



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

Lactoseintoleranz - primär oder sekundär?

Gendiagnostik unterscheidet zuverlässig



Genotypisierung schont den Patienten

Darum Geht's

- In Deutschland leiden etwa 15 Prozent der Gesamtbevölkerung an einer Milchzuckerunverträglichkeit
- Zeigen funktionelle Untersuchungen wie der Laktose-Toleranztest oder der Wasserstoff-Atemtest ein positives Ergebnis, sollte eine LCT-Genotypisierung erfolgen.
- Der Gentest ermöglicht die eindeutige Unterscheidung zwischen einer primären und sekundären Laktoseintoleranz - mit erheblichen therapeutischen Konsequenzen. Denn Patienten mit sekundärer Laktoseintoleranz benötigen eine laktosefreie Ernährung oder Laktasetabletten nur bis zum Abklingen der Grunderkrankung.

Medizinischer Hintergrund

Lactose (Milchzucker), ein Bestandteil von Milchprodukten, setzt sich aus den beiden Zuckermolekülen Glucose und Galactose zusammen. Im Darm wird die Lactose durch das Enzym Lactase zu Galactose und Glucose aufgespalten, so dass diese von den Darmzellen aufgenommen werden können.

In der Säuglingszeit - der Lebensphase, in der Milch eine wichtige Nahrungsquelle ist - ist die Fähigkeit des Körpers, Lactase zu bilden, besonders ausgeprägt.

Ab dem 2. - 4. Lebensjahr nimmt beim überwiegenden Teil der Weltbevölkerung die Lactasebildung bis zum Erwachsenenalter kontinuierlich ab. Dies wird auch als adulte Hypolactasie oder Lactase-Nonpersistenz bezeichnet. Es handelt sich um einen normalen Vorgang, der bei allen adulten Säugetieren zu beobachten ist:

Eine nicht mehr ausreichende Menge Lactase wird gebildet, so dass die in der Milch enthaltene Lactose nicht mehr in ihre Bestandteile zerlegt werden kann. Bei einigen Menschen kann es allerdings hierdurch zu Symptomen der Unverträglichkeit kommen. Diese Unverträglichkeitsreaktion nach der Aufnahme von Lactose wird auch als Lactoseintoleranz bezeichnet.

Häufigkeit der Lactoseintoleranz / Lactase-Nonpersistenz

Die Häufigkeit, mit der eine Lactoseintoleranz auftritt, ist in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen sehr unterschiedlich ausgeprägt. Während etwa 75 % aller Erwachsenen keine Lactose mehr bilden und somit von Unverträglichkeitsreaktionen nach Lactoseaufnahme betroffen sein können, besteht bei 15 % der erwachsenen Weltbevölkerung weiterhin die andauernde (persistierende) Fähigkeit des Körpers, das Enzym Lactase zu bilden. Dies wird als Lactase-Persistenz bezeichnet. Menschen mit Lactase-

Persistenz sind auch als Erwachsene in der Lage, größere Mengen an Lactose zu sich zu nehmen - ohne Unverträglichkeitsreaktionen zu zeigen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Regionen der Welt ist in den Ländern Nord- und Mitteleuropas, in Deutschland, Österreich, der Schweiz, den Beneluxstaaten, Großbritannien und den skandinavischen Ländern die Lactoseintoleranz weniger häufig verbreitet. Es wird vermutet, dass die genetische Veränderung, die es auch Erwachsenen ermöglicht, Lactase zu bilden, erstmals etwa 5.000 - 10.000 Jahre vor unserer Zeit bei den Vorfahren der nordeuropäischen Bevölkerung aufgetreten ist.

In Deutschland wird die Häufigkeit für Lactase-Persistenz mit etwa 75 % angegeben, wohingegen etwa 15 % der erwachsenen Bevölkerung eine Non-persistenz aufweisen und unter bestimmten Umständen von einer Lactoseintoleranz betroffen sein können.

Symptome

Wird keine oder zu wenig Lactase gebildet, gelangt die nicht aufgespaltene Lactose in den Dickdarm. Der Milchzucker bindet dort aufgrund osmotischer Kräfte Wasser, wird durch die im Dickdarm befindlichen Bakterien verstoffwechselt, und der Darminhalt wird durch die Anlagerung von Stoffwechselprodukten dieser Prozesse angesäuert. Hierdurch können in größeren Mengen Gase entstehen und Beschwerden wie Blähungen, Darmkrämpfe, Durchfall, Abgang von Darmgasen und Brechreiz auftreten.

Genetik

Der Bereich der DNA, der die genetische Information für die Herstellung der Lactase enthält, wird als LCT-Gen bezeichnet. In einer Region, die sich relativ weit, nämlich fast 14.000 Basen entfernt von dem LCT-Gen befindet, konnten Polymorphismen identifiziert werden, die mit dem Merkmal Lactase-

Nonpersistenz und Lactase-Persistenz einhergehen. Es konnte gezeigt werden, dass der betroffene DNA-Abschnitt wichtig für das Ablesen der Information des LCT-Gens ist. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um einen DNA Bereich, der das Ablesen einer genetischen Information beschleunigen oder verstärken kann (Enhancer). Die genaue Position dieser Varianten wird als -13910 bezeichnet. Jeder Mensch besitzt zwei Kopien des LCT-Gens. Befindet sich in beiden Genkopien an Position -13910 das Nukleotid Cytosin (Genotyp -13910 C / C homozygoter Status), so wird die betreffende Person Lactase-nonpersistent sein und hat somit eine Disposition für eine Lactoseintoleranz. Ist in einer oder beiden Genkopien an Position -13910 ein Thymin vorhanden (-13910 C / T heterozygoter Status oder -13910 T / T homozygot), wird auch noch im Erwachsenenalter Lactase gebildet. Bei Nachweis dieser beiden Genotypen kann daher die häufigste Ursache einer Lactoseintoleranz bei Erwachsenen

ausgeschlossen werden. Die Variante T-13910 erscheint bei Europäern als kausale Variante für eine Lactosepersistenz.

Genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik ermöglicht eine eindeutige Identifizierung der genetisch bedingten (primären) Lactoseintoleranz. Der für die Steuerung des Lactase-Gens wichtige Bereich der Erbinformation kann mit molekulargenetischen Methoden analysiert werden. So wird ermittelt, welches Nukleotid sich an Position -13910 befindet (Genotypisierung).

Andere Arten der Diagnostik

Bevor man den Zusammenhang zwischen den genetischen Varianten und der primären Lactoseintoleranz erkannt hatte, konnte die Diagnostik ausschließlich mit so genannten funktionellen Untersuchungen erfolgen,

z. B. der Lactose-Toleranztest, der Wasserstoff-Atemtest oder eine Untersuchung von Dünndarmgewebe.

Da für diese Arten der Diagnostik die Verabreichung von Lactose oder die Entnahme (Biopsie) von Darmgewebe erforderlich sind, gehen sie mit gewissen Unannehmlichkeiten für die untersuchte Person einher. Es gibt noch andere, nicht genetisch bedingte Formen der Lactoseunverträglichkeit. Diese werden unter dem Begriff sekundäre (erworbene) Lactoseintoleranz zusammengefasst und können Folge von anderen Erkrankungen oder Veränderungen des Magen-Darmtraktes sein. Dazu zählen Erkrankungen des Dünndarmes (Zöliakie, Morbus Whipple, Morbus Crohn), große Magen- oder Dünndarmoperationen und Infektionen des Magen-Darmtraktes. Um die sekundären Formen und deren Ursachen zu diagnostizieren, kann es neben einer Genotypisierung auch sinnvoll sein, funktionelle Untersuchungen durchzuführen.

Indikation für eine Diagnostik

Es ist sinnvoll, eine molekulargenetische Untersuchung zu veranlassen, wenn Unverträglichkeitsreaktionen bei Verabreichung lactosehaltiger Lebensmittel auftreten und die Ursache hierfür ermittelt werden soll. Liegt nach LCT-Genotypisierung ein unauffälliger Befund vor und es bestehen dennoch entsprechende klinische Beschwerden, können zur Abklärung von sekundären Formen der Lactoseintoleranz funktionelle Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

Maßnahmen bei nachgewiesener Lactose-intoleranz / Lactase-Nonpersistenz

Ist eine Lactoseintoleranz bzw. deren Ursache diagnostiziert worden, besteht die Therapie darin, lactosehaltige Lebensmittel zu meiden. Dies bedeutet jedoch nicht immer, dass auf den Verzehr von Milch und Milchprodukten vollständig verzichtet werden muss. Nicht alle Menschen mit der genetischen Variante -13910 C / C, die mit der Lactase-Nonpersistenz einhergeht, haben auch tatsächlich eine

Lactoseintoleranz, d.h. Probleme nach dem Verzehr von lactosehaltigen Lebensmitteln.

Im Einzelfall muss ermittelt werden, welche Lebensmittel oder Zusätze in welchen Mengen vertragen werden. Hierbei sollte beachtet werden, dass Lactose in zahlreichen Fertigprodukten und Medikamentenzubereitungsformen enthalten ist. In vielen Fällen scheint es ausreichend zu sein, Speisen zu vermeiden, die große Mengen Lactose enthalten oder darauf zu achten, diese in angemessener Menge zu sich zu nehmen.

Milchprodukte wie Joghurt werden oft besser vertragen, da hier ein großer Teil der Lactose in Milchsäure umgewandelt

wurde. Schließlich kann man Milchprodukte mit dem Enzym β -Galactosidase vorbehandeln. Hierdurch wird die in der Milch enthaltene Lactose gespalten und daher meistens gut vertragen.

Quellenangaben / Literatur

1. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I (2002). Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 30 : 233 - 7
2. Swallow DM, Hollox EJ in: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8. Edition: 1651 - 1663. Hrsg.: Scriver CR, WS, Childs B,
3. Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet.* 2003; 37 : 197 - 219
4. Troelsen JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta.* 2005 May 25; 1723(1 - 3) : 19 - 32
5. Sibley E. Genetic variation and lactose intolerance: detection methods and clinical implications *Am. J. Pharmacogenomics.* 2004; 4 : 239 - 245
6. Weitere Quellen: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), OMIM # 603202 LCT <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

Material	2 - 5 ml EDTA Blut oder Mundschleimhautabstriche
Untersuchungsdauer	ca. eine Woche nach Probeneingang

TAB. 1 Informationen zur Testdurchführung



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

