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 denne.
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



UNIVERSITETET I BERGEN
Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Vest-Norge (REK Vest)

Cand.med. Jørgen Valeur
Institutt for indremedisin, seksjon for gastroenterologi
Haukeland universitetssykehus
5021 BERGEN

Deres ref

Vår ref
034.07 – 07/3034/ars

Dato
05.03.2007.

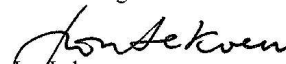
Ad. prosjekt: Karbohydratintoleranse hos pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet: Effekter av fruktose-sorbitol-inntak (034.07).

Det vises til din søknad om etisk vurdering datert 07.02.07, inklusiv søknad om utvidelse av eksisterende forskningsbiobank (jfr. eget brev fra prof. Berstad). REK Vest vurderte studien i møte den 22.02.07.

Komiteen har ingen merknader og studien er da endelig klarert fra denne komité sin side.

Vi ønsker dere lykke til med gjennomføringen og minner om at komiteen setter pris på en sluttrapport, eventuelt en kopi av trykt publikasjon når dette foreligger.

Med vennlig hilsen


Jon Lekven
leder


Arne Salbu
sekretær

Kopi:
-SHDir

Postadresse
Postboks 7804
5020 Bergen

rek-vest@uib.no
www.etikkom.no/REK
Org no. 874 789 542

Regional komité for medisinsk
forskningsetikk, Vest-Norge
Telefon 55 97 84 97 / 98 / 99

Besøksadresse
Haukeland
universitetssykehus



UNIVERSITETET I BERGEN

Institutt for indremedisin

**Forespørsel om å delta i prosjektet
"Karbohydratintoleranse ved matoverfølsomhet:
Effekter av fruktose – sorbitol - inntak"**

Bakgrunn:

Fruktosukker (fruktose) er et økende brukt søtningsmiddel. Nyere studier viser en sammenheng mellom nedsatt evne til å ta opp fruktose i tarmen og utvikling av mageplager. Vi mistenker at fruktoseintoleranse kan være et problem hos pasienter som henvises for utredning av matoverfølsomhet. I dette prosjektet vil vi undersøke forekomst av og mekanismer for intoleranse av fruktsukker.

Formål:

Formålet med studien er følgende:

- Se om man i blod, etter sukkerinntak, kan påvise forskjeller i nivå av ulike signalmolekyler og enzymer hos pasienter med matoverfølsomhet
- Måle produksjon av metangass og hydrogengass i utåndingsluften ved hjelp av en pusteprobe
- Måle passasjetid gjennom tynntarmen ved hjelp av en liten dose radioaktivt teknesium, tilsatt sukkerløsning
- Kartlegge hvordan matoverfølsomhet påvirker og påvirkes av en del psykologiske aspekter

Forberedelser til undersøkelsen:

- Du må ha fastet minst 10 timer, ikke røyke og kun drikke litt vann før undersøkelsen
- Dagen før undersøkelsen må du unngå mat som fordøyes sakte (grønnsaker, frukt og kornprodukter med mye fiber)
- Du må ikke sove eller være særlig fysisk aktiv den siste halve timen før og under undersøkelsen
- Vennligst unngå bruk av parfyme og klær som har vært i forbindelse med dyr når du kommer til undersøkelse

Praktisk gjennomføring:

Undersøkelsen varer 3-4 timer. Du møter fastende til avtalen, og vil få drikke en sukkerblanding som består av 25 gram fruktose og 5 gram sorbitol. Det vil bli lagt inn en venekanyle i armen til blodprøvetaking. Fra denne blir det tatt blodprøver 7 ganger, til sammen 93 ml blod (til sammenligning tapper man 450 ml blod ved blodgivning). Pusteprobe vil bli utført hvert kvarter i 3 timer ved at en puster ut i en oppsamlingspose. Radioaktivitet måles ved å holde et apparat kalt gammaprobe over blindtarmen. I tillegg skal en fylle ut spørreskjema. Du vil bli ringt opp 3 timer etter pustetesten for symptomopplysninger.

Adresse:
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Telefon:
55972957/58

Telefax:
55975890

Risiko/bivirkninger:

Hos noen kan fruktose framprovosere forbigående mageplager. Det radioaktive stoffet som blir brukt i undersøkelsen (teknesium) blir ikke tatt opp i kroppen, men skilt ut med avføringen. Strålefare er mye mindre enn ved et vanlig røntgenbilde. Gravide skal likevel ikke delta i prosjektet.

Rett til å trekke seg:

Din deltakelse er frivillig. Du kan trekke deg når du måtte ønske det, uten nærmere begrunnelse. Du kan kreve at innsamlede data slettes eller utleveres og at biologisk materiale destrueres. Hvis du ikke vil delta, eller trekker deg underveis, vil det ikke få noen konsekvenser for ditt forhold til legen, eller for ordinær behandling.

Oppbevaring av prøvemateriale:

Blodprøvene vil bli oppbevart i en såkalt biobank knyttet til Institutt for indremedisin til de er analysert, senest til prosjektet er ventet avsluttet innen utgangen av 2009. Prøvene vil aidentifiseres før lagring, det vil si at personopplysninger vil bli erstattet med en tallkode, og bare de prosjektansvarlige vil kunne identifisere prøvene. Dersom du gir ditt samtykke til slik lagring av prøvematerialet nå, men skulle ombestemme deg på et senere tidspunkt, kan du kreve å få materialet destruert. Dette gjelder også all tilhørende heleinformasjon, som du kan kreve å få slettet eller utlevert. Dette gjelder ikke dersom analyseresultatene allerede er benyttet og publisert i vitenskapelige arbeider.

Konfidensialitet:

Alle opplysninger vil bli behandlet konfidensielt. De vil senest bli anonymisert (dvs at navneliste slettes og andre personidentifiserbare opplysninger skrives om eller slettes, slik at ingen enkeltpersoner kan identifiseres) ved prosjektslutt 31. desember 2009. Prosjektet er meldt til Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS og fremlagt for Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Forsikring:

Norsk Pasientskadeerstatning gjelder ved eventuelle uhell eller komplikasjoner.

Master- og doktorgrader:

Data som samles inn i studien inngår i følgende utdanningsprosjekter:

Mastergrad i helsefag: Eliann Øines; Mastergrad i human ernæring: Birgitte Frøvik; PhD-graden: Kine Gregersen, Kristine Lillestøl, Mette Helvik Morken og Jørgen Valeur

Møtested:

Sentralblokken, 2. etasje, MEDISINSK AVDELING.

Henvend deg i **ekspedisjonsluken** merket; Ekspedisjon – Poliklinikk – Dagenhet.
Rom F202

Kontaktpersoner:

Har du spørsmål angående dette prosjektet, kan du kontakte
Birgitte Frøvik, tlf 55972939 (birgitte.frovik@student.uib.no)

Med vennlig hilsen
Jørgen Valeur

SAMTYKKEERKLÆRING

Undertegnede er informert om prosjektet. Informasjon er gitt muntlig fra en av prosjektets ansvarlige leger, og skriftlig ved informasjonsskriv om prosjektet.

Jeg gir herved mitt samtykke til å delta.

.....
Signatur Dato (skrevet av pasienten)

Jeg bekrefter at pasienten har fått informasjon om prosjektet og bekrefter at pasienten selv har undertegnet og datert samtykket.

.....
Ansvarlig lege Dato