



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Genetisch determinierte adulte Lactoseintoleranz

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Verfasserin:	Tanja Bacher
Matrikel-Nummer:	0101377
Studienrichtung:	Ernährungswissenschaften
Betreuer:	Univ.-Prof. Dr. Jürgen König

Maria Enzersdorf, im September 2009

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an dieser Stelle Herrn Univ.-Prof. Dr. Jürgen König für die effiziente Betreuung und professionelle Zusammenarbeit aussprechen, ohne die das Verfassen dieser Diplomarbeit neben meiner Vollzeitanstellung nicht in dieser Form möglich gewesen wäre.

Großer Dank gilt meinen Eltern, Maria und Johann, sowie meiner Schwester Claudia, die mich immer bestärkt und aufgebaut haben, wenn ich an mir gezweifelt habe, und meinen Blick wieder auf das Wesentliche lenkten. Vielen Dank.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Robi, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand, der mir in der oft schweren Zeit eine große Hilfe war und mich immer unterstützt hat. Bedanken möchte ich mich auch für seine Motivationsarbeit, sein Verständnis und seine grenzenlose Geduld.



Für meine Omi.

Kurzfassung

Anhand von Genomanalysen von Skeletten aus dem Neolithikum konnte gezeigt werden, dass Menschen vor 8000 Jahren noch nicht in der Lage waren Milch zu verdauen. Die genetisch determinierte Fähigkeit zur Hydrolyse der Lactose ist ein autosomal-dominantes Merkmal, das sich nach evolutionären Maßstäben sehr schnell verbreitet hat, denn heute sind in unseren Breiten mehr als 70 Prozent der Menschen lactosetolerant. Ein Großteil der Weltbevölkerung hingegen verliert nach dem Abstillen die Fähigkeit Lactase zu synthetisieren. Dadurch wird die mit der Nahrung aufgenommene Lactose nicht hydrolisiert, sondern gelangt in dieser Form in das Colon, wo sie von Bakterien zu Milchsäure und Wasserstoff vergoren wird. Dies führt zu den typischen Symptomen der Lactoseintoleranz wie abdominale Schmerzen, Blähungen, Flatulenz oder Diarrhoe. Die genetische Ursache der primären adulten Lactoseintoleranz ist ein Austausch der Nukleinbase T zu C an Position -13910 am Lactasegen. Die Genotypisierung des T/C-13910 Polymorphismus ermöglicht bei Europäern eine Differentialdiagnostik zwischen der primären und der sekundären Lactoseintoleranz, die unter anderem in Folge unterschiedlicher gastrointestinaler Erkrankungen entstehen kann. Es wurde gezeigt, dass die Genotypvariante T/T-13910 bei Personen sowohl aus Subsahara-Afrika als auch China nicht der Auslöser der Lactasepersistenz ist. Die Identifikation des C/T-130910 Polymorphismus im Zusammenhang mit dem Merkmal der Lactasepersistenz beziehungsweise der Lactasenonpersistenz ermöglichte jedoch Forschungsarbeiten mit möglichen Krankheiten, die mit dieser Genotypvariante assoziiert sein können. Der molekulare Regulationsmechanismus der LPH-Expression ist noch nicht vollständig aufgeklärt, wobei man heute generell der Ansicht ist, dass mehrere Ebenen eine Rolle dabei spielen: Auf der organischen Ebene wird der Mechanismus während der gewebspezifischen und differentialen Expression entlang der longitudinal Achse des Dünndarms reguliert, auf der zelluläre Ebene während der Differenzierung der Enterozyten, und während der Entwicklung über eine transkriptionale und posttranskriptionale Ebene.

Abstract

Due to genome analysis of neolithic skeletons it was proved that 8000 years ago people have not been able to digest milk. The genetically determined ability to hydrolyze lactose is an autosomal-dominant trait, which has spread significantly according to an evolutionary point of view. In our geographic region approximately 70 percent of humans are lactose-tolerant. However, the majority of the global population loses the ability to synthesize lactose soon after weaning. Thus, the lactose included in the daily food reaches the colon unhydrolyzed, and is fermented by bacteria to lactic acid and hydrogen. As a result, patients suffer from the typical symptoms of hypolactasia like abdominal pain, flatulence and diarrhoea. The genetic cause of the adult type of hypolactasia is an exchange from the nucleic base T to C on position -13910 on the lactase gene. The genotyping of the T/C-13910 polymorphism allows a differential diagnosis from adult type hypolactasia and secondary hypolactasia, which can result from different gastrointestinal diseases. It was shown that genotype variant T/T-13910 is not the causing variant of the adult type hypolactasia from people of sub Sahara Africa as well as from China. However the identification of the C/T-13910 in association with the persistence or non-persistence of lactase, respectively, allows researches in different diseases which could be associated with this genotype variation. The molecular mechanism of the regulation of the lactase expression is not clarified yet, however it is considered today that the lactase gene is regulated at several levels: at a cellular level during differentiation of enterocyte, at an organ level for tissue specific and differential expression along the longitudinal axis of the small intestine, and during development at a transcriptional and posttranscriptional level.

Inhaltsverzeichnis

KURZFASSUNG	I
ABSTRACT	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 LACTOSE UND LACTASE-PHLORIZIN-HYDROLASE	3
2.1 Lactose	3
2.2 Biosynthese der Lactose	4
2.3 Lokalisation der Lactase-Phlorizin-Hydrolase im Dünndarm	5
2.4 Biosynthese der Lactase-Phlorizin-Hydrolase	6
2.5 Funktionen der Lactase-Phlorizin-Hydrolase	8
3 METABOLISMUS DER LACTOSE IM MENSCHLICHEN KÖRPER	10
3.1 Lactosemetabolismus bei normaler Lactaseaktivität	10
3.2 Lactosemetabolismus bei Hypolactasia	11
3.3 Klinische Symptome bei Lactoseintoleranz	13

3.4	Therapie von Lactoseintoleranz	14
4	ARTEN DER LACTOSEINTOLERANZ	15
4.1	Primäre Formen der Lactoseintoleranz	15
4.1.1	Ethnischer oder endemischer Lactasemangel	15
4.1.2	Entwicklungsbedingter Lactasemangel	16
4.1.3	Kongenitaler Lactasemangel als autosomal-rezessive Erkrankung	16
4.2	Sekundäre Lactoseintoleranz	17
4.3	Abgrenzung zur Kuhmilchallergie	18
5	DIAGNOSE UND DIFFERENTIALDIAGNOSTIK DER LACTOSEINTOLERANZ	20
5.1	Lactosetoleranztest	20
5.1.1	Vorbereitung & Durchführung	20
5.2	Hydrogen-Atemtest	21
5.2.1	Vorbereitung & Durchführung	21
5.3	Biopsie	22
5.3.1	Durchführung	23
5.4	Gentest/Genotypisierung	24
5.4.1	Polymerasekettenreaktion (PCR) mit Vollblut	24
5.4.2	Testsystem mit Speichelprobe	25
5.5	Differentialdiagnostik	25
5.5.1	Abgrenzung von IgE-vermittelten Allergien	26
6	ENTSTEHUNG DER LACTASEPERSISTENZ	28
6.1	Urzustand Lactasenonpersistenz	28
6.2	Gen-Kultur Co-Evolution	29
6.3	Kalziumabsorptionshypothese	30
6.4	Hypothese des selektiven Vorteils bei Epidemien	31

7	LACTASE-PHLORIZIN-HYDROLASE GEN	32
7.1	Stammbaumanalysen	32
7.2	Enzymaktivitätsstudien	35
7.3	Lokalisierung des ursächlichen Gens	36
8	SINGLE-NUCLEOTID-POLYMORPHISMEN, DIE MIT DER PRIMÄREN ADULTEN LACTOSEINTOLERANZ ASSOZIIERT SIND	41
8.1	Bestimmung von DNA-Varianten, die mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert sind	41
8.2	SNPs C/T-13910 und G/A-22018	44
8.2.1	Genotyp-Variante G/A-22018	47
8.2.2	Genotyp-Variante C/T-13910	47
8.3	Andere Lactasepersistenz verursachende SNPs	49
9	REGULATION DER LPH-EXPRESSION	55
9.1	Regulation auf zellulärer Ebene	55
9.2	Regulation auf transkriptionaler und posttranskriptionaler Ebene	56
9.2.1	Cis-acting Elemente und weitere Transkriptionsfaktoren	59
9.3	Entwicklungsbedingte Regulierung der LPH	61
9.3.1	Fötus	61
9.3.2	Neugeborene	61
9.3.3	Kindheit und Jugend	63
9.3.4	Erwachsenenalter	66
9.3.5	Geschlecht	66
10	PRÄVALENZ DER PRIMÄREN ADULTEN LACTOSEINTOLERANZ BEI VERSCHIEDENEN ETHNIEN	67
10.1	Europäischer Kontinent	69
10.2	Afrikanischer Kontinent	71

10.3	Asiatischer Kontinent	72
10.4	Australien und Ozeanien	73
10.5	Nord- und Südamerika	74
11	C/T-13910-VARIANTE UND DAMIT ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN	75
11.1	Osteoporose	75
11.2	Diabetes Typ I und Typ II	76
11.3	Colorektalkrebs	77
11.4	Ovarientumor	77
12	SCHLUSSBETRACHTUNG	79
13	LITERATURVERZEICHNIS	81
	CURRICULUM VITAE	95

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LACTOSE, GALACTOSE (ß 1-->4) GLUCOSE	3
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER STRUKTUR VON PROLPH BEI MENSCHEN	7
ABBILDUNG 3: MOLEKULARE FORMEN DER LPH WÄHREND DER SYNTHESE	8
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES LACTOSEMETABOLISMUS BEI NORMALER LACTASEAKTIVITÄT	11
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES LACTOSEMETABOLISMUS BEI HYPOLACTASIE	12
ABBILDUNG 6: HYDROGENMESSUNG DER ATEMLUFT NACH EINNAHME VON 50G LACTOSE	22
ABBILDUNG 7: DIAGNOSESCHHEMA BEI VERDACHT AUF LACTOSEINTOLERANZ	26
ABBILDUNG 8: NACHWEIS DER MENSCHLICHEN LPH- GEN-SEQUENZEN MIT HILFE VON SOUTHERN-BLOT-ANALYSEN	37
ABBILDUNG 9: PCR-ANALYSE DER FRAGMENTHYBRIDE MIT EINEM SPEZIFISCHEN VERVIELFÄLTIGUNG IM BEREICH 160 BP	39
ABBILDUNG 10: FLUORESZIERENDE IN-SITU-HYBRIDISIERUNG	39
ABBILDUNG 11: FINNISCHE FAMILIEN MIT PRIMÄRER LACTOSEINTOLERANZ	42
ABBILDUNG 12: GENLOCUS DER LACTOSEPERSISTENZ AM CHROMOSOM 2Q21	44
ABBILDUNG 13: LACTASE/SACCHARASE-VERHÄLTNIS (L/S RATIO) BEI ERWACHSENEN PROBANDEN C/C-13910-, C/T-13910- UND T/T-13910-GENOTYP	48
ABBILDUNG 14: DIE TORTEN-DIAGRAMME ZEIGEN DIE HÄUFIGKEIT DER PHÄNOTYPEN IN KENIA, SUDAN UND TANSANIA	52
ABBILDUNG 15: GENOTYP-HÄUFIGKEITEN VON G/C-14010, T/G-13915 UND C/G-13907	53
ABBILDUNG 16: SEQUENZVERGLEICHE VERSCHIEDENER ARTEN ZEIGEN EIN 100 BP SEGMENT AM LPH-GEN	60
ABBILDUNG 17: ENTWICKLUNG DER LACTASE-PHLORIZIN-HYDROLASE EXPRESSION WÄHREND DER ONTOGENETISCHEN ENTWICKLUNG	62
ABBILDUNG 18: VERÄNDERUNGEN IN DER PRÄVALENZ DER HYPOLACTASIA MIT DEM ALTER	64
ABBILDUNG 19: LACTASEAKTIVITÄT BEI AFRIKANISCHEN KINDERN MIT GENOTYP C/C-13910	65
ABBILDUNG 20: LACTASEAKTIVITÄT BEI FINNISCHEN KINDERN MIT GENOTYP C/C-13910	65
ABBILDUNG 21: EUROPÄISCHE BEVÖLKERUNGEN SORTIERT NACH DER HÄUFIGKEIT DER LACTASEPERSISTENZ	69

ABBILDUNG 22: PROZENTUALER ANTEIL DER VON PRIMÄRER ADULTER LACTOSEINTOLERANZ BETROFFENEN MENSCHEN IN EUROPA_____	70
ABBILDUNG 23: PROZENTUALER ANTEIL DER VON PRIMÄRER ADULTER LACTOSEINTOLERANZ BETROFFENEN MENSCHEN IN AFRIKA_____	71
ABBILDUNG 24: PROZENTUALER ANTEIL DER VON PRIMÄRER ADULTER LACTOSEINTOLERANZ BETROFFENEN MENSCHEN IN ASIEN_____	72
ABBILDUNG 25: PROZENTUALER ANTEIL DER VON PRIMÄRER ADULTER LACTOSEINTOLERANZ BETROFFENEN MENSCHEN IN AUSTRALIEN UND OZEANIEN_____	73
ABBILDUNG 26: PROZENTUALER ANTEIL DER VON PRIMÄRER ADULTER LACTOSEINTOLERANZ BETROFFENEN MENSCHEN IN NORD- UND SÜDAMERIKA_____	74

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: LACTOSEGEHALT IN PROZENT DER MILCH EINIGER SÄUGETIERE _____	5
TABELLE 2: ERWARTETES UND TATSÄCHLICHES ERGEBNIS VON 326 VERWANDTEN VON 11 PROBANDEN MIT PRIMÄRER ADULTER LACTOSEINTOLERANZ _____	34
TABELLE 3: HÄUFIGKEITEN DER UNTERSUCHTEN PHÄNOTYPEN UND ERWARTETEN GENOTYPEN _____	36
TABELLE 4: ANALYSE DER MENSCHLICHEN CHROMOSOME UND DES HUMANEN LPH- GENS BEI 15 MENSCH-NAGETIER-ZELLHYBRIDEN _____	38
TABELLE 5: ANREICHERUNG DES GRÜNDER-HAPLOTYPS DER LACTASEPERSISTENZ IN FINNISCHEN FAMILIEN _____	43
TABELLE 6: VERTEILUNG DER GENOTYPEN BEI BIOCHEMISCH VERIFIZIERTER LACTASE PERSISTENZ BEZIEHUNGSWEISE LACTASENONPERSISTENZ IN EINER STUDIE MIT FINNISCHEN FAMILIEN _____	45
TABELLE 7: VERTEILUNG DER GENOTYPEN BEI BIOCHEMISCH VERIFIZIERTER LACTASE- PERSISTENZ BEZIEHUNGSWEISE LACTASENONPERSISTENZ IN EINER FALL- KONTROLL-STUDIE MIT FINNISCHEN PROBANDEN _____	46
TABELLE 8: VERTEILUNG DER GENOTYPEN BEI BIOCHEMISCH VERIFIZIERTER LACTASE PERSISTENZ BEZIEHUNGSWEISE LACTASENONPERSISTENZ NICHT- FINNISCHEN PROBANDEN _____	46
TABELLE 9: VERTEILUNG DER -13915-GENOTYPEN BEI LACTASEPERSISTENTEN UND LACTASENONPERSISTENTEN _____	51
TABELLE 10: AUSWAHL EINIGER LEBENSMITTEL UND DEREN LACTOSEGEHALT _____	68

1 Einleitung und Fragestellung

Milch und Milchprodukte gehören zu einer ausgewogenen und gesunden Ernährung, und zählen in der heutigen westlichen Ernährung zu den Grundnahrungsmitteln. Bei der Ernährung von Neugeborenen spielt Milch als primäre Energiequelle eine essentielle Rolle.

Das Hauptkohlenhydrat der Milch ist die Lactose, ein Disaccharid, das sich aus den beiden Komponenten Galactose und Glucose zusammensetzt. Lactose selbst kann in der Bürstensaummembran des Dünndarmepithel nicht verwertet werden, sondern muss zunächst durch das Enzym Lactase-Phlorizin-Hydrolase (Kurzbezeichnung Lactase) in seine Monosaccharid-Bestandteile hydrolisiert werden, die dann absorbiert werden.

Lactase weist bei Säugetieren ein einzigartiges Aktivitätsmuster auf: Das Niveau der Lactase steigt kurz vor der Geburt an, und bleibt auf diesem Level bis zur Entwöhnung des Säuglings von der Muttermilch. Danach wird die Lactase hinunterreguliert und ihre Aktivität sinkt auf ein sehr niederes Niveau. Dieser Vorgang kann bei allen ausgewachsenen Säugetieren und auch bei einem Großteil der Menschen beobachtet werden, und wird als primäre adulte Lactoseintoleranz bezeichnet. Bei ungefähr 30 Prozent der Weltbevölkerung bleibt die Fähigkeit Lactase zu synthetisieren auch im Erwachsenenalters erhalten, wohingegen bei dem Rest der Menschen die Aktivität der Lactase auf ein Zehntel der Aktivität im Kindesalter sinkt.

Lange Zeit wurde eine Persistenz der Lactaseaktivität als normal angesehen, während der Abfall des Lactaseenzyms pathologisch eingestuft wurde. Diese Auffassung musste jedoch revidiert werden, da eher die Herunterregulierung der Lactase-Phlorizin-Hydrolase nach der Entwöhnung des Säuglings ein normaler Vorgang ist.

In den ersten Kapiteln der vorliegenden Arbeit wird auf das Disaccharid Lactose und das Enzym Lactase-Phlorizin-Hydrolase eingegangen, und der Metabolismus der Lactose im menschlichen Körper bei normaler Lactaseaktivität und bei Lactasemangel beschrieben. Im Anschluss folgen ein Überblick über die Arten der Lactoseintoleranz, die Beschreibung ihrer Diagnose und Differentialdiagnostik, sowie die verschiedenen Hypothesen zur Entstehung der Lactasepersistenz. Danach erfolgt, neben der

Erläuterung der Lokalisierung des Lactasegens auf Chromosom 2q21, die Vorstellung der Single-Nucleotid-Polymorphismen, die mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert sind. Abschließend wird eine Übersicht über die weltweite Prävalenz der Lactaseaktivität gegeben und die Assoziation dieser Genotypvariante mit anderen Krankheiten beleuchtet.

2 Lactose und Lactase-Phlorizin-Hydrolase

In diesem Kapitel wird die Biosynthese und Funktion der Lactose und der Lactase sowie ihre Lokalisation der LPH im menschlichen Körper beschrieben.

2.1 Lactose

Lactose (β -D-Galactopyranosyl-(1,4)-D-Glucopyranose) ist ein reduzierendes Disaccharid, das in zwei isomeren Formen vorkommt, der α -Lactose und der β -Lactose. Dies ist abhängig von der Isomerisierung des Monosaccharidbestandteils Glucose, die entweder als α - oder β -Form der D-Glucose vorkommen kann. Der zweite Monosaccharidbestandteil ist β -D-Galactose. Die beiden Monosaccharide sind über eine β -1,4-glycosidische Bindung miteinander verbunden. Lactose ist farblos, optisch aktiv, kristallin und weniger wasserlöslich als andere Zucker [DRAPIER-BECHE, 1999].

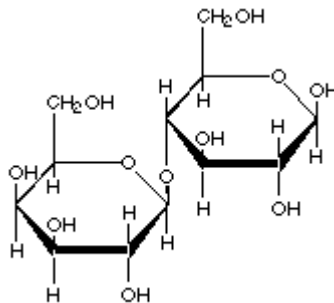


Abbildung 1: Lactose, Galactose (β 1-->4) Glucose

Lactose ist sowohl vom evolutionären als auch vom biologischen Gesichtspunkt aus ein einzigartiger Zucker, da sie nur in Milch als freies Molekül vorkommt [BÜLLER und GRAND, 1990]. Es ist nicht vollständig geklärt, warum es dieses spezielle Kohlenhydrat in der Milch gibt. Eine Theorie besagt, dass die Löslichkeit der Lactose gut mit der Milchsynthese und deren Expression vereinbar ist. Außerdem wird durch die

Lactose eine adäquate Energiemenge bereitgestellt, während die osmotische Last minimiert wird.

Lactose stellt die Hauptkohlenhydratquelle während der neonatalen Periode dar [BÜLLER und GRAND, 1990]. Auch in den ersten Jahren der Kindheit ist Lactose die wichtigste Energiequelle. Durch sie wird beinahe die Hälfte des gesamten Energiebedarfs von Kindern gedeckt. Soweit bekannt ist, besitzt Lactose aber keine spezielle Bedeutung in der Ernährung von Erwachsenen.

Aufgrund ihrer physikalischen Wirkungen wird Lactose auch vielfach in der Lebensmittelindustrie eingesetzt. Lactose bildet eine gute Textur, bindet Wasser und Farbstoffe [VESA et al, 2000]. Da sie von Hefen nicht besonders gut fermentiert wird, kommt es zu keiner ungewollten Produktion von Kohlendioxid und Alkohol bei Verwendung als Zusatz zu Lebensmitteln [LOMER et al., 2008]. Außerdem ist Lactose ungefähr zwei Drittel weniger süß als Saccharose und nur halb so süß wie Glucose. Man kann Lactose in Produkten wie Süßigkeiten, Konfekt, Brot oder Wurst finden [VESA et al., 2000]. In der Pharmaindustrie wird Lactose oft als Füllstoff für Medikamente verwendet.

In den letzten Jahren nahm die Herstellung und Verwendung von Lactose in der Industrie enorm zu. In den Vereinigten Staaten allein stieg die Produktion von 50 Millionen Kilogramm pro Jahr im Jahr 1979 auf 300 Millionen Kilogramm pro Jahr im Jahr 2004 an [LOMER et al., 2008].

2.2 Biosynthese der Lactose

Die Biosynthese der Lactose aus UDP-Galactose und Glucose-1-Phosphat wird durch das Enzym Lactosesynthase (EC 2.4.1.22) in der Milchdrüse katalysiert. Lactosesynthase ist das Enzym der laktierenden Brust und besteht aus den Proteinkomponenten A und B.

Protein A ist eine Galactosyltransferase, die UDP-Galactose auf N-Acetylglucosamin überträgt. Lactalbumin bildet Protein B, dadurch wird die Substratspezifität so modifiziert, dass UDP-Galactose auf Glucose-1-Phosphat übertragen wird und somit Lactose entsteht [PSCHYREMBEL KLINISCHES WÖRTERBUCH, 2002].

Die Bildung der Lactose beginnt in der späten Phase der Schwangerschaft und dauert während der Lactation an. Dies ist bei allen plazentalen Säugetieren der Fall, die einzige Ausnahme bildet hierbei der Seelöwe.

Die Lactosekonzentration der Milch steht im umgekehrten Verhältnis zum Gehalt an Fett und Protein, wobei die menschliche Milch mit 7 Prozent den höchsten Gehalt an Lactose aufweist [BÜLLER und GRAND, 1990].

Spezies	Lactosegehalt in Prozent
Kalifornischer Seelöwe	0,0
Rentier	2,4
Kamel	4,1
Ziege	4,4
Schaf	4,4
Kuh	4,6
Lama	4,3
Pferd	6,0
Esel	6,2
Mensch	7,0

*Tabelle 1: Lactosegehalt in Prozent der Milch einiger Säugetiere
[AROLA und TAMM, 1994].*

2.3 Lokalisation der Lactase-Phlorizin-Hydrolase im Dünndarm

Lactase-Phlorizin-Hydrolase (EC 3.2.1.108) ist ein integrales Glycoprotein und kommt an den Spitzen der Bürstensaummembran vor, wo das Enzym mit der Mikrovilli-Membran durch ein carboxylterminales Ende verankert ist. Der Hauptteil des Moleküls ragt somit aus dem Lumen des Darms heraus [SWALLOW, 2003].

Die Lactaseaktivität ist nicht auf der gesamten Länge des Dünndarms durchgehend konstant, sondern weist einen charakteristischen Gradienten vom proximalen zum distalen Teil auf [BÜLLER und GRAND, 1991]. Die Enzymaktivität ist im mittleren Jejunum am höchsten, mit sinkender Aktivität sowohl im proximalen als auch im

distalen Teil. Im proximalen Duodenum und im terminalen Ileum herrscht nur minimale Lactaseaktivität [GRAND et al., 2003].

Da Lactase an den Spitzen der Mikrovilli lokalisiert ist, zeigt sie eine höhere Anfälligkeit für Aktivitätsverluste bei Darmerkrankungen, die durch Zellschäden verursacht werden, als andere Disaccharidasen, die sich tiefer im Bürstensaum befinden [VESA et al., 2000].

2.4 Biosynthese der Lactase-Phlorizin-Hydrolase

Das Gen für die Expression der menschlichen Lactase-Phlorizin-Hydrolase befindet sich am langen Arm des Chromosom 2q21. Es besteht aus 17 Exons und umfasst eine Länge von ungefähr 55 Kilobasen, und lässt eine mRNA von etwas mehr als sechs Kilobasen entstehen (vgl. Kapitel 7 Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gen).

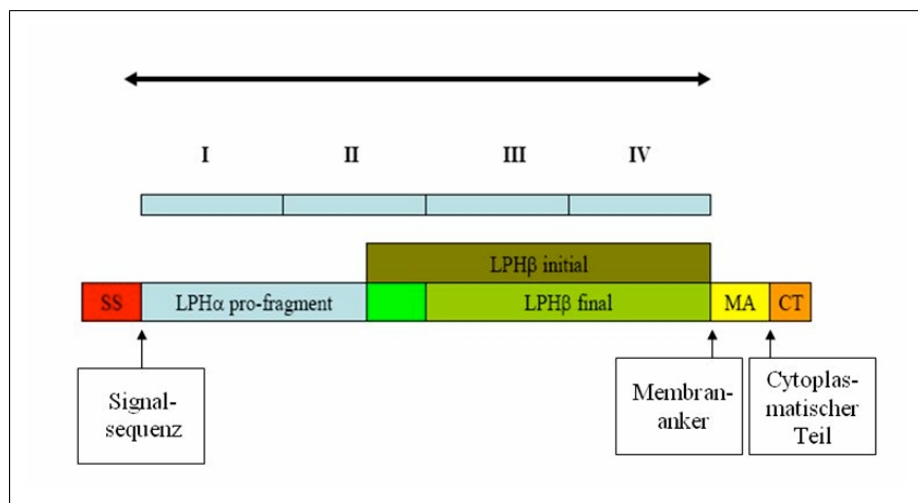
Vom Start-Codon bis zum Stopp-Codon kodiert die mRNA der Lactase-Phlorizin-Hydrolase 1927 Aminosäuren und bildet somit das Translationsprodukt proLPH [BOLL et al., 1991]. Dieses primäre Protein entsteht in den intestinalen Epithelialzellen und weist ein Molekulargewicht von 215 Kilodalton auf. Es ist stark glycosyliert und besteht aus vier (I-IV) strukturellen und funktionalen Domänen [NAIM et al., 1994].

ProLPH besteht aus folgenden Regionen:

- Zu Beginn findet man eine aminoterminal Signalsequenz aus 19 Aminosäuren,
- anschließend folgt LPH α , dabei handelt es sich um eine große Pro-Region von 849 Aminosäuren.

Diese beiden Domänen kommen im reifen membrangebundenen Enzym Lactase-Phlorizin-Hydrolase nicht vor.

- Im Anschluss folgt eine extrazelluläre Domäne (LPH β final) bestehend aus 1104 Aminosäuren, die die beiden aktiven Zentren des Enzym trägt,
- dann kommt ein Abschnitt, der 19 hydrophobe Aminosäuren umfasst, die als Membrananker dienen, und
- abschließend folgt ein kurzes cytoplasmatisches Segment im Ausmaß von 26 Aminosäuren am Carboxylterminus [BOLL et al., 1994].



*Abbildung 2: Schematische Darstellung der Struktur von proLPH bei Menschen
[modifiziert nach ENATTAH, 2005].*

Dieses Glycoprotein wird geteilt, wobei die die Regionen I und II von den Regionen III und IV getrennt werden. Das Protein aus den Regionen III und IV enthält die zwei aktiven Zentren und wird als reifes Enzym mit einem ungefähren Molekulargewicht von 160 Kilodalton in die Mikrovilli-Membran der Enterozyten transportiert [NAIM et al., 1994]. Der proximale Anteil, der die Regionen I und II umfasst, hat keine enzymatische Aktivität, sorgt aber für die richtige Faltung des Enzyms.

In der Abbildung 3 werden die molekularen Formen der LPH während der Synthese und Weiterverarbeitung in den Enterozyten der menschlichen Darmzotten dargestellt [GRAND et al., 2003].

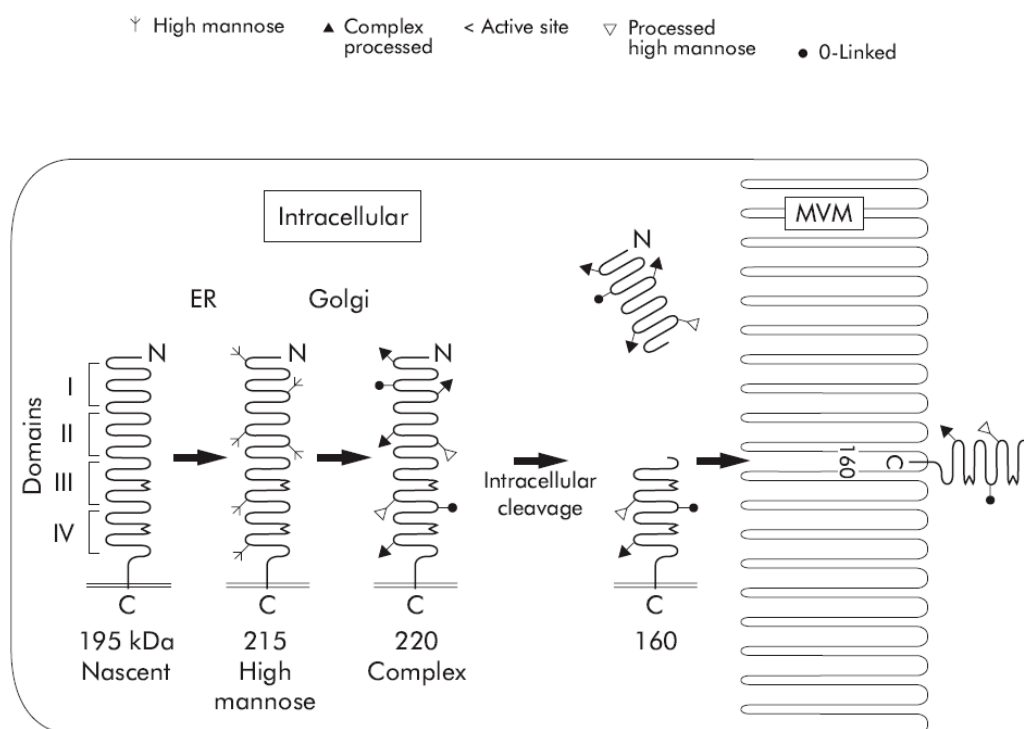


Abbildung 3: Molekulare Formen der LPH während der Synthese
 [GRAND et al., 2003].

Die Änderung der Molekulargröße ist die Folge einer Glycosylierung. Das Enzym wird während der Weiterverarbeitung zu einem Homodimer geformt [GRAND et al., 2003].

2.5 Funktionen der Lactase-Phlorizin-Hydrolase

Das reife Enzym Lactase-Phlorizin-Hydrolase ist ein wesentliches Protein der Bürstensaummembran, die aus einem dichten Saum von Mikrovilli besteht. Der aktive Teil des Enzyms, der aus den Regionen III und IV besteht, ragt in das Lumen des Darms (vgl. Abbildung 3) und ist durch ein hydrophobes Segment nahe der Phlorizin-Hydrolase charakterisiert. Lactase besitzt mindestens drei charakteristische katalytische Funktionen:

- Die Lactase (β -D-Galactosid-Glycohydrolase, EC 3.2.1.23), spaltet Lactose in seine Monosaccharid-Bestandteile,
- die Phlorizin-Hydrolase (Phlorizin-Glucohydrolase, EC 3.2.1.62) und
- die Glycosylceramidase (EC 3.2.1.45-46), die Glycolipide spalten, die in der Milch von Säugetieren, aber auch in Eiern, Fleisch und grünem Blattgemüse vorhanden sind [BÜLLER und GRAND, 1990].

Lactase-Phlorizin-Hydrolase ist eines der drei Enzyme der Enterocyten mit β -Galactosidase-Aktivität. Die anderen beiden Enzyme mit dieser Funktion sind lysosomale saure β -Galactosidase mit einem pH-Optimum von 4,5 die wahrscheinlich nicht zur Hydrolyse der Lactose beiträgt, sowie die cytosolische β -Galactosidase, die Untersuchungen zu Folge ebenfalls nicht spezifisch für Lactose ist [BÜLLER und GRAND, 1990].

Das pH-Optimum der Lactase-Phlorizin-Hydrolase selbst liegt zwischen pH-Werten von 5,5 bis 6,0 [AROLA und TAMM, 1994].

3 Metabolismus der Lactose im menschlichen Körper

Im folgenden Kapitel wird der Metabolismus der Lactose bei normaler Lactaseaktivität und bei Lactasemangel, sowie die klinischen Symptome und die Leitsätze bezüglich Therapie der Lactoseintoleranz beschrieben.

3.1 Lactosemetabolismus bei normaler Lactaseaktivität

Da Lactose selbst nicht absorbiert werden kann, muss sie zunächst durch das Enzym Lactase-Phlorizin-Hydrolase, das in der Mikrovillimembran des Dünndarmepithel lokalisiert ist, in seine Monosaccharid-Komponenten Glucose und Galactose hydrolisiert werden. Nur Glucose und Galactose können von der intestinalen Mucosamembran absorbiert werden [SCRIMSHAW und MURRAY, 1988]. Bei Normolactasie bleibt die Aktivität der Lactase bis ins Erwachsenenalter bestehen und ermöglicht es dem Menschen auch große Mengen von Milch zu konsumieren ohne das abdominale Beschwerden auftreten [AROLA und TAMM, 1994].

Die Hydrolyse der Lactase findet charakteristischerweise im Jejunum statt. Dieser Abschnitt des Darms weist nur eine geringe Konzentration (10^{1-4} ml^{-1}) an Bakterien auf, somit wird hier nur wenig Lactose fermentiert [LOMER et al., 2008]. Nach der Hydrolyse werden Galactose und Glucose zusammen mit Wasser vom Darm aktiv absorbiert. Der Absorptionskoeffizient von Galactose ist 122, jener von Glucose ist 100, was bedeutet, dass Galactose etwas effizienter absorbiert wird als Glucose. In der Mucosa weisen die beiden Monosaccharide aber getrennte Metabolisierungsmechanismen auf.

Glucose gelangt in den Glucosepool des Körpers, wo sie anschließend verwertet wird. Galactose hingegen wird beinahe wie ein Toxin behandelt, der Körper versucht, sie durch verschiedene Mechanismen zu eliminieren. Größtenteils wird Galactose in der Leber über den Leloir-Weg zu Glucose metabolisiert. Dieser Weg ist sehr effizient, denn beinahe die Hälfte der Galactose, die auf diesem Weg verstoffwechselt wird, erreicht den Körperglucosepool innerhalb von 30 Minuten. Das regulierende Enzym dieses Weges ist die UDP-Galactose-4-Epimerase (EC 5.1.3.2). Wird Galactose nicht

über den hepatischen Weg verwertet, wird sie entweder von den Erythrocyten metabolisiert oder über den Urin ausgeschieden. Für Galactose gibt es keinen renalen Schwellenwert. Die tubuläre Reabsorption der Galactose ist weniger effizient als jene für Glucose, Galactose kann in großen Mengen ausgeschieden werden. Die Galactosekonzentration im Urin ist ungefähr um das Zehnfache höher als die Blutgalactosekonzentration [AROLA und TAMM, 1994].

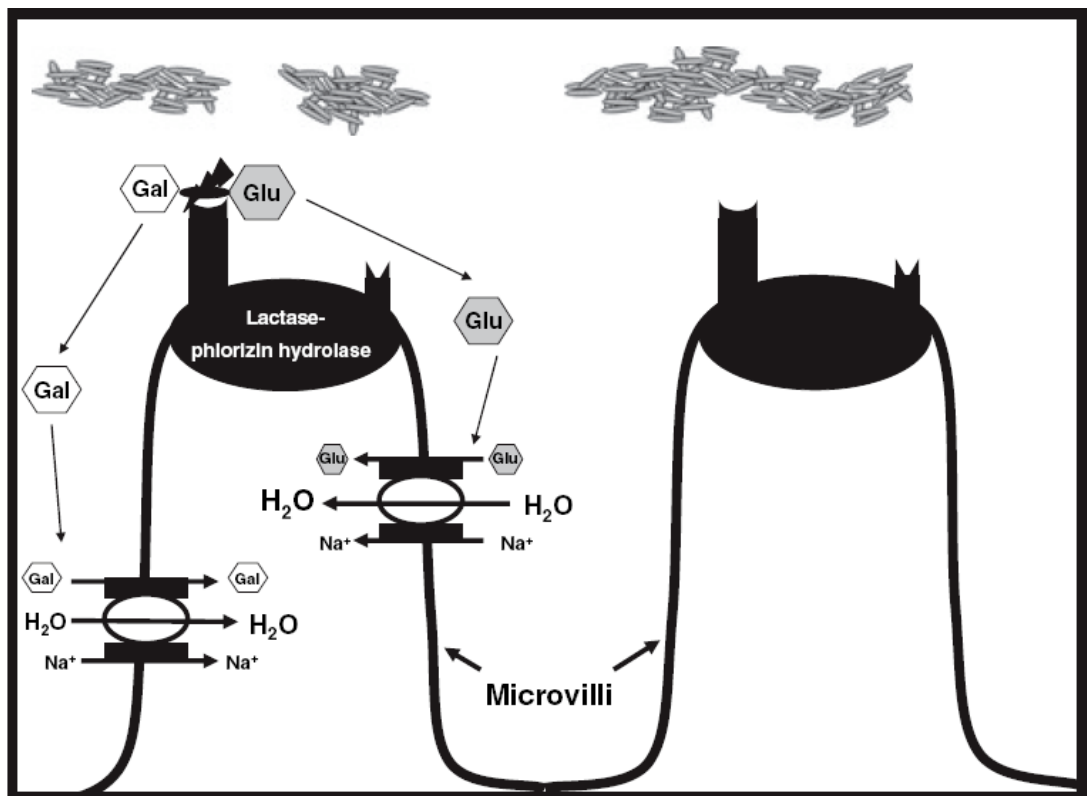


Abbildung 4: schematische Darstellung des Lactosemetabolismus bei normaler Lactaseaktivität [LOMER et al., 2008].

3.2 Lactosemetabolismus bei Hypolactasia

Lactoseintoleranz entsteht durch einen Mangel am Enzym Lactase, wodurch das unaufgespaltene Disaccharid Lactose nicht absorbiert werden kann [LEDOCHOWSKI

et al., 2003]. Ist dies der Fall bleibt Lactose unverdaut im Dünndarm und wird im distalen Ileum sowie im Colon von Darmbakterien [OLDS und SIBLEY, 2003] zu kurzkettigen Fettsäuren, Lactat, Kohlendioxid und Wasserstoff fermentiert. Bei manchen Menschen kann auch Methan in größeren Mengen entstehen [LEDOCHOWSKI et al., 2003].

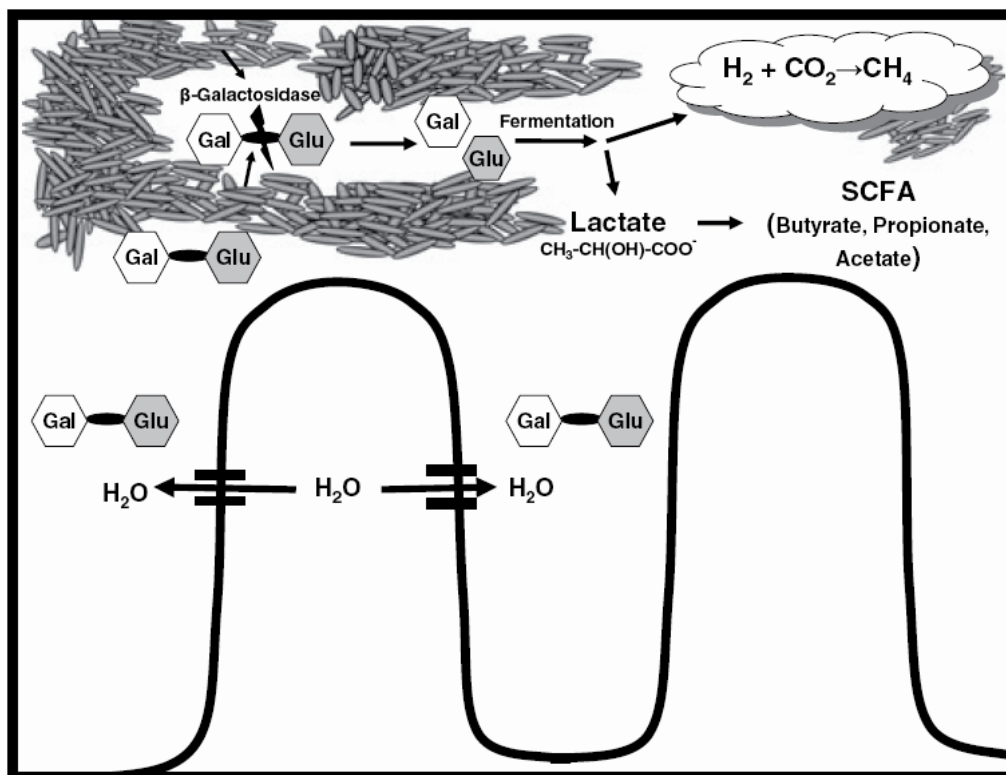


Abbildung 5: schematische Darstellung des Lactosemetabolismus bei Hypolactasie
[LOMER et al., 2008].

Die Höhe und Effizienz des Lactosemetabolismus im Intestinum wird nicht nur von der Lactaseaktivität in der Dünndarmmucosa bestimmt, sondern unter anderem auch von folgenden Faktoren:

- Der Geschwindigkeit der Magenentleerung sowie der Darmpassage.
- Der Menge an Lactose im Intestinum und der Fähigkeit der intestinalen Mikroflora Lactose zu fermentieren [AROLA und TAMM, 1994]. Dabei wird die unabsorbierte Lactose durch bakterielle β -Galactosidasen, die von Milchsäurebakterien gebildet werden, zu Galactose und Glucose, hydrolisiert. Diese Monosaccharide stehen dann für die bakterielle Fermentation durch die Flora von Ileum und Colon zur Verfügung. Dabei entstehen kurzkettige Fettsäuren und als Nebenprodukte Hydrogen und Kohlendioxid, die Blähungen in Dünndarm und Flatulenz im Colon bewirken können.
- Weiters weist unabsorbierte Lactose eine hohe osmotische Ladung auf und führt zu erhöhtem Gehalt von Wasser und Elektrolyten im Inneren des Darms. In weiterer Folge wird die Transitzeit erhöht, dies führt zu weichem Stuhl [LOMER et al., 2008].

Die individuell unterschiedlichen Symptome, die von lactoseintoleranten Patienten beschrieben werden, sind auf die oben genannten Faktoren zurückzuführen [AROLA und TAMM, 1994].

3.3 Klinische Symptome bei Lactoseintoleranz

Fast 90 Prozent der betroffenen Patienten weisen Symptome wie abdominale Schmerzen, Darmkrämpfe, Blähungen, Flatulenz, osmotische Diarrhoe, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel auf [LEDOCHOWSKI et al., 2003]. Personen mit niedriger Lactaseaktivität können aber auch symptomfrei sein. Dies wurde auch in einer Studie gezeigt, in der 32,2 Prozent der Personen mit niedriger Lactaseaktivität keine Symptome aufwiesen [CARROCCIO et al., 1998]. Im Gegensatz dazu zeigen über die Hälfte aller Personen, die Beschwerden nach dem Konsum von Milch verspüren, eine normale Lactoseabsorption gemäß dem Hydrogen-Atemtest [JÄRVELÄ, 2005].

3.4 Therapie von Lactoseintoleranz

Die Therapie von Lactoseintoleranz ist vom Schweregrad abhängig. Manche Betroffene vertragen gar keine Lactose, andere wiederum können bis zu 10g Lactose pro Tag aufnehmen, ohne dass Beschwerden eintreten. Eine Therapie muss somit individuell erstellt werden und umfasst im Prinzip folgende Leitsätze:

- Reduktion beziehungsweise Einschränkung der Lactoseaufnahme.
- Bei Säuglingen ist auf eine Substitution mit anderen Energiequellen zu achten, um eine Reduktion der Energieaufnahme zu vermeiden.
- Überwachung der Kalziumaufnahme.
- Verwendung eines kommerziell erhältlichen Enzympräparates [BÜLLER und GRAND, 1990].

4 Arten der Lactoseintoleranz

In diesem Kapitel werden die Arten der Lactoseintoleranz und die Abgrenzung zur Kuhmilchallergien beschrieben:

4.1 Primäre Formen der Lactoseintoleranz

Bei der primären Lactoseintoleranz unterscheidet man folgende Formen:

4.1.1 Ethnischer oder endemischer Lactasemangel

Die primäre adulte Lactoseintoleranz (auch Hypolactasia, primäre Lactosemalabsorption oder Lactasenonpersistenz genannt) ist der häufigste Enzymmangel bei zwei Drittel [VESA et al., 2000] bis drei Viertel der Weltbevölkerung [LEDOCHOWSKI et al., 2003] und limitiert den Gebrauch von Milch und Milchprodukten [SAHI et al., 1973]. Somit stellt diese Form die häufigste Form der Lactoseintoleranz dar [LEDOCHOWSKI et al., 2003].

Die Ursache der endemischen Form des Lactasemangels ist genetisch bedingt: An der Stelle -13910 vor dem Lactasegen (kurz auch *LCT*) gibt es einen T zu C Polymorphismus [ENATTAH et al., 2002]. In den meisten Fällen der endemischen Lactoseintoleranz geht die Enzymaktivität nicht plötzlich, sondern langsam verloren, sodass Kinder meist erst ab dem fünften Lebensjahr eine funktionelle Lactosemaldigestion zeigen. Die Lactaseaktivität geht in der Regel aber nicht vollständig verloren und zeigt bei erneuter länger andauernden Lactoseexposition eine gewisse Induzierbarkeit der Enzymaktivität. PRIBILA et al. zeigten im Jahr 2000, dass bei lactoseintoleranten afroamerikanischen jugendlichen Mädchen geringere Raten von Flatulenz und Blähungen auftraten, nachdem sie über die Dauer von 21 Tagen täglich 33g Lactose in Form von Milch, Käse und Eiscreme aufnahmen [PRIBILA et al., 2000].

4.1.2 Entwicklungsbedingter Lactasemangel

Hierbei handelt es sich um eine seltene Form, die bei Frühgeborenen vorkommen kann, da Lactase erst in den letzten Schwangerschaftswochen gebildet wird, so dass Frühgeborene oft nicht in der Lage sind Lactose zu spalten. Über die Verträglichkeit von Lactose im Erwachsenenalter sagt diese Form aber nichts aus [LEDOCHOWSKI et al., 2003].

4.1.3 Kongenitaler Lactasemangel als autosomal-rezessive Erkrankung

Beim bereits bei der Geburt auftretenden kongenitalen Lactasemangel (CLD, Congenital Lactase Deficiency) handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, durch die es zu einem völligen Fehlen der LPH-Aktivität im Dünndarm kommt. Die Aktivität anderer Disaccharidasen bleibt erhalten und die Dünndarmschleimhaut zeigt sich histologisch unauffällig [JÄRVELÄ et al., 1998]. Es gibt weltweit nur wenige dokumentierte Fälle, wobei die meisten davon in der finnischen Bevölkerung vorkommen [VESA et al., 2000], die eigentlich zum überwiegenden Teil lactosetolerant ist.

Der Locus des Kongenitalen Lactasemangels wurde mit Kopplung (Linkage) und Kopplungsungleichgewichten (Linkage Disequilibrium) auf Chromosom 2q21 bei 19 finnischen Familien festgelegt [JÄRVELÄ et al., 1998].

Im Gegensatz zur primären adulten Lactoseintoleranz, die von einer Vielzahl von regulatorischen Elementen verursacht wird (vgl. Kapitel 9), wurde gezeigt, dass diese schwere Erkrankung die Folge von Mutationen ist, die die Struktur des Proteins beeinflussen und die das Enzym inaktivieren. Der molekulare Hintergrund des kongenitalen Lactasemangels wurde durch die Charakterisierung von fünf unterschiedlichen Mutationen in der Kodierungsregion des Lactasegens eruiert. Von 32 untersuchten Probanden waren 27 homozygot für eine Nonsensmutation. Vier seltene Mutationen des Lactasegens könnten weitere Ursachen des CLD sein, wobei zwei davon zu einer Verschiebung des Leserahmens führen, und zwei weitere durch

Punktmutationen zu einem Ersatz eines Polypeptids führen [KUOKKANEN et al., 2006].

Die Symptome des kongenitalen Lactasemangels wie Durchfall, Austrocknung und Unterernährung können bereits in den ersten Lebenswochen auftreten, CLD kann außerdem zu schweren Gehirnschäden führen [http://www.genericassays.com/deu/prod/PI/GA_PI_D_Laktoseintoleranz.pdf, Stand 30.1.2008]. Sofern diese Erkrankung nicht schnell erkannt und behandelt wird, ist dieser Zustand lebensbedrohlich [JÄRVELÄ et al., 1998].

Die oben genannten Untersuchungsergebnisse [KUOKKANEN et al., 2006] ermöglichen die Entwicklung von genetischen Tests und Beratungen in der klinischen Praxis. Nach positiver Diagnose ist die Behandlung allerdings einfach: Es wird handelsübliche lactosefreie Babynahrung empfohlen [JÄRVELÄ et al., 1998].

4.2 Sekundäre Lactoseintoleranz

Die sekundäre Form der Lactoseintoleranz entsteht immer dann, wenn vorab die Oberfläche des Dünndarmepithels durch eine andere Krankheit geschädigt wurde.

Die Art der Epithelschädigung spielt bei der sekundären Lactoseintoleranz keine Rolle. Kommt es zu einer Verminderung der Absorptionsfläche, ist die Folge davon eine funktionelle Einschränkung der Lactaseaktivität [JÄRVELÄ et al., 1998]. Da die Lactase-Phlorizin-Hydrolase in den Mikrovillispitzen der Darmschleimhaut lokalisiert ist, reagiert das Enzym auf Mucosaintegritätsstörungen mit Aktivitätsverlust [VESA et al., 2000]. Bei Schädigung des Jejunums kann die Lactaseaktivität relativ früh verloren gehen, deshalb ist Lactoseintoleranz oft die Erstmanifestation von Krankheiten wie Zöliakie oder Morbus Whipple [JÄRVELÄ et al., 1998]. Die sekundäre Form der Lactoseintoleranz ist also nicht genetisch bedingt, sondern ist die Folge von gastrointestinalen Erkrankungen wie glutenbedingter Enteropathie, einheimischer Sprue, Erwachsenenzöliakie oder gastrointestinaler Infektionen, die ein temporäres Absinken der Lactaseaktivität verursachen können [DE VRESE et al., 2001]. Die sekundäre Form der Lactoseintoleranz kann aber auch die Folge von Traumata sein, die durch eine gestörte Mucosaintegrität charakterisiert sind. Diese Form der

Lactoseintoleranz ist meist transient, heilt das Epithelium, kehrt auch die Aktivität der Lactase wieder zurück. Die sekundäre Form der Maldigestion führt nicht automatisch zu schweren Symptomen der Intoleranz [VESA et al., 2000]. Krankheiten, die sekundäre Lactoseintoleranz verursachen können

Im Folgenden wird ein Überblick der Krankheiten gegeben, die zur sekundären Form der Lactoseintoleranz führen können [LEDOCHOWSKI et al., 2003]:

- Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome – SIBOS)
- Schädigung der Dünndarmschleimhaut (Mucosaschädigung)
- Glutensensitive Enteropathie (Zöliakie)
- Strahleninduzierte Enteritis (Bestrahlung im Rahmen einer Tumorthherapie)
- Infektiöse Enteritis und Infektionskrankheiten
- Enteropathogene Escherichia coli
- HIV
- Giardiasis (Besiedelung des Duodenum und oberes Jejunum mit dem Parasit Giardia lamblia [PSCHYREMBEL KLINISCHES WÖRTERBUCH, 2002])
- Mikrosporie (Dermatomykose durch Infektion mit Mikrosporum [PSCHYREMBEL KLINISCHES WÖRTERBUCH, 2002])
- zu geringe Kontaktzeit bei beschleunigter Darmpassage
- Kurzdarmsyndrom
- nach einer Gastrektomie

4.3 Abgrenzung zur Kuhmilchallergie

Als Kuhmilchallergie wird eine immunologisch vermittelte Gegenreaktion durch Immunglobulin E (IgE) bei der Aufnahme von Milchproteinen bezeichnet, wobei die Symptome gewöhnlich im ersten Lebensjahr auftreten [SAMPSON, 1997].

Von Kuhmilchallergie sind durchschnittlich 1,9 bis 3,2 Prozent der Kinder betroffen. In Fällen von Kuhmilchallergie mit Symptomen im Gastrointestinaltrakt kann das klinische Bild mit den Symptomen der Lactoseintoleranz verwechselt werden. Dies trifft vor allem bei Patienten im Schulalter zu, da hier der Beginn des entwicklungsbedingten Abfalls der Lactaseaktivität einsetzt [RASINPERÄ et al., 2004].

Typisch bei der Kuhmilchallergie ist eine allmähliche Symptomentwicklung. 100 Prozent der Kinder leiden an Diarrhoe, bei 67 Prozent tritt Erbrechen auf. Weitere Symptome sind Anämie, Gedeihstörungen, Enteropathie mit Hypoproteinämie sowie ein generalisiertes Malabsorptionssyndrom mit entsprechenden Mangelsituationen für Fett, Spurenelementen und Vitaminen.

Durch den Nachweis einer Zottenatrophie mit entzündlicher Reaktion der Schleimhaut und dem erhöhten Vorhandensein von intraepithelialen Lymphozyten wird morphologisch die Diagnose erstellt. In der Regel muss an mehreren Stellen ein Biopsat entnommen werden, da die Veränderungen fleckförmig auftreten. Ist die histologische Veränderung nicht spezifisch, kann auch das Krankheitsbild der Zöliakie vorherrschen. Deshalb wird als Bestätigung der Diagnose und zur Identifizierung des ursächlichen Nahrungsmittels auch ein Nahrungskarenzversuch empfohlen. Bereits nach 3 bis 21 Tagen kann hierbei eine Besserung auftreten. Für Säuglinge wird entweder ein Wechsel auf eine allergenfreie Formularnahrung auf Aminosäurebasis empfohlen, oder auf extensives Hydrolysat. Die Verwendung von Hypoallergen-Nahrung reicht nicht aus, auch ein direkter Umstieg auf Sojamilch ist nicht empfehlenswert [CLASZEN, 2007], da durch den hohen Phytatgehalt von Soja Mineralstoffe und Spurenelemente schlecht resorbiert werden. Außerdem kommt es zu hohen Serumkonzentrationen von Isoflavonen mit östrogenartiger Wirkung, da Soja einen hohen Gehalt davon aufweist. Bei Tieren haben vergleichbare Serumkonzentrationen immunologische Veränderungen und Thymustrophie induziert. Zudem besteht das Risiko einer Neusensibilisierung gegen Soja [KOLETZKO et al., 2009].

5 Diagnose und Differentialdiagnostik der Lactoseintoleranz

Auf Lactoseintoleranz sollte bei Patienten mit abdominalen Beschwerden nach Genuss von lactosehaltigen Nahrungsmitteln getestet werden [WERMUTH et al., 2008]. Die typischen Symptome der Lactoseintoleranz wie Blähungen, Durchfall und Flatulenz [LEDOCHOWSKI et al., 2003] treten in der Regel zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach der Aufnahme von größeren Mengen Lactose auf. Die Beschwerden können aber auch nach einer längeren Latenzzeit auftreten. Die Symptome bei Kindern unterscheiden sich nicht wesentlich von den Symptomen der Erwachsenen [WERMUTH et al., 2008]. Die Diagnose von Lactosemalabsorption basiert auf einer Kombination der klinischen Befunde und Resultate der entsprechenden Tests [BÜLLER und GRAND, 1990].

5.1 Lactosetoleranztest

Der Lactosetoleranztest basiert auf der fortlaufenden Messung des Blutglucoseanstiegs nach einer oralen Lactoseaufnahme [AROLA, 1994]. Die Genauigkeit dieses Testverfahrens wird mit 77 bis 96 Prozent, und die Empfindlichkeit mit 76 bis 94 Prozent angegeben [PIMENTAL et al., 2003].

Gerade bei Kindern ist der Lactosetoleranztest nicht empfehlenswert, da die Durchführung beschwerlich und sowohl invasiv als auch zeitintensiv ist [BÜLLER und GRAND, 1990]. Außerdem kommt es besonders bei Kindern häufig (bis zu 30 Prozent) zu falsch-positiven Ergebnissen [JÄRVELÄ, 2005]. Zum Großteil wurde der Lactosetoleranztest vom Hydrogen-Atemtest abgelöst [BÜLLER und GRAND, 1990].

5.1.1 Vorbereitung & Durchführung

Die Standarddosis von 50g Lactose (beziehungsweise 2g Lactose pro Kilogramm Körpergewicht bei Kindern, wobei die Dosis von 50g nicht überschritten werden soll), wird in Trinkwasser aufgelöst und vom Patienten eingenommen. In Intervallen von 15

bis 30 Minuten werden über eine Zeitspanne von 2 Stunden Blutproben bei den Patienten entnommen, wobei bei Kindern Intervalle von 15 bis 20 Minuten empfohlen werden, da von ihnen Glucose besonders schnell absorbiert und verwertet wird.

Gewöhnlich wird ein Anstieg von weniger als 1,1 mmol/l als Indikator für Hypolactasie angesehen, während ein Anstieg von mehr als 1,7 mmol/l als Hinweis für Normolactasie gilt. Werte zwischen 1,1 und 1,7 mmol/l sind fraglich zu beurteilen [AROLA, 1994].

5.2 Hydrogen-Atemtest

Wasserstoff kann im menschlichen Organismus ausschließlich durch eine bakterielle Zersetzung von Kohlenhydraten im Gastrointestinaltrakt entstehen. Dies ist der Fall wenn malabsorbierte Kohlenhydrate oder nicht absorbierbare Kohlenhydrate im Colon eintreffen, beziehungsweise Kohlenhydrate aufgrund bakterieller Fehlbesiedelung schon im Dünndarm fermentiert werden.

Das gebildete Wasserstoffgas wird zu etwa 10 bis 20 Prozent über die Darmwand, das Blut und über die Ausatemluft über die Lunge freigesetzt, wobei zwischen der Wasserstoffbildung und der Ausatmung nur etwa 4 bis 8 Minuten vergehen. Zu beachten ist, dass ungefähr 5 Prozent der Bevölkerung nicht in der Lage sind Wasserstoff zu bilden. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in einer atypischen Besiedelung von Bakterien im Darm. Diese Personen werden als so genannte „Non-Producers“ bezeichnet [HENNING et al., 1997]. Die Genauigkeit des Hydrogen-Atemtests variiert zwischen 89 und 100 Prozent und seine Empfindlichkeit schwankt zwischen 69 und 100 Prozent [JÄRVELÄ, 2005].

5.2.1 Vorbereitung & Durchführung

Zur Durchführung des Hydrogen-Atemtests muss zunächst der Basalwert bestimmt und notiert werden. Im Anschluss muss der Patient eine Lösung von 50g Lactose trinken, die in 200ml Trinkwasser gelöst wurde. Die Messung erfolgt dann alle 15 Minuten bis hin zur 120. Minute, wobei die jeweiligen Ergebnisse dokumentiert werden [HENNING et al., 1997]. Es ist wichtig, dass die Messungen regelmäßig über einen längeren

Zeitraum durchgeführt werden, damit sowohl deutliche frühe als auch spätere Anstiege des Atemhydrogens genauestens erfasst werden können [AROLA, 1994].

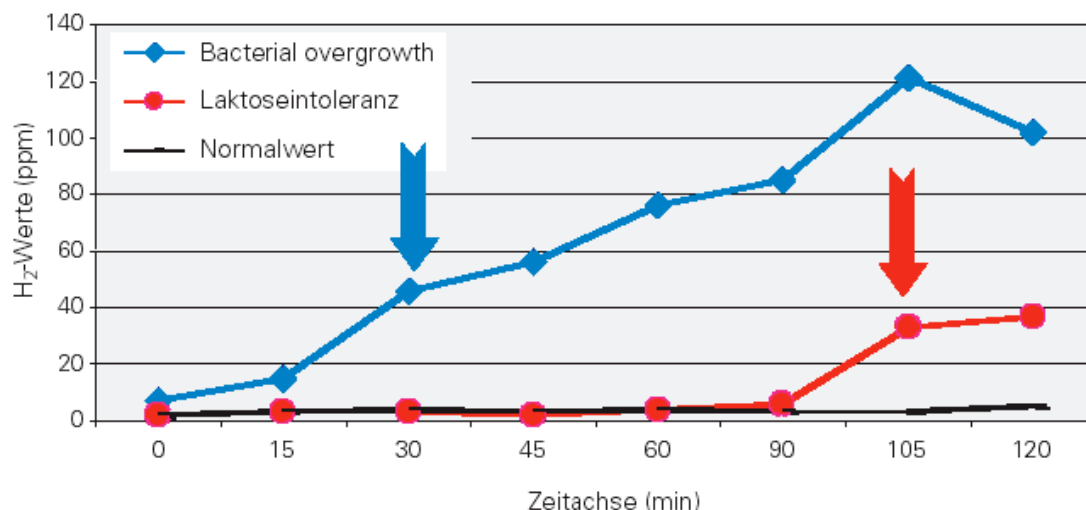


Abbildung 6: Hydrogenmessung der Atemluft nach Einnahme von 50g Lactose
[WERMUTH et al., 2008].

Herrscht eine Lactoseintoleranz vor, so erfolgt typischerweise ein relativ später Anstieg [HENNING et al., 1997] zwischen der 90. und 105. Minute des im Colon aus Lactose gebildetem Hydrogens, das in Abbildung 6 durch die rote Kurve dargestellt wird [WERMUTH et al., 2008]. Der Wert beginnt mit größer als 20 ppm, und kann entsprechend der Transitzeit bis zu 200 ppm ansteigen [HENNING et al., 1997]. Die schwarze Kurve in Abbildung 6 zeigt die Werte bei einer normalen Lactoseverdauung, und die blaue Kurve stellt die Werte von Patienten mit Bacterial Overgrowth dar. In diesem Fall kommt es bereits im Dünndarm zu einer Vergärung von Lactose zu Hydrogen, und somit ungefähr in der 30. Minute zu einem raschen Hydrogenanstieg [WERMUTH et al., 2008].

5.3 Biopsie

In seltenen Fällen wird eine Biopsie zur Ermittlung der Lactaseaktivität angewandt. Die Untersuchung der Lactaseaktivität der invasiv entnommenen Gewebeproben aus dem

Dünndarm ermittelt das Vorhandensein eines Lactasemangels [AROLA, 1994]. Geht der Lactasemangel allerdings mit einer intestinalen Schädigung einher, kann die Läsion schwerpunktmäßig oder ungleichmäßig auftreten. Infolgedessen können intestinale Biopsieproben ein abnormes Resultat erbringen. Es muss beachtet werden, dass dieser Test invasiv und sehr zeitaufwendig ist [WELSH et al., 1978].

Bei Hypolactasie ist im Jejunum immer eine niedrige Lactaseaktivität vorhanden. Dies ist per se nicht notwendigerweise diagnostisch für Lactoseintoleranz, da eine normale Lactaseaktivität in den distalen Bereichen des Dünndarms vorhanden sein kann, die in einer normalen Lactoseabsorption resultiert. Deshalb sollen an mehreren Stellen des Darms Biopsieproben entnommen werden [AROLA, 1994]. Zu beachten ist auch, dass die Biopsate nicht aus dem postbulbären Duodenum entnommen werden, da es dadurch zu falsch-positiven Ergebnissen kommen kann [VESA et al., 2000].

5.3.1 Durchführung

Nach der Biopsie werden die Proben in zwei Teile aufgeteilt:

Ein Teil wird sofort unter einem Mikroskop seziert und einer histologischen Untersuchung unterzogen, um mögliche Veränderungen in der Mucosa festzustellen.

Der andere Teil wird für eine Standard-Disaccharidasebestimmung verwendet. Die Biopsieproben werden mit 0,9-prozentiger Natriumchloridlösung homogenisiert und für 60 Minuten mit Lactose inkubiert. Anschließend wird die Menge an gebildeter Glucose gemessen. Gleichzeitig werden auch die Menge von Maltose und Saccharose als Substrate bestimmt. Die Aktivität von Maltase (EC 3.2.1.20) und Saccharase (EC 3.2.1.26) sind bei Hypolactasie normal. Die Diagnose von Hypolactasie basiert per Definition auf der Aktivitätsmessung von Lactase, Saccharase und Maltase, sowie dem Verhältnis von Lactase und Saccharase [AROLA, 1994].

Für den Nachweis der Aktivität der Lactase gibt es seit einigen Jahren auch einen Schnelltest, bei dem den Patienten aber trotzdem Gewebe entnommen werden muss [KEHLE und METZGER-BODDIEN, 2004].

Beim Lactoseintoleranz-Schnelltest der Firma Biohit wird die Lactaseaktivität mit einer Biopsieprobe in zwei Arbeitsschritten ermittelt. Im ersten Schritt hydrolisiert die

Lactase aus der Probe das Substrat Lactose in die Bestandteile Glucose und Galactose. Im zweiten Schritt wird ein Reagenz zugegeben, um die Glucosekonzentration mittels Färbung nachzuweisen. Die Farbentwicklung der Testlösung gibt Aufschluss darüber, ob das Enzym Lactase in der Biopsieprobe vorhanden ist oder nicht. Entsteht eine Färbung, liegt der Lactasewert im normalen Bereich, da die Lactase aus der Biopsieprobe die in der Testlösung beigefügte Lactose spalten konnte. Zeigt sich eine geringe oder gar keine Färbung, leidet der Patient an einem Enzymmangel in der Dünndarmschleimhaut, also an Lactoseintoleranz [http://www.biohit.com/de/products.asp?document_id=1518&cat_id=1323, Stand 14.12.2008].

5.4 Gentest/Genotypisierung

Die bisher beschriebenen Testverfahren sind relativ aufwendig und teilweise auch ungenau, deshalb herrscht für die Nutzung in der klinischen Praxis ein großer Bedarf nach einem angemessenen Test für die Diagnose der primären adulten Lactoseintoleranz.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass es eine perfekte Korrelation zwischen dem Genotyp C/C-13910 und niedriger Lactaseaktivität gibt [ENATTAH et al., 2002]. Die Daten aus molekular-epidemiologischen Studien und der Beweis für die C/T-13910 Variante in der Regulation der Lactaseaktivität zeigen, dass die C/T-13910 Variante als erster Screening-Test für Hypolactasie in der klinischen Praxis genutzt werden kann [JÄRVELÄ, 2005].

Die Testmethode der Genotypisierung ist verglichen mit den herkömmlichen Testmethoden patientenfreundlich und kosteneffektiv. Das Ergebnis ist unmissverständlich und muss nur einmal im Leben durchgeführt werden. In der Zwischenzeit wurden mehrere Methoden für den Nachweis der Variante C/T-13910 entwickelt [VESA et al., 2000].

5.4.1 Polymerasekettenreaktion (PCR) mit Vollblut

Bei der genetischen Analyse wird die DNA des Patienten aus Vollblut isoliert. Hochspezifische Primer erlauben in der anschließend durchgeführten PCR eine klare

Aussage bezüglich des Genotyps des Patienten. Mittels PCR wird eine aktivierte Mutation in der Promoterregion vor dem Lactasegen untersucht [http://www.genericassays.com/deu/prod/PI/GA_PI_D_Laktoseintoleranz.pdf, Stand 30.1.2008].

5.4.2 Testsystem mit Speichelprobe

Noch einfacher und angenehmer für die Patienten sind Testsysteme mit Speichelproben. Der Test basiert auch hier darauf, den Polymorphismus des Lactasegens auf Chromosom 2q21 nachzuweisen. Homozygote Träger dieser Mutation leiden an Lactasemangel und sind damit prädisponiert für Lactoseintoleranz. Für den Test wird nur eine Speichelprobe des Patienten benötigt, die im Labor innerhalb von 1,5 Stunden analysiert werden kann [KEHLE und METZGER-BODDIEN, 2004].

5.5 Differentialdiagnostik

Der Lactosetoleranztest und der Hydrogen-Atemtest sind etablierte Methoden zur Erfassung einer Lactoseintoleranz, erlauben jedoch keine Aussage darüber, ob eine primäre oder sekundäre Lactoseintoleranz vorliegt. Nur mittels Gentest kann eine Aussage über ein mögliches hereditäres Ereignis getroffen werden. Ist das Ergebnis des Gentests negativ, sollte diagnostisch eine sekundäre Lactoseintoleranz ausgeschlossen werden [http://www.genericassays.com/deu/prod/PI/GA_PI_D_Laktoseintoleranz.pdf, Stand 30.1.2008]. Aufgrund der Einschränkung der Patienten mit sekundärer Lactoseintoleranz beim Konsum von Milch und Milchprodukten, ist es wichtig, dass die zugrunde liegende primäre Erkrankung erfolgreich diagnostiziert und behandelt wird. So ist eine gezielte Vermeidung von Milchprodukten möglich. Deshalb ist es wichtig, diese Patienten, von den jenen die an primärer Lactoseintoleranz leiden, zu differenzieren [BODLAJ et al., 2006].

Die folgende Abbildung zeigt mögliche diagnostische Wege bei Verdacht auf Lactoseintoleranz [http://www.genericassays.com/deu/prod/PI/GA_PI_D_Laktoseintoleranz.pdf, Stand 30.1.2008]:

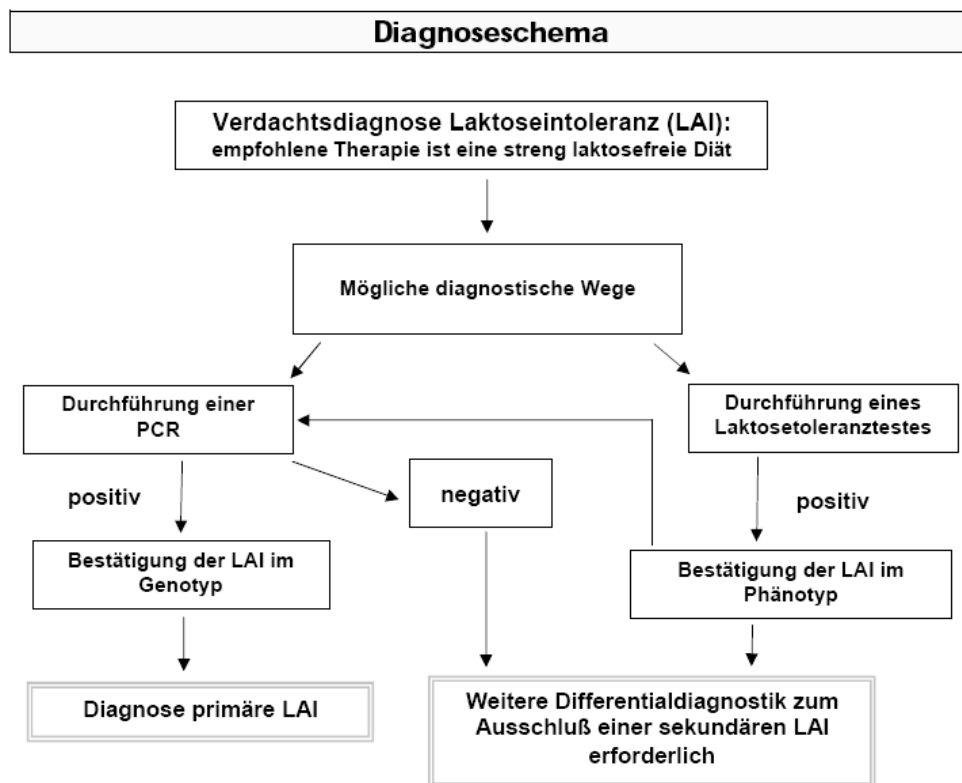


Abbildung 7: Diagnoseschema bei Verdacht auf Lactoseintoleranz

Berichten Patienten über klinische Beschwerden nach der Einnahme von Milch, obwohl sie bei durchgeführten Laktosetoleranztests normale Werte aufweisen, muss der Mangel an Lactase auch von Immunglobulin E-vermittelten Allergien gegen Milchproteine differenziert werden [RASINPERÄ et al., 2006].

5.5.1 Abgrenzung von IgE-vermittelten Allergien

Einen Unterschied stellen Symptome der Haut und respiratorische Symptome bei Kuhmilchallergien dar [RASINPERÄ et al., 2006]. Echte Milchallergien wie Kasein-, Lactalbumin- oder Lactoglobulinallergien können durch Prick-zu-Prick-Testung mit Nativmilch oder Nativmilchprodukten diagnostiziert werden [LEDOCHOWSKI et al., 2003]. Dazu wird die Pricklanzette direkt in das Lebensmittel getaucht und dann in die oberflächliche Haut gestochen. Die Testreaktion wird nach 20 Minuten mit Leertestungen verglichen. Beurteilt werden die entstehende Hautrötung und die Größe der Quaddel [CONSTIEN und REESE, 2007]. Beim Prick-zu-Prick-Test mit nativer

Kuhmilch wurde in einer Studie bei Kindern mit positiver Anamnese ein Quaddeldurchmesser von mindestens 13mm mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit mit einer positiven Reaktion bei der oralen Provokation assoziiert [VERSTEGE et al., 2005].

6 Entstehung der Lactasepersistenz

Es wird davon ausgegangen, dass die Selektion eine große Rolle in der Determination der Lactasepersistenz gespielt hat, da die Häufigkeit ihres Auftretens in den verschiedenen Ethnien enorm variiert (vgl. Kapitel 10 Prävalenz der primären adulten Lactoseintoleranz bei verschiedenen Ethnien). Diese sehr starken selektiven Mechanismen oder Faktoren müssen über Tausende von Jahren gewirkt haben, wobei sie wahrscheinlich mit dem Konsum von Milch und Milchprodukten korrelieren, da Milch die einzige natürliche Quelle der Lactose ist [SAHI, 1994 a].

6.1 Urzustand Lactasenonpersistenz

Da eine Zeitspanne von 8000 bis 10.000 Jahren für die Ausbreitung eines derartigen Merkmals sehr wenig ist, muss die Selektion in sehr hohem Maße stattgefunden haben [BURGER et al., 2007]. Anhand von mathematischen Modellen wurde versucht zu erklären, wie die neuzeitliche Genhäufigkeit der Lactasepersistenz innerhalb von 10.000 Jahren erreicht werden konnte:

Falls Menschen mit Lactasepersistenz nur ein Prozent mehr überlebende Kinder pro Generation aufweisen, als jene Personen mit Hypolactasie (das entspricht einer selektiven Kraft von 1 Prozent), würde die Häufigkeit der Lactasepersistenz innerhalb von 10.000 Jahren von 5 auf 60 Prozent ansteigen. Deshalb geht man davon aus, dass eine selektive Kraft von 3 bis 5 Prozent nötig war, um die heutige Prävalenz in Nordeuropa zu erreichen. Durch eine noch höhere selektive Kraft von 5 bis 7 Prozent wäre die heutige Prävalenz in noch kürzerer Zeit möglich [SAHI, 1994 a].

Alle Modelle gingen davon aus, dass der Urzustand der Menschheit jener der Lactasenonpersistenz war, wie es auch bei allen anderen Säugetierarten üblich ist [SWALLOW, 2003]. Dies wurde auch anhand von europäischen Knochenfunden, die aus dem Neolithikum stammten, bestätigt.

Das Vorhandensein zweier Single-Nucleotid-Polymorphismen ist bei Europäern in hohem Maß mit der Lactasepersistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz assoziiert (vgl. Kapitel 8 Single-Nucleotid-Polymorphismen, die mit der primären adulten

Lactoseintoleranz assoziiert sind). Es handelt sich dabei um den SNP C zu T auf Position -13910, sowie dem SNP G zu A auf Position -22018.

Anhand entsprechender Analysen der Single-Nucleotid-Polymorphismen bei Knochenfunden wurde gezeigt, dass Europäer im Neolithikum noch nicht über Lactasepersistenz verfügten. Die hohe Frequenz der Lactasepersistenz ist in Folge einer natürlichen Selektion in der Zeit nach dem frühen Neolithikum entstanden.

Nicht nur ein Teil der Bewohner Europas, sondern auch verschiedene nomadische Völker Afrikas wie die Tuareg oder Massai, die eine intensive Viehzucht betreiben und Milch trinken, sind Lactase persistent [LEDOCHOWSKI et al., 2003]. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Lactasepersistenz einiger afrikanischer Stämme (wie beispielsweise der Tutsi) auf andere SNPs zurückzuführen sind (vgl. 8.3 Andere Lactasepersistenz verursachende SNPs) [TISHKOFF et al., 2007], die aber dieselben Regionen upstream des Lactasegens betreffen. Es handelt sich bei der Lactasepersistenz also um eine unabhängige konvergente Evolution [GRAW, 2007].

Folgende Hypothesen versuchen den Ursprung der Lactasepersistenz zu erklären:

6.2 Gen-Kultur Co-Evolution

Die wahrscheinlichste Erklärung bietet die Gen-Kultur Co-Evolution, die versucht, den Widerspruch zwischen genetischer Bestimmung des Menschen und dessen kultureller Entwicklung zu überwinden. Die genetische Fähigkeit Milch zu verdauen wird als das klassische Beispiel dafür angesehen [HOLLOX, 2005]. Erfahrungsgemäß können positive Selektionen, die nicht allzu lange Zeit in der Menschheitsgeschichte zurückliegen, ein Fenster zu evolutionären Veränderungen offenbaren, die die jüngste Vergangenheit der menschlichen Geschichte geformt haben [BERSAGLIERI et al., 2004].

Dass eine Korrelation zwischen der geographischen Streuung der Lactasepersistenz und den Gebieten, in denen Milchwirtschaft betrieben wird, existiert, ist unübersehbar [SCRIMSHAW und MURRAY, 1988].

In diesem Zusammenhang wurden zwei Theorien vorgeschlagen:

- Die kulturhistorische Hypothese geht davon aus, dass nur wenige Menschen im Neolithikum in der Lage waren Lactose zu hydrolisieren als sie begannen Milchvieh zu domestizieren. Das Merkmal der Lactasepersistenz stieg dann jedoch rasant an [SAHI, 1994 a].
- Der Umkehrschluss dazu ist, dass das Vorhandensein der Lactasepersistenz in der Mehrheit einer Ethnie erst die Voraussetzung für das Entstehen der Milchwirtschaft war [BURGER et al., 2007].

Die in Kapitel 6.1 erwähnte Untersuchung an den neolithischen Knochenfunden stellte einen Beweis für die kulturhistorische Hypothese dar, da sie darauf hinweist, dass die Lactasepersistenz bei europäischen Milchbauern sehr selten war. Ein Großteil der Menschen konnte Lactose noch gar nicht verdauen, als die ersten domestizierten Rinder, Ziegen und Schafe vor ungefähr 8000 Jahren nach Europa kamen. Das Merkmal der Lactasepersistenz wurde von der Evolution derart bevorzugt, dass die Häufigkeit dieses Merkmals von nahezu Null auf über 70 Prozent in unseren Breiten angestiegen ist [BURGER et al., 2007].

Auch andere Hypothesen versuchen das Auftreten der Lactasepersistenz zu erklären:

6.3 Kalziumabsorptionshypothese

Bei dieser Hypothese wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Lactoseintoleranz mit der Sonnenexposition zusammenhängen könnte. Vor allem in nördlich gelegenen Ländern mit geringerer Sonneneinstrahlung besteht ein erhöhter

Bedarf, die Zufuhr an Vitamin D über die Nahrung abzudecken, da die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Cholecalciferol (Vitamin D₃) durch ultraviolette Strahlung in der Haut nur in geringem Ausmaß möglich ist [LEDOCHOWSKI et al., 2003].

Aufgrund der mit dem Konsum von Milch verbundenen verbesserten Kalziumabsorption ging man davon aus, dass Rachitis und das entsprechende Krankheitsbild im Erwachsenenalter, die Osteomalazie, starke selektive Kräfte für die Mutation waren. Jedoch wurde in einer Studie gezeigt, dass Menschen mit einem Mangel an Lactase im gleichen beziehungsweise annähernd gleichen Ausmaß fähig sind, Kalzium aus Milch zu absorbieren wie Personen, die ausreichend Lactase produzieren.

Ein weiterer Punkt, der gegen diese Theorie spricht, ist, dass Rachitis und Osteomalazie auch in jenen Teilen der Welt auftreten, in denen ausreichend Sonneneinstrahlung vorhanden ist. Außerdem zeigen osteologische Untersuchungen von archäologischen Funden in Nordeuropa, dass Rachitis und Osteomalazie im Altertum nur sehr selten auftraten.

Die Kalziumabsorptionshypothese kann somit durch historische, osteoarcheologische oder biomedizinische Beweise nicht bestätigt werden [SIMOONS, 2001].

6.4 Hypothese des selektiven Vorteils bei Epidemien

Diese Hypothese besagt, dass jene Menschen, die lactasepersistent waren, einen entscheidenden selektiven Vorteil gegenüber Lactasenonpersistenten hatten, Epidemien wie zum Beispiel Cholera zu überleben. Diese Hypothese basiert auf den Beobachtungen, dass die Absorption von Monosacchariden, wie Glucose oder Galactose die Wasserabsorption verbessert. Diese Tatsache ist bei schweren gastrointestinalen Infektionen ein klarer Überlebensvorteil.

Man geht davon aus, dass dieser selektive Vorteil eventuell die teilweise recht hohen Frequenzen der Lactasepersistenz in heißeren Klimazonen erklären könnte [COOK und AL-TORKI, 1975].

7 Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gen

Die Persistenz der Lactaseaktivität wurde lange Zeit als normal angesehen, während der Abfall des Lactaseenzyms pathologisch eingestuft wurde [BÜLLER und GRAND, 1990]. Diese Auffassung musste jedoch nach Durchführung und Ermittlung der Ergebnisse einiger Studien reevaluiert werden.

Die ersten Beweise für eine genetische Hypothese wurden in den 1970ern und 1980ern mit Hilfe von Stammbaumanalysen geliefert. Die Analyse von Stammbäumen und die Zwillingsforschung gehören zu den ältesten Methoden der Erbforschung.

7.1 Stammbaumanalysen

Bei einer der bedeutendsten Stammbaumanalyse zur Erforschung der genetischen Determination der primären adulten Lactoseintoleranz, die 1973 von SAHI et al. beziehungsweise 1974 von SAHI publiziert wurde, wurden elf finnische Probanden und deren Ehepartner, sowie 252 direkte Verwandte und 101 Ehepartner dieser Verwandten mit Hilfe eines Lactosetoleranztests untersucht. Alle untersuchten Personen waren mindestens 20 Jahre alt, das bedeutet, sie waren alle über dem Manifestationsalter, in dem normalerweise die primäre adulte Lactoseintoleranz in der finnischen Bevölkerung auftritt.

Die Familien wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- keine Manifestation der Lactoseintoleranz bei beiden Elternteilen,
- Manifestation der Lactoseintoleranz bei einem Elternteil, und
- Manifestation der Lactoseintoleranz bei beiden Elternteilen

In der Studie wurde folgendes Ergebnis deutlich:

In 9 Familien, bei denen keiner der beiden Elternteile Lactoseintoleranz aufwies, zeigten 15 von 34 Kindern Lactosemalabsorption. Nach der Korrektur für die Gesamtbeziehungsweise Einzelerhebung beliefen sich die Werte auf 29 beziehungsweise 24 Prozent. Diese waren sehr nahe am theoretisch berechneten Wert, der sich auf 25 Prozent beläuft. Bei jenen 9 Familien, die einen lactoseintoleranten Elternteil aufwiesen, zeigten 19 von 30 Kindern ebenfalls das Merkmal der Lactoseintoleranz. Die korrigierten Ergebnisse beliefen sich auf 56 beziehungsweise 48 Prozent. Der theoretisch berechnete Wert liegt hier bei 50 Prozent. In den 4 Familien in denen beide Elternteile von Lactoseintoleranz betroffen waren, zeigten 12 von 16 Kindern Lactosemalabsorption. Die 4 lactosepersistenten Kinder waren aber mit 5 Jahren (2 Kinder), sowie 9 und 14 Jahren jünger als das Manifestationsalter, zu dem die primäre adulte Lactoseintoleranz in der finnischen Bevölkerung auftritt [SAHI et al., 1973]. Nachuntersuchungen der betroffenen 4 Probanden nach einem längeren Zeitraum ergaben, dass auch sie eine primäre adulte Lactoseintoleranz entwickelten [SAHI, 1994 b].

Die Prävalenz der primären adulten Lactoseintoleranz wurde auch in den verschiedenen Verwandtschaftsgruppen der Probanden untersucht. Auch sie entsprachen dem erwarteten Ergebnis, das basierend auf der autosomal-rezessiven Singlegen-Vererbung getroffen wurde [SAHI, 1974] (vgl. Tabelle 2).

Verwandtschaftsgruppe	Anzahl der Verwandten	primäre adulte Lactoseintoleranz	
		erwartetes Ergebnis	tatsächliches Ergebnis
Eltern und Kinder	23	9,5	10
Geschwister	43	21,5	23
Verwandte zweiten Grades	42	12,2	12
Cousins	53	12,2	7
Kinder der Cousins	54	10,8	11
Enkel der Cousins	11	2	0
Ehepartner	100	17	19
gesamt	326	85,2	82

Tabelle 2: Erwartetes und tatsächliches Ergebnis von 326 Verwandten von 11 Probanden mit primärer adulter Lactoseintoleranz [SAHI, 1974].

Das Ergebnis dieser Studie deutet darauf hin, dass Erwachsene mit einer niedrigen Lactoseverdauungskapazität homozygot für ein autosomal-rezessives Allel sind, wodurch ein Abfall der Lactaseaktivität nach dem Abstillen verursacht wird. Personen mit Lactasepersistenz und einer damit verbundenen hohen Lactoseverdauungskapazität hingegen sind entweder heterozygot oder homozygot für ein autosomal-dominantes Allel am Lactasegen, wodurch ermöglicht wird, dass die Lactase auch im Erwachsenenalter persistent bleibt [SAHI et al., 1973].

Einen weiteren Beweis für eine monogenetische Determination der Lactaseaktivität liefert eine ungarische Zwillingsstudie aus dem Jahr 1984, die von METNEKI et al. publiziert wurde.

Für diese Studie wurden 102 erwachsene Zwillingspaare sowohl mit Hilfe des Hydrogen-Atemtests als auch des Lactosetoleranztests untersucht. Es gab, wie angenommen, eine lückenlose Übereinstimmung des Lactasephänotyps bei den 52 monozygoten Zwillingspaaren. Bei den dizygoten Zwillingspaaren entsprach die Verteilung des Lactasephänotyps jener der gesamten ungarischen Bevölkerung [METNEKI et al., 1984].

Diese und weitere ausführliche Bevölkerungsstudien sprechen für die genetische Determination der primären adulten Lactoseintoleranz [BÜLLER und GRAND, 1990]. Sie wird als autosomal-rezessives Merkmal vererbt. Es ist ein normaler Vorgang, dass es zu einem Absinken der LPH-Aktivität nach der Entwöhnung der Säuglinge kommt. Durch eine Mutation wurde es ermöglicht, dass heute nahezu 30 Prozent der Weltbevölkerung in der Lage sind, Lactose, und somit Milch als Hauptquelle der Lactose, zu tolerieren. Das Merkmal der Lactase-Persistenz ist dominant gegenüber dem Nonpersistenz-Merkmal, das bedeutet, dass nur ein Allel gebraucht wird, um das Nonpersistenz-Merkmal in ein Persistenz-Merkmal zu ändern [JÄRVELÄ, 2005]. Die Fähigkeit der Lactasepersistenz hat sich über eine Zeitspanne von 10.000 Jahren an mindestens drei geographischen Gebieten der Welt entwickelt, während die Mehrheit der Weltbevölkerung und nahezu alle plazentaren Säugetiere, die untersucht wurden, eine Reduktion der LPH-Aktivität im ausgewachsenen Alter aufweisen [BÜLLER und GRAND, 1990].

In den durchgeführten Familienstudien wurde insgesamt nur von 8 Probanden mit Lactasepersistenz berichtet, die Nachkommen von Eltern mit primärer adulter Lactoseintoleranz waren. In keiner Studie wurde jedoch die Möglichkeit ausgeschlossen, dass die untersuchten Väter nicht die biologischen Väter sind [SWALLOW, 2003].

7.2 Enzymaktivitätsstudien

1984 führt FLATZ eine Studie zur Lactaseaktivität durch. Dabei wird die Aktivität der Disaccharidasen Lactase, Maltase und Saccharase in Biopsieproben aus dem oberen Abschnitt des Jejunums bei 65 gesunden, erwachsenen Männern aus Deutschland bestimmt.

Das Bestreben der Studie ist es, das Ausmaß des genetischen Einflusses auf die Lactaseaktivität zu demonstrieren, der durch das Vorhandensein der zwei verschiedenen Ausprägungsformen (Allele) für Hypolactasia und Lactasepersistenz in der deutschen Bevölkerung erwartet werden kann.

	LL homozygot persistent	Ll heterozygot	ll homozygot non-persistent	insgesamt
untersuchte Probanden	22	34	9	65
Erwartetes Ergebnis	23,4	31,2	10,4	65

*Tabelle 3: Häufigkeiten der untersuchten Phänotypen und erwarteten Genotypen
[modifiziert nach FLATZ, 1984].*

Im Vergleich zu den Lactase/Saccharase-Verhältnissen, zeigen die Lactase/Maltase-Verhältnisse eine trimodiale Verteilung im Verhältnis der vermuteten Genotypen „LL“ (homozygot persistent), „Ll“ (heterozygot) und „ll“ (homozygot non-persistent) (vgl. Tabelle 3). Wobei Allel „l“ den Wechsel von hoher zu niedriger Lactaseproduktion kontrolliert (Hypolactasia), wohingegen Allel „L“ die Lactasepersistenz verursacht.

9 der untersuchten 65 Probanden waren „homozygot non-persistent“. Diese Häufigkeit entspricht mit 13,8 Prozent der durchschnittlichen Häufigkeit der Lactosemalabsorber in Deutschland [FLATZ, 1984].

7.3 Lokalisierung des ursächlichen Gens

1988 wurde von KRUSE et al. die Lokalisation des Lactase-Phlorizin-Hydrolase-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 2 determiniert.

Dazu wird die DNA von 15 verschiedenen Mensch/Nagetier-Zellhybriden mit Hilfe von Southern-Blots nach Aufschluss mit einem Restriktionsenzym analysiert (vgl. Abbildung 8).

Durch die Verwendung eines 6,0 Kilobasen großen Fragments der menschlichen LPH-cDNA kommen bei dieser Untersuchung 9 hybridisierende Banden zum Vorschein, wohingegen bei der Maus 7 cross-hybridisierende Banden, und beim Hamster 6 Banden sichtbar werden.

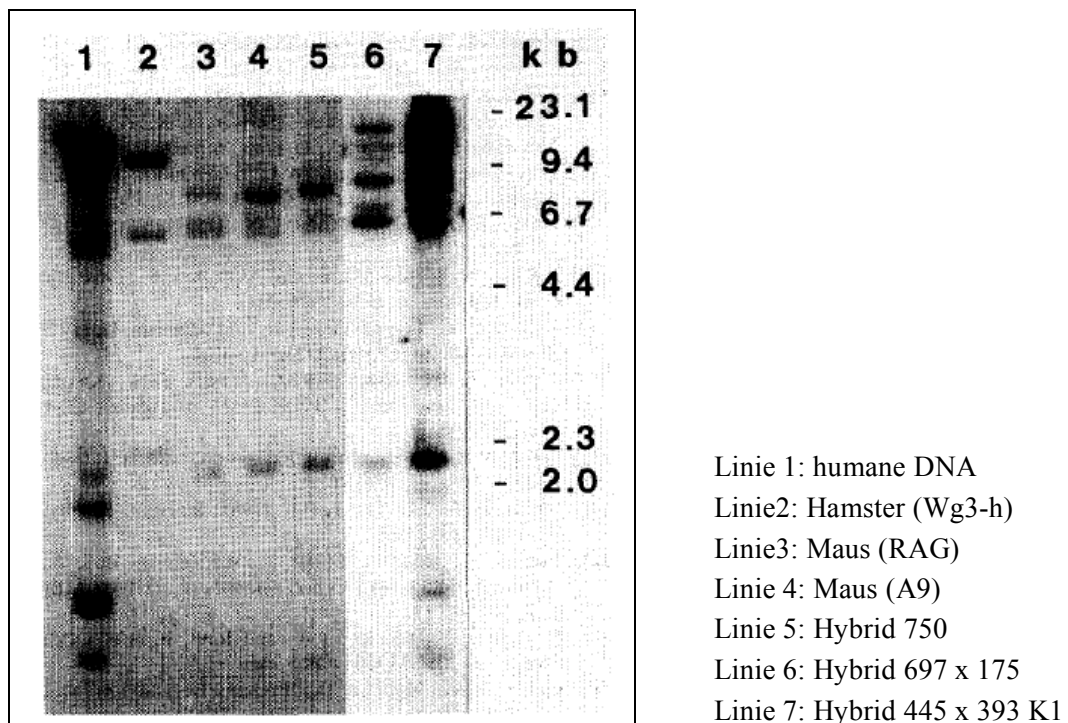


Abbildung 8: Nachweis der menschlichen LPH- Gen-Sequenzen mit Hilfe von Southern-Blot-Analysen [KRUSE et al., 1988].

Die beiden größten menschlichen DNA-Fragmente der LPH-Gensequenz mit einer Größe von durchschnittlich 18 und 14 Kilobasen sind signifikant stärker als die anderen menschlichen Fragmente, da die schwächeren menschlichen Fragmente in den Hybridzellen nicht immer eindeutig nachweisbar sind.

Die Anwesenheit beziehungsweise die Abwesenheit der LPH-Sequenz wird in

Tabelle 4 mit „+“ beziehungsweise „-“ dargestellt. Das Ergebnis in

Tabelle 4 zeigt eine hundertprozentige Übereinstimmung von Chromosom 2 und dem LPH-Gen in den Zellhybriden. Andere Chromosome hingegen zeigen mindestens eine 21-prozentige Nichtübereinstimmung. „+“ bedeutet, das Chromosom wurde bei mindestens 30 Prozent der Zellhybride nachgewiesen, „/“ bedeutet, das Chromosom wurde bei weniger als 30 Prozent der Zellhybride nachgewiesen, und „-“ bedeutet, das Chromosom wurde nicht determiniert [KRUSE et al., 1988].

Human/Nagetier Hybride	humane Chromosome																						humane Lactase
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
445 x 393 K1	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	/	-	-	-	-	+	-	/	-	+
697 x 175 K36	-	/	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	/	/	-	-	-	-	/	/	+
617 x 347 K6	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	/	+	-	-	/	/	/	/	-	/	+	-	-
422 K2	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	/	-	/	-	-	-	+	+	+	-
749	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	/	+	-	+	-	/	-	+	-	-	+	/	-
494 x 393 K6	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
790 x 175 K6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	/	-	-	-	-	-	+	-	-
750	/	-	-	/	/	-	-	-	-	-	+	-	-	+	/	-	+	-	-	/	-	/	-
PI-RAG-72	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+ ^d	-	-	+	-	-	-	+	-
GO-RAG-4	-	-	+	/	-	-	/	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-
GM 194-RAG-7	-	-	+ ^b	+	+	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	/	+	-	+	-	-
GM 194-RAG-5-5	-	-	+ ^b	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
GM-97-RAG-8-13	+ ^a	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
GM89-A9-9c-7	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	/	-	+	/	+	+	+	-
MS58-A9-26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+ ^c	+	-	-	-	-	-	-	-	-
+/+	1	2	1	2	1	2	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
-/-	8	12	5	5	6	7	7	9	9	10	6	8	8	4	5	7	10	6	10	7	5	4	
+/-	2	0	5	5	5	4	4	3	3	1	4	4	4	6	3	1	1	4	1	3	7	6	
-/+	2	0	2	1	2	1	2	3	3	2	2	3	2	1	2	2	3	3	2	3	1	2	
nicht übereinstimmend	4	0	7	6	7	5	6	6	6	3	6	7	6	7	5	3	4	7	3	6	8	8	
übereinstimmend	9	14	6	7	7	9	8	9	9	10	7	8	8	5	5	7	10	6	11	7	5	4	

Tabelle 4: Analyse der menschlichen Chromosome und des humanen LPH-Gens bei 15 Mensch-Nagetier-Zellhybriden [mod. nach KRUSE et al., 1988].

1993 wurde dieses Ergebnis von HARVEY et al. bestätigt, und die Lokalisation auf Chromosom 2q21 genauer durchgeführt. Dazu wurde die DNA von erwachsenen Menschen, ausgewachsenen Nagetieren und somatischen Zellhybriden zu Untersuchungen herangezogen.

Die Polymerasekettenreaktion zeigt bei der Analyse der menschlichen DNA eine spezifische Vervielfältigung einer Bande im Bereich von 160 Basepaaren, die jedoch nicht bei der DNA der Nagetiere auftritt (vgl. Abbildung 9). Analysen eines Standardpanels von somatischen Zellhybriden zeigten, dass dieses Ergebnis exakt mit der Präsenz auf Chromosom 2 korreliert [HARVEY et al., 1993].

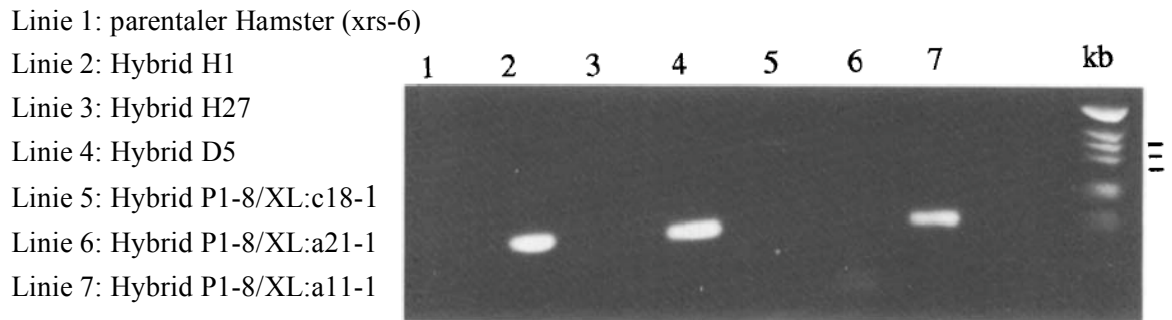


Abbildung 9: PCR-Analyse der Fragmenthybride mit einem spezifischen Vervielfältigung im Bereich 160 bp [HARVEY et al., 1993].

Die ersten Ergebnisse deuteten auf eine Lokalisierung des Gens zwischen q21 und 2q32 hin. Die Ergebnisse der in-situ-Hybridisierung werden in Abbildung 10 dargestellt. Ein Signal wurde am langen Arm der beiden Chromosom 2-Homologe festgestellt. Außerdem wurden Metaphasen in ihrer Ausdehnung untersucht und aufgezeichnet. Die Muster wurden mit der Signalposition verglichen und stimmen mit dem Chromosom 2q21 überein [HARVEY et al., 1993].

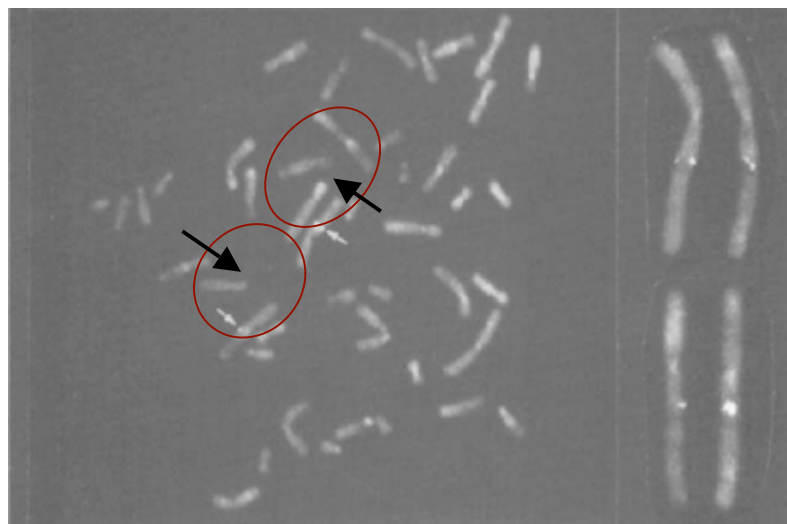


Abbildung 10: Fluoreszierende in-situ-Hybridisierung. Die Pfeile zeigen die Signale auf Chromosom 2q21 [HARVEY et al., 1993].

Bei dieser Studie [HARVAY et al., 1993] wurde auch die Kopplung des LPH-Gens mit dem Marker D2S44 nachgewiesen. Mehrere Untersuchungen [BOLL et al., 1991, Lloyd et al., 1992] kamen zum Ergebnis, dass innerhalb und um das LPH-Gen mehrere Polymorphismen existieren, deshalb konnte die Lokalisierung des LPH-Gens als informativer Marker für Kopplungsanalysen genutzt werden. Die enge Kopplung mit D2S44 bildet einen zusätzlichen informativen Marker, der genutzt werden konnte, um die Segregation des Phänotyps des Lactasepersistenz zu untersuchen [HARVAY et al., 1993].

8 Single-Nucleotid-Polymorphismen, die mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert sind

Sequenzanalysen der Kodierung sowie der Promotorregionen des LPH-Gens, die die LPH enkodiert, führten vorerst zu keiner DNA-Variation, die mit dem Merkmal der Lactasenonpersistenz korrelierte [BOLL et al., 1991]. Im Jahr 2002 gelang ENATTAH et al. ein entscheidender Durchbruch bei der Bestimmung von DNA-Varianten, die mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert sind [ENATTAH et al., 2002].

8.1 Bestimmung von DNA-Varianten, die mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert sind

Um die zugrunde liegenden DNA-Varianten zu identifizieren, die mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert sind, wurden 7 polymorphe Mikrosatellitenmarker, die das LPH-Gen umgeben, bei 9 finnischen lactoseintoleranten Familien analysiert (vgl. Abbildung 11). Insgesamt nahmen 93 Personen an dieser Studie teil. Zur Analyse wurden Kopplung (Linkage), Kopplungsungleichgewicht (Linkage Disequilibrium) und Haplotypanalysen herangezogen. Ein Großteil der teilnehmenden Familienmitglieder wurde mit Hilfe eines Lactosetoleranztest (vgl. 5.1 Lactosetoleranztest) untersucht, um den Phänotyp für die Kopplungsanalysen zu definieren und den Haplotyp herzuleiten, der mit der primären adulten Lactoseintoleranz assoziiert ist.

Die ausgefüllten Symbole in Abbildung 11 zeigen biochemisch verifizierte Probanden mit Lactasenonpersistenz. Mit einem Stern markierte Symbole weisen darauf hin, dass keine Probe zur Verfügung stand. Fragezeichen zeigen einen unbekannten Erkrankungsstatus an, und Pfeile weisen auf Probanden hin, deren DNA für die Sequenzierung genutzt wurde:

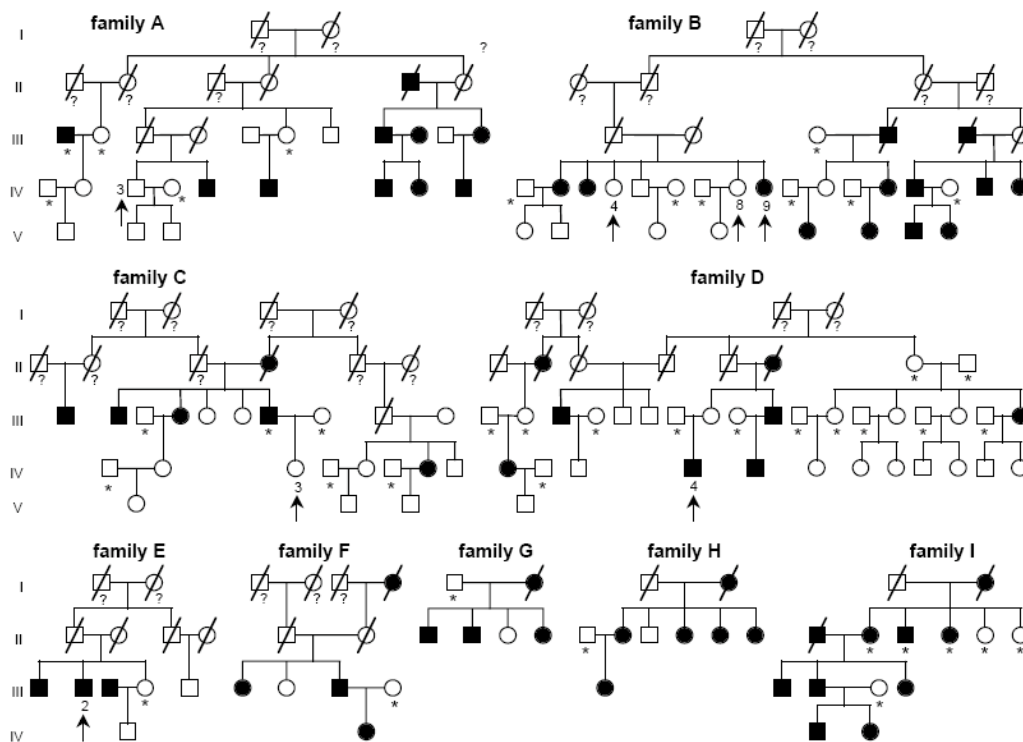


Abbildung 11: Finnische Familien mit primärer adulter Lactoseintoleranz
[ENATTAH et al., 2002].

Analysen der Mikrosatellitenmarker die das Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gen umgeben, resultierten in positiven LOD (logarithm of the odds)-Scores, was darauf hindeutet, dass diese Region die verursachende Mutation enthält.

Unter der Verwendung von Kopplungsungleichgewichten und Haplotypanalysen der Mikrosatellitenmarker zeigte sich, dass die wahrscheinlichste Region für die Mutation außerhalb des Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gens zwischen den Markern D2S3013 und D2S3014 liegt. In Tabelle 5 wird die Anreicherung des Gründer-Haplotyp (6-4-3-5-2-5-6) der Lactasepersistenz in finnischen Familien dargestellt. Dieser Haplotyp war in 20 von 33 Lactasepersistenz-Chromosomen (61 Prozent) vorhanden, und in 3 von 54 Lactasenonpersistenz-Chromosomen (6 Prozent) nicht vorhanden [ENATTAH et al., 2002].

Marker	Haplotyp								
D2S3011	6	6	6	6	6	6	6	6	6
D2S3012	4	4	4	4	4	4	4	4	4
D2S3013	3	2	2	2	1	1	4	4	4
D2S3015	5	5	5	5	5	5	5	5	5
D2S3014	2	2	2	4	2	2	2	2	2
D2S3016	5	5	5	5	5	5	5	5	5
D2S3017	6	6	5	6	6	3	6	5	3
Lactase persistent Alleel	20	4	1	2	2	1	1	1	1
Lactase non-persistent Alleel	3	2	0	0	0	0	2	0	2

Tabelle 5: Anreicherung des Gründer-Haplotyps der Lactasepersistenz in finnischen Familien [mod. nach ENATTAH et al., 2002].

Zwischen den beiden Markern D2S3013 und D2S3014 liegt ein Abstand mit einer Ausdehnung von 47 Kilobasen. Diese Region am Lactase-Phlorizin-Hydrolase-Gen wurde bei 7 Familienmitgliedern (4 mit Lactasepersistenz und 3 mit Lactasenonpersistenz) analysiert. Die Region enthält nur ein bekanntes Gen, das Minichromosome-Maintenance-Gen 6 (MCM6), das 36 Kilobasen der 47 Kilobasen in Anspruch nimmt.

Das MCM6-Gen ist Mitglied einer Genfamilie (MCM2 bis MCM7), die für die Initiierung der DNA-Replikation benötigt wird. Damit wird sichergestellt, dass dies nur einmal während des Ablaufes des Zellzyklus stattfindet.

Diese Analyse führte zur Identifikation von 52 DNA-Varianten: 43 Single-Nucleotid-Polymorphismen und 9 Deletion/Insertion-Polymorphismen. 2 davon zeigen eine statistisch signifikante Assoziierung mit dem Merkmal der Lactasepersistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz:

Ein Cytosin (C) zu Thymidin (T) Single-Nucleotid-Polymorphismus angesiedelt auf Basenpaar -13910, sowie ein Guanin (G) zu Adenin (A) Single-Nucleotid-Polymorphismus angesiedelt auf Basenpaar -22018 vor dem Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gen. Diese SNPs sind 8 Kilobasen voneinander entfernt [ENATTAH et al., 2002].

In Abbildung 12 ist der Genlocus der Lactosepersistenz am Chromosom 2q21 mit den beiden SNPs C/T-13910 und G/A-22018 mit Exonstruktur des MCM6-Locus dargestellt. D2S3011, D2S3012, D2S3013, D2S3015, D2S301, D2S3016 und D2S3017 sind genomische Marker zur Auffindung der aktiven Mutation. MCM6 und DARS sind benachbarte Genorte [OBERMAYER-PIETSCH, 2004]

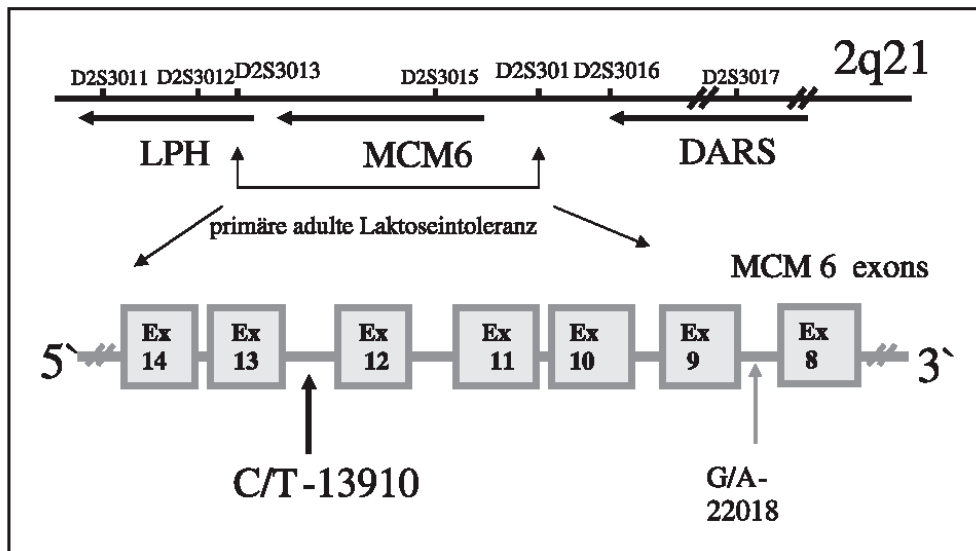


Abbildung 12: Genlocus der Lactosepersistenz am Chromosom 2q21
[OBERMAYER-PIETSCH, 2004].

8.2 SNPs C/T-13910 und G/A-22018

Alle 93 teilnehmenden Familienmitglieder der bereits in Abschnitt 8.1 erwähnten Studie von ENATTAH et al. mit primärer adulter Laktoseintoleranz waren homozygot sowohl im Hinblick auf C/T-13910 als auch G/A-22018.

Die C/T-13910-Variante ist 13910 Basenpaare vom 5'-Ende des Initiierungscodons am LPH-Gen, auf Intron 13 des MCM6 lokalisiert. Der zweite SNP ist 8 Kilobasen davon entfernt. Die G/A-22018-Variante ist 22018 Basenpaare vor dem ersten ATG-Codon des Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gens im Intron 9 des MCM6 lokalisiert. Die beiden

Polymorphismen liegen also in nicht-kodierenden Regionen des MCM6-Gens [ENATTAH et al., 2002].

Genotyp	C/T-13910			G/A-22018			gesamt
	CC	CT	TT	GG	GA	AA	
Lactasenonpersistenz	45	0	0	45	0	0	45
Lactasepersistenz	0	32	13	0	32	13	45

Tabelle 6: Verteilung der Genotypen bei biochemisch verifizierter Lactase Persistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz in einer Studie mit finnischen Familien [modifiziert nach ENATTAH et al., 2002].

Im Zuge einer Fall-Kontroll-Studie [ENATTAH et al., 2002] wurden die Varianten C/T-13910 und G/A-22018 zusätzlich bei finnischen DNA-Proben, die aus insgesamt 196 intestinalen Biopsieproben isoliert wurden, bestimmt. Bei diesen Proben wurde zuvor biochemisch die LPH-Aktivität bestimmt.

Alle 59 Proben, die primäre adulte Lactoseintoleranz aufwiesen, waren homozygot im Hinblick auf das C-Allel der C/T-13910-Variante, 6 waren heterozygot im Hinblick auf die G/A-22018-Variante und die verbleibenden 53 waren homozygot im Hinblick auf das G-Allel.

Von den 137 Fällen mit Lactasepersistenz, war keine Probe homozygot im Hinblick auf das C-Allel bei C/T-13910 beziehungsweise G-Allel bei G/A-22018.

74 untersuchte Proben waren homozygot im Hinblick auf die Allele T und A, und 63 Proben waren heterozygot an beiden Positionen (vgl. Tabelle 7) [ENATTAH et al., 2002].

Genotyp	C/T-13910			G/A-22018			gesamt
	CC	CT	TT	GG	GA	AA	
Lactasenonpersistenz	59	0	0	53	6	0	59
Lactase Persistenz	0	63	74	0	63	74	137

Tabelle 7: Verteilung der Genotypen bei biochemisch verifizierter Lactase-Persistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz in einer Fall-Kontroll-Studie mit finnischen Probanden [modifiziert nach ENATTAH et al., 2002].

Weiters wurden 40 Proben von Personen untersucht, die nicht aus Finnland stammten. Bei allen wurde zuvor biochemisch LPH-Mangel nachgewiesen. 23 Teilnehmer stammten aus Südkorea, 9 aus Italien und 8 aus Deutschland. Alle 40 Proben waren homozygot (C/C) im Hinblick auf C/T-13910. Eine italienische Probe war heterozygot (G/A) im Hinblick auf G/A-22018, wohingegen die restlichen 39 Proben an dieser Position homozygot (G/G) waren (vgl. Tabelle 8) [ENATTAH et al., 2002].

Genotyp	C/T-13910			G/A-22018			gesamt
	CC	CT	TT	GG	GA	AA	
Lactasenonpersistenz	40	0	0	39	1	0	40
Lactasepersistenz	0	5	0	0	5	0	0

Tabelle 8: Verteilung der Genotypen bei biochemisch verifizierter Lactase Persistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz nicht-finnischen Probanden [modifiziert nach ENATTAH et al., 2002].

Wie in Abschnitt 8.1 bereits erwähnt, sind die DNA-Varianten C/T-13910 und G/A-22018 in den Introns 13 beziehungsweise 9 des MCM6 lokalisiert. Zuvor wurde noch keine Assoziation zwischen dem MCM6-Gen und Erkrankungen, die bei Menschen auftreten, beschrieben. Es ist aber bekannt, dass das MCM6-Gen im Gegensatz zur Lactase-Phlorizin-Hydrolase in seiner Gewebesdistribution nicht eingeschränkt ist. Außerdem gibt es keine Korrelation zwischen dem MCM6-Gen und den LPH-Transkripten [JÄRVELÄ, 2005].

Basierend auf denen von ENATTAH et al. durchgeführten Studien schienen folgende zwei SNPs mit dem adulten Typ der Hypolactasia gekoppelt zu sein: Der G zu A Polymorphismus an der Position -22018 Basenpaare, und C zu T Polymorphismus an der Stelle -13910 Basenpaare [ENATTAH et al., 2002].

8.2.1 Genotyp-Variante G/A-22018

Bereits ENATTAH et al. zeigten, dass die G/A-22018-Variante nicht hundertprozentig mit dem adulten Typ der Hypolactasia assoziiert werden kann.

In der finnischen Fall-Kontroll-Studie waren 6 von 59 Proben, also etwas mehr als 10 Prozent der Teilnehmer, heterozygot (G/A) für die G/A-22018-Variante, jedoch wiesen die verbleibenden 53 Probanden ein homozygotes G-Allel auf [ENATTAH et al., 2002], was zur Annahme führt, dass die G/A-22018-Variante nur auf Grund der Nachbarschaft in einem Kopplungsungleichgewicht zur Variante C/T-13910 steht [JÄRVELÄ, 2005].

Diese Hypothese wurde auch anhand der Analysen von 329 intestinalen Biopsieproben von Kindern und Jugendlichen aus Afrika, Finnland und anderen europäischen Ländern im Alter von 0,1 bis 20 Jahren bestätigt [RASINPERÄ et al., 2004].

2 Kinder waren zwar homozygot für die C/C-13910-Variante, gleichzeitig wiesen sie die Variante G/A-22018 auf. Das eine Kind war 10 Jahre alt und zeigte mit der heterozygoten G/A-22018-Variante eine niedere Lactaseaktivität von 5 Units/g Protein. Das andere Kind im Alter von 5 Jahren, wies hingegen eine hohe Lactaseaktivität auf, was zur Hypothese führte, dass der C zu T Polymorphismus die einzige Variante ist, die zum Absinken der Lactaseenzymaktivität führt [RASINPERÄ et al., 2004].

8.2.2 Genotyp-Variante C/T-13910

Die C/T-13910-Variante steht sowohl bei finnischen als auch bei nicht-finnischen europäischen Probanden im direkten Zusammenhang mit dem Merkmal der Lactasenonpersistenz [ENATTAH et al., 2002]. Die Assoziation der C/T-13910-Variante wurde einerseits mit biochemisch-verifizierter Bestimmung der Disaccharidaseaktivität, sowie andererseits der Bestimmung des Lactase/Saccharase-Verhältnisses bei insgesamt über 600 Biopsieproben bestätigt.

In Abbildung 13 wird das Lactase/Saccharase-Verhältnis (L/S ratio) bei erwachsenen Probanden mit C/C-13910-Genotyp (Hypolactasia), C/T-13910-Genotyp (Persistent heterozygot) und T/T-13910-Genotyp (Persistent homozygot) graphisch dargestellt [KUOKKANEN et al., 2003].

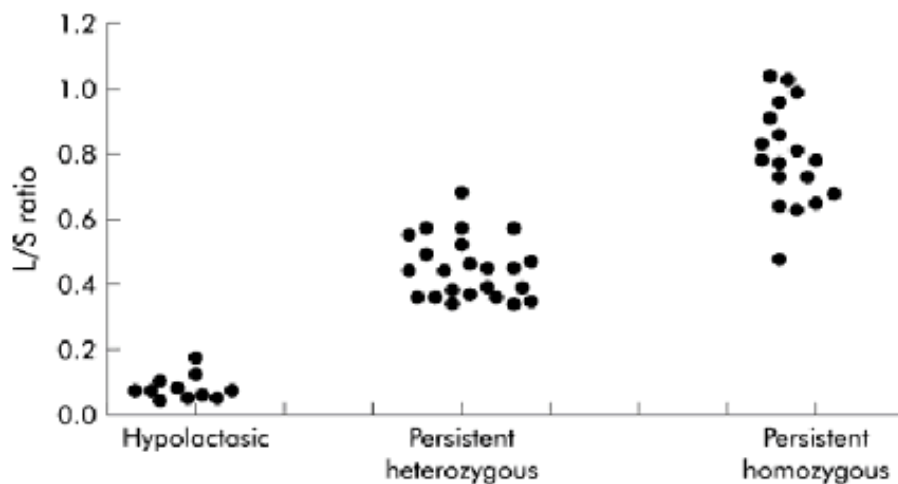


Abbildung 13: Lactase/Saccharase-Verhältnis (L/S ratio) bei erwachsenen Probanden C/C-13910-, C/T-13910- und T/T-13910-Genotyp [KUOKKANEN et al., 2003].

Der Genotyp C/C-13910 war in den Untersuchungen von ENATTAH et al., KUOKKANEN et al., und RASINPERÄ immer mit niedriger Lactaseaktivität assoziiert und die Varianten C/T-13910 sowie T/T-13910 mit Lactasepersistenz [ENATTAH et al., 2002, KUOKKANEN et al., 2003, RASINPERÄ et al., 2004]. Die Genotyp-Variante T/T-13910 ist insgesamt mit rund 86 bis 98 Prozent mit dem Merkmal der Lactasepersistenz in europäischen Ländern assoziiert [TISHKOFF et al., 2007].

Kurze Übersicht der Genotypvarianten [LEDOCHOWSKI et al., 2003]:

- T/T-13910: keine genetische Lactoseintoleranz
- C/T-13910: Hinweis auf genetische Lactoseintoleranz
- C/C-13910: Genetische Anlage für Lactoseintoleranz

Die spezifische Aktivität der LPH wird in Units pro Gramm Protein (U/g Protein) ausgedrückt. Bei finnischen Probanden im Alter zwischen 8 und 20 Jahren lagen die höchsten Lactaseaktivitätslevel bei der Genotypvariante C/C-13910 bei 6,5 U/g Protein, bei der C/T-Variante bei 29,9 U/g Protein und die T/T-Variante 50 U/g Protein und zeigt somit eine trimodale Verteilung der Lactaseaktivität [JÄRVELÄ, 2005].

Es gibt Anzeichen, dass die C/T-13910-Variante eine funktionale Rolle in der Expression des Lactase-Phlorizin-Hydrolase-Gens spielt. Probanden mit dem persistenten T/T-13910-Allel zeigen in der intestinalen Mucosa höhere mRNA-Levels von Lactase-Phlorizin-Hydrolase im Vergleich zu Probanden mit nonpersistentem C/C-13910-Allel. Dies führt zur Annahme, dass die Regulation des Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gens transkriptionell geregelt wird (vgl. Kapitel 9) [KUOKKANEN et al., 2003].

8.3 Andere Lactasepersistenz verursachende SNPs

Auch bei bestimmten Volksstämmen in Afrika, die in ihrer Entwicklungsgeschichte begonnen haben, Milchwirtschaft zu betreiben, ist es zum Auftreten von Lactasepersistenz gekommen. Es ist also nahe liegend, dass auch bei diesen Volksstämmen dieselbe Mutation aufgetreten ist, wie in der europäischen Bevölkerung und zwar die Genotyp-Variante C/T-13910, die im Jahr 2002 als Auslöser für Lactase Persistenz der europäischen Bevölkerung postuliert wurde [ENATTAH et al., 2002]. Dies konnte jedoch bei Personen, die aus afrikanischen Gegenden südlich der Sahara stammen, nicht bestätigt werden:

In der Studie von MULCARE et al. wurde gezeigt, dass die T/T-13910-Variante vor dem Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gen in Subsahara-Afrika nicht so stark verbreitet ist, um das verursachende Allel der Lactasepersistenz in der afrikanischen Bevölkerung zu sein. Die T/T-13910-Variante konnte zwar bei einigen Probanden der urbanen Volksgruppen Fulani und Hausa, die in Kamerun ansässig sind, nachgewiesen werden, jedoch war diese Variante in keiner Probe von Probanden nachweisbar, die von Völkern aus Gegenden südlich der Sahara stammen [MULCARE et al., 2004].

Dies führte zur Vermutung, dass mehr als ein verursachendes Allel für das Auftreten der Lactasepersistenz in Teilen von Afrika verantwortlich ist.

In der Kohortenstudie von INGRAM et al. wurden sudanesishe Probanden mit Lactasepersistenz und Lactasenonpersistenz untersucht. Von 94 Personen waren 45 lactosetolerant, aber nur eine Person trug das T-Allel auf Position -13910. Dies ist ein Hinweis darauf, dass diese Variante nicht verantwortlich für die Lactasepersistenz dieser Bevölkerungsgruppe ist.

Diese Untersuchungsergebnisse wurden auch durch einen Genotyp/Phänotyp-Häufigkeitsvergleich bei viehhaltenden Völkern mit ostafrikanischem beziehungsweise mittelostafrikanischem Ursprung unterstützt. Resequenzierungen ließen folgende drei neue SNPs in naher Umgebung von Allel T-13910 erkennen:

- ein T zu G Polymorphismus auf Position -13915,
- ein T zu C Polymorphismus auf Position -13913, sowie
- ein C zu G Polymorphismus auf Position -13910.

Der häufigste Single-Nucleotid-Polymorphismus war T/G-13915, der mit der Lactosetoleranz in der Kohortenstudie assoziiert ist, und den Nachweis eines cis-acting Effekts erbringt.

Das T/G-13915-Allel war in den untersuchten Bevölkerungen von Ost- und Mittelostafrika zu einem angemessenen Anteil verbreitet. Am stärksten trat es bei Beduinen aus Saudi Arabien und Milch trinkenden Viehhaltern auf, obwohl die

Häufigkeit in den meisten Fällen niedriger ist, als bei der T/T-13910-Variante (vgl. Tabelle 9) [INGRAM et al., 2007].

Genotyp	Phänotyp		
	Nonpersistent	Persistent	gesamt
G/G-13915	1	1	2
T/G-13915	4	15	19
T/T-13915	39	23	62
			83

Tabelle 9: Verteilung der -13915-Genotypen bei Lactasepersistenten und Lactasenonpersistenten [INGRAM et al., 2007]

In der Studie von TISHKOFF et al. an der 470 Testpersonen aus Tansania, Kenia und dem Sudan teilnahmen, wurden neben der Variante T zu G auf Position -13915 zwei weitere SNPs identifiziert, die mit Lactasepersistenz assoziiert sind:

- ein G zu C Polymorphismus auf Position -14010, und
- ein C zu G Polymorphismus auf Position -13907.

Alle diese Single-Nucleotid-Polymorphismen sind mit dem Merkmal der Lactasepersistenz assoziiert. Diese SNPs treten unabhängig vom europäischen T-13910-Allel auf und verstärken in-vitro die Transkription vom LPH-Gen.

Es wurde gezeigt, dass sich diese, bei Probanden aus Kenia und Tansania häufig vorkommenden Varianten, ausgehend von der selektiven Kraft des Milchkonsums in den letzten 7000 Jahren in Ostafrika sehr stark verbreitet haben [TISHKOFF et al., 2007].

In Abbildung 15 werden die Häufigkeiten Phänotypen in Kenia, Sudan und Tansania in Tortendiagrammen dargestellt. (LP = Lactasepersistenz; LIP = intermediäre LP; LNP = Lactasenonpersistenz)

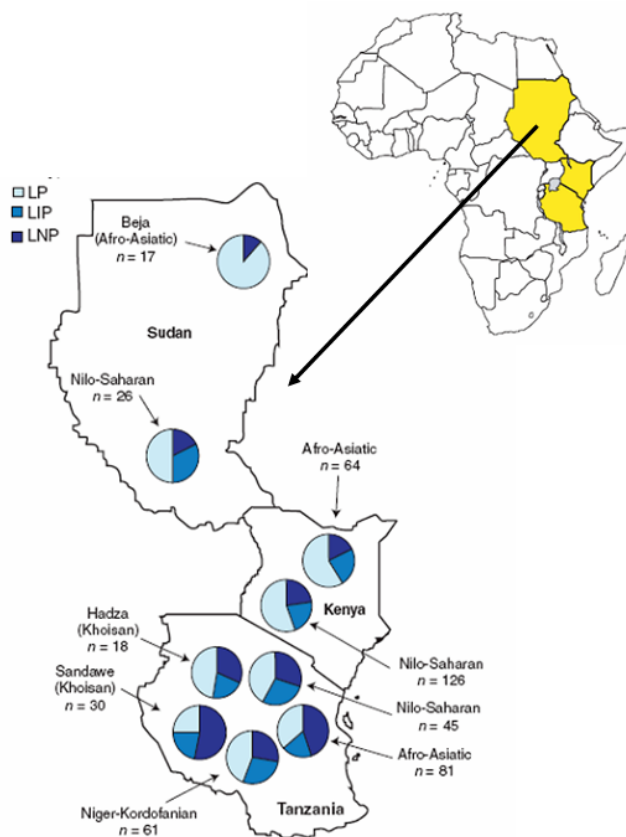


Abbildung 14: Die Torten-diagramme zeigen die Häufigkeit der Phänotypen in Kenia, Sudan und Tansania [mod. nach TISHKOFF et al., 2007]

Die Genotyphäufigkeiten für G/C-14010, T/G-13915 und C/G-13907 werden in Abbildung 15 dargestellt.

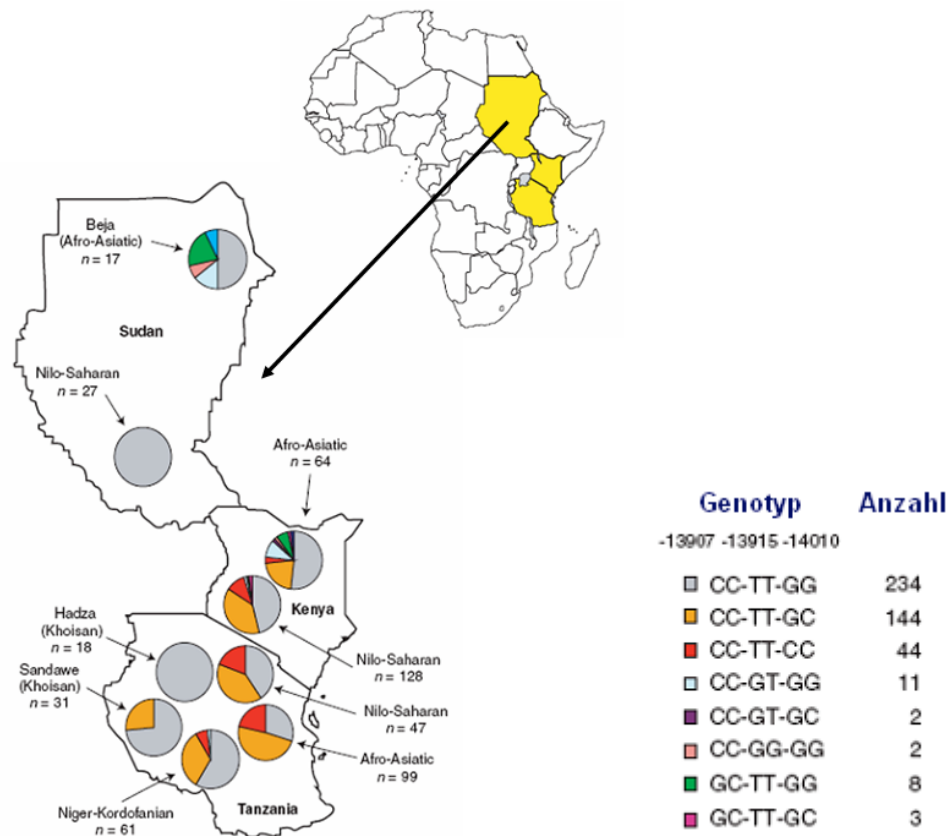


Abbildung 15: Genotyp-häufigkeiten von G/C-14010, T/G-13915 und C/G-13907
[mod. nach TISHKOFF et al., 2007]

Das C-14010-Allel kommt zu 39 Prozent bei der nilosaharischen Bevölkerung von Tansania, zu 32 Prozent bei der nilosaharischen Bevölkerung von Kenia, sowie bei 46 Prozent der afroasiatischen Bevölkerung von Tansania vor. Die Häufigkeit ist aber sowohl beim Stamm der Sandawe als auch bei afroasiatischen Kenianern niedriger, und liegt bei 18 Prozent. Ein völliges Fehlen des C-14010-Allels tritt bei nilosaharischen Sudanesen und dem Volk der Hadza auf.

Die Häufigkeiten der Allele C-13907 und G-13915 liegen bei Werten unter 5 Prozent. Nur beim Stamm der afroasiatischen Beja liegt die Häufigkeit bei 21 beziehungsweise 12 Prozent, und bei afroasiatischen Stämmen aus Kenia liegen die Häufigkeiten bei 5 beziehungsweise 9 Prozent.

TISHKOFF et al. untersuchte auch die Häufigkeit der beiden SNPs, die in Europa mit der Lactasepersistenz assoziiert sind. Das T-13910-Allel war in keiner der untersuchten afrikanischen Stämme anwesend, das A-22018-Allel wurde bei einer Person aus Tansania gefunden [TISHKOFF et al., 2007].

Auch bei lactosetoleranten Personen in China ist die T/T-13910-Variante nicht der Auslöser für die Persistenz der Lactase. Dies wird in einer Studie mit 5 verschiedenen nordchinesischen Populationen, die Lactasepersistenz aufweisen bestätigt. Auch hier war die Häufigkeit der T/T-13910-Variante sehr niedrig und entsprach nicht dem Phänotyp der Lactasepersistenz. Auch in dieser Bevölkerungsgruppe kann das T/T-13910-Allel nicht herangezogen werden, um Lactasepersistenz zu prognostizieren. Es wird davon ausgegangen, dass auch hier ein anderer Mechanismus zur Entstehung der Lactasepersistenz beiträgt [SUN et al., 2007].

Durch diese Studien wird die Komplexität der Polymorphismen, die den Phänotyp der Lactasepersistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz hervorrufen, aufgezeigt. Der C/T-13910-Diagnostest für Lactasepersistenz ist damit, zumindest für Personen mit nicht-europäischem Ursprung, nur limitiert möglich [INGRAM et al., 2007].

9 Regulation der LPH-Expression

Die Regulation der LPH-Expression wurde in letzten 20 Jahren sowohl bei Menschen als auch bei Tieren umfassend untersucht [SWALLOW, 2003].

Ein erster Hinweis, dass die Expressionsregulierung über qualitative Mechanismen gesteuert wird, wurde durch die Feststellung erbracht, dass sich die Struktur der Lactase-Phlorizin-Hydrolase bei Personen mit Lactasenonpersistenz nicht vom Enzym der Personen mit Lactasepersistenz unterscheidet [POTTER et al., 1985].

Der molekulare Regulationsmechanismus der primären adulten Lactoseintoleranz ist noch nicht vollständig aufgeklärt [ENATTHA, 2005], wobei man heute generell der Ansicht ist, dass mehrere Ebenen bei der Regulation des Lactasegens eine Rolle spielen [RASINSPERÄ, 2006]:

- Auf der organischen Ebene während der gewebspezifischen und differentialen Expression entlang der longitudinalen Achse des Dünndarms (vgl. Abschnitt 2.3).
- Auf der zellulären Ebene während der Enterozytendifferenzierung (vgl. Abschnitt 9.1), sowie
- während der Entwicklung auf transkriptionaler und posttranskriptionaler Ebene (vgl. Abschnitt 9.2 beziehungsweise 9.3).

9.1 Regulation auf zellulärer Ebene

Die Lactaseexpression im distalen Teil des Dünndarms ist nach der Entwöhnung der Säuger sowohl bei Ratten als auch bei Hasen unregelmäßig. Bei Menschen mit primärer adulter Lactoseintoleranz wurde dieses Phänomen einerseits auf Enzymebene, andererseits auf mRNA-Ebene untersucht. Das Ergebnis zeigt ein völliges Abschalten der Lactaseexpression bei einem Großteil der Enterozyten anstelle einer generellen Herunterregulierung der Lactaseexpression in allen Enterozyten. Darüber hinaus zeigte sich, dass Lactase-mRNA nur im Zytoplasma unterhalb der apicalen Membran der

Enterozyten lokalisiert ist. Der Grund dieser begrenzten Lokalisierung ist noch nicht bekannt [RASINPERÄ, 2006].

9.2 Regulation auf transkriptionaler und posttranskriptionaler Ebene

Der entwicklungsbedingte Abfall der Lactaseaktivität scheint sowohl bei Menschen, als auch bei Ratten, Schweinen und Schafen hauptsächlich über eine transkriptionale Ebene geregelt zu werden. Sowohl bei Menschen als auch bei Ratten wird aber auch eine Regulation über posttranskriptionale Ebene in Betracht gezogen [RASINPERÄ, 2006].

Um den Unterschied zu klären, warum bei einem Großteil der Menschen in unseren Breiten die Lactaseaktivität erhalten bleibt, während sie sowohl bei der Mehrzahl der Personen anderer Ethnien als auch bei Säugetieren absinkt, wurden von ROSSI et al. folgende Parameter untersucht, die mit dem Absinken der Lactase in Zusammenhang stehen:

Die Aktivität der Lactase, die Lactase-mRNA-Levels und die Biosynthese der Lactase in-vitro wurden in Biopsieproben von gesunden weißen Erwachsenen bestimmt. 10 Probanden zeigten Lactasepersistenz, und 34 Personen wiesen Lactasenonpersistenz auf. Die Biosynthese der ProLPH korrelierte sehr gut mit dem Level der Lactase-mRNA, was auf eine transkriptionale Kontrolle hinweist. Jedoch korrelierte die ProLPH weniger gut mit der Lactaseaktivität im Steady-State.

Die Auswertung der Lactase-mRNA-Levels und des Verhältnisses zwischen der Lactaseaktivität und der Lactase-mRNA führt zu folgendem Ergebnis: Sowohl bei Probanden mit Lactasepersistenz als auch bei Probanden mit Lactasenonpersistenz zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung der Lactase-mRNA-Levels, der Lactasesynthese und auch der Enzymaktivität.

Durch diese Studie von ROSSI et al. konnte gezeigt werden, dass sowohl transkriptionale als auch posttranskriptionale Faktoren das Absinken der intestinalen Lactase verursachen [ROSSI et al., 1997].

Frühere Untersuchungen kamen aber zum Ergebnis, dass der primäre Mechanismus der entwicklungsbedingten Herunterregulierung der Lactase-Phlorizin-Hydrolase transkriptional geregelt ist [MONTGOMERY et al., 1991, ESCHER et al., 1992]:

In einer Humanstudie wurde mittels Biopsien gezeigt, dass eine hohe Lactase-mRNA-Expression gleichzeitig mit einer hohen spezifischen Lactaseaktivität im Dünndarm einhergeht, was eine Regulierung auf Transkriptionsebene vermuten lässt [MONTGOMERY et al. 1991].

In einer weiteren Studie [ESCHER et al., 1992] wurden intestinale Biopsieproben von Probanden mit orientalischer, schwarzer und weißer Herkunft analysiert. Bei diesen Proben wurde sowohl eine Untersuchung auf lactase- und saccharasespezifische Aktivitäten, als auch eine Untersuchung auf das Saccharase/Lactase-Verhältnis durchgeführt, da ein hohes Verhältnis ein Hinweis auf einen Mangel an Lactase ist. Diese Untersuchungsergebnisse wurden mit dem Lactase Steady-State der mRNA-Level verglichen.

Alle orientalischen Patienten wiesen ein hohes Saccharase/Lactase-Verhältnis auf, was auf Lactasemangel hinweist. Bei diesen Probanden wurde auch keine nachweisbare Lactase-mRNA gefunden. Die 4 schwarzen Probanden zeigten ähnliche Muster. Jedoch wurde bei 2 Personen mit einem niedrigen Saccharase/Lactase-Verhältnis Lactase-mRNA gefunden. Die Gruppe der weißen Probanden stellt die ganze Spannweite der Forschungsergebnisse dar: Von hohen Saccharase/Lactase-Verhältnissen und keiner nachweisbaren mRNA bis hin zu niedrigen Saccharase/Lactase-Verhältnissen und einem beträchtlichem Niveau an Lactase-mRNA.

Ein erhöhter Level an Lactase-mRNA stand immer mit einer erhöhten LPH-Enzymaktivität in Zusammenhang. Deshalb ist man davon ausgegangen, dass die verschiedenen Levels der LPH-Enzymaktivität der unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen durch das Level der Gentranskription reguliert werden können [ESCHER et al., 1992].

In einer Untersuchung von ROSSI konnten aber deutlichere Unterschiede in den mRNA-Levels gezeigt werden. So wurde ein relativ hohes Niveau an mRNA bei einer Untersuchung von lactasenonpersistenten Probanden in Neapel gefunden [ROSSI, 1997].

Für diese Nichtübereinstimmung könnten aber genetische, umwelt- oder ernährungsbedingte Unterschiede der mRNA-Levels verantwortlich sein. Trotzdem ist man heute aufgrund von aktuellen Studien generell der Ansicht, dass Menschen mit Lactasenonpersistenz ein niedriges Niveau an mRNA aufweisen [SWALLOW, 2003].

Dies wurde auch in einer Studie von KUOKKANEN aus dem Jahr 2003 bestätigt. Es wird gezeigt, dass die Lactasepersistenz mit den Allel-Genotypen T-13910 und A-22018 mit erhöhten Mengen an Lactase-mRNA im Zusammenhang stehen, im Gegensatz zu den Lactasenonpersistenz Allel-Genotypen C-13910 und G-22018.

Die Expression der Lactase-mRNA ist in der intestinalen Mucosa bei Personen mit T-13910 und A-22018-Allelen um vielfaches höher als bei Personen mit C-13910 und G-22018-Allelen. Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die beiden Single-Nucleotid-Polymorphismen C zu T an der Position -13910 und G zu A an der Position -22018 mit dem adulten Typ der Hypolactasia in Zusammenhang gebracht werden und mit einer transkriptionaler Regulation des LPH-Gens assoziiert werden können.

In dieser Studie wird auch gezeigt, dass das Vorhandensein der Allele T-13910 und A-22018 zusätzlich zu einem signifikanten Anstieg des Saccharase/Lactase-Verhältnisses führt. Das wiederum ist ein Hinweis auf einen Mangel an Lactase. Die Quantifizierung der relativen mRNA-Levels zeigt einen klaren Unterschied zwischen Patienten mit Hypolactasia und Personen mit Lactasepersistenz:

Probanden mit dem C/C-13910 und G/G-22018 Phänotyp exprimieren beide Allele gleich gut, wohingegen Probanden, die heterozygot für den Genotyp C/T-13910 und G/A-22018 sind, eine 11,5-fach höhere Expression des persistenten Allels, das gleichzeitig für die Herunterregulierung des nonpersistenten Alleles verantwortlich ist, zeigen. Die Patienten mit dem homozygoten Persistenzgenotyp T/T-13910 und A/A-22018 exprimieren beide Allele gleich.

Diese Untersuchungsergebnisse lieferten den ersten Beweis, dass die Single-Nucleotid-Polymorphismen C zu T -13910 und G zu A-22018 dazu tendieren, gemeinsam vererbt zu werden. Diese Untersuchungsergebnisse stimmen auch mit der Beobachtung überein, dass Lactase-Persistenz beziehungsweise -Nonpersistenz von einem cis-acting Element reguliert wird [KUOKKANEN et al., 2003].

9.2.1 Cis-acting Elemente und weitere Transkriptionsfaktoren

Im Zusammenhang mit Transkriptionsregulation, werden cis-acting Elemente als DNA-Sequenzen angesehen, die über Transkriptionsfaktoren oder anderen trans-acting Elemente oder Faktoren die Expression von Genen am selben Chromosom regulieren [WATSON et al., 2007].

In einer Studie von OLDS und SIBLEY wurde gezeigt, dass die C zu T Variante an der Position -13910 als ein cis-Element im Stande ist, eine differentiale Transkriptionsaktivierung des Lactase-Promotors anzuordnen. Dazu wurde die DNA aus der Region der C/T-13910 und G/A-22018 geklont. Außerdem wurden Caco-2-Zellen aus dem menschlichen Darm auf Promotoraktivität untersucht. Eine Region von 200 Basenpaaren, die die C-13910-Variante umgibt und mit der Lactasenonpersistenz in Zusammenhang steht, hat einen 2,2-fachen Zuwachs der Lactasepromotor-Aktivität zur Folge. Die T-13910-Variante, die mit der Lactasepersistenz in Verbindung gebracht wird, resultiert sogar in einem Anstieg des 2,8-fachen. Die DNA-Region der C/T-13910 Lactasepersistenz/Lactasenonpersistenz-Variante fungiert in-vitro als cis-Element, das im Stande ist, die transkriptionale Aktivierung des Lactase Promotors zu verstärken. Die unterschiedliche Regulation der C- und T-Varianten spielt die auslösende Rolle in dem Mechanismus, der den Phänotyp der Lactasepersistenz beziehungsweise Nonpersistenz im Menschen bestimmt [OLDS und SIBLEY, 2003].

ENATTAH hat 2005 mehrere Studien zusammengefasst: Insgesamt wurden mehrere cis-Elemente upstream in der DNA-Sequenz des Promotors identifiziert, die mit der Transkription der LPH assoziiert werden können. Der Promotor bei Mensch, Ratte und Schwein zeigt homologe Ausdehnungen in dieser Region. Die Bindungsstellen für die Transkriptionsfaktoren sind innerhalb von 100 Basenpaaren einer TATA-Box angehäuft, wie es für die meisten Gene der Fall ist. Dieses Segment scheint in Interaktionen mit den verschiedenen Transkriptionsfaktoren involviert zu sein, um die Modulation der LPH-Transkription zu regulieren (vgl. Abbildung 16) [ENATTAH, 2005].

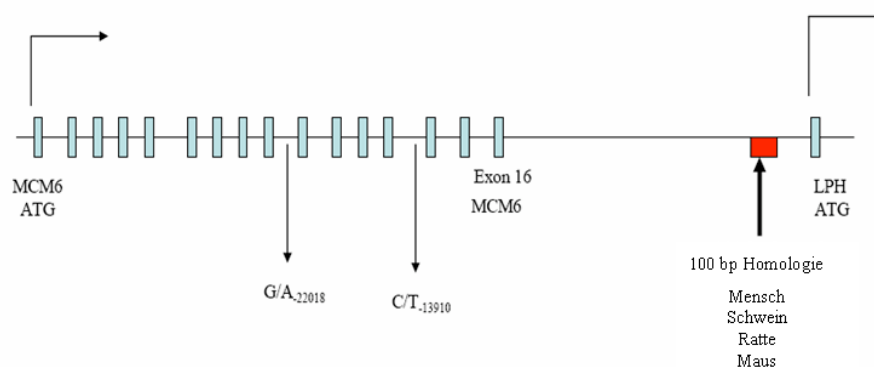


Abbildung 16: Sequenzvergleiche verschiedener Arten zeigen ein 100 bp Segment am LPH-Gen [mod. nach ENATTHA, 2005].

Die Expression des LPH-Gens wird von mehreren Transkriptionsfaktoren und deren Interaktionen reguliert. Sie alle beeinflussen den Abfall der Lactase-Phlorizin-Hydrolase nach der Kindheit. Die Effekte mehrerer Transkriptionsfaktoren bei der Aktivierung des LPH-Promotors wurden durch die Nutzung von Transfektion von Reporterkonstrukten, Hefe 1-Hybrid Klonierung und Gel-Shift-Assays untersucht. Spezifische Antikörper, Einleitung von spezifischen Mutationen und Co-Transfektionsexperimente mit Transkriptionsfaktoren zeigen Beweise für die Beteiligung der kaudalen Homologie CDx2, HNF1 α , HOX11, FREACs und GATA 4, 5 und 6 Faktoren.

Analysen des LPH-Promotors von Schweinen und Ratten in transgenetischen Mausmodellen zeigten, dass eine schätzungsweise 1 Kilobasen 5' flankierende Sequenz des Schweinepromotors und eine schätzungsweise 2 Kilobasen 5' Sequenz des Rattenpromotors ausreichend sind, um die Reportergenexpression in einem ähnlichen Muster der endogenen LPH-Expression zu produzieren. Das bedeutet eine geringe intestinalspezifische Expression nach der Entwöhnung, und ein genaues Expressionsschema entlang der Longitudinalachse im Dünndarm [ETTANAH, 2005].

9.3 Entwicklungsbedingte Regulierung der LPH

Die spezifische Aktivität der Lactase-Phlorizin-Hydrolase weist im Darm von Säugetieren entwicklungsbedingte Muster auf. Beim Fötus kommt es zu einem Anstieg im letzten Abschnitt der Schwangerschaft, mit einem Höchstwert der spezifischen Aktivität kurz nach der Geburt und einem anschließenden Abfall nach der Entwöhnung der Säuglinge von der Muttermilch bis hin zum niedrigen Niveau an LPH im Erwachsenenalter.

Unterschiedliche Expressionsmuster, die von genetischen Faktoren abhängig sind, wurden hingegen im menschlichen Darm gefunden: Bei einem Großteil der Weltbevölkerung kommt es in der Kindheit im Alter von 5 bis 7 Jahren zu einem Abfall der Lactaseaktivität, ähnlich wie bei anderen Säugetieren. Jedoch verbleibt bei einigen Bevölkerungsgruppen während des gesamten Lebens die Lactaseaktivität auf gleichem Niveau beziehungsweise sinkt leicht unter diesen Level [BÜLLER und GRAND, 1990].

9.3.1 Fötus

Das entwicklungsbedingte Muster der Lactaseexpression unterscheidet sich beim menschlichen Fötus von jenem ähnlicher Verdauungsenzyme. Vor der 24. Schwangerschaftswoche ist die intestinale Lactaseaktivität des Fötus sehr niedrig [GRAND et al., 2003]. Zwischen der 27. und 32. Schwangerschaftswoche [BÜLLER und GRAND, 1990] beginnt sie zu steigen, und im Verlauf des dritten Trimesters der Schwangerschaft steigt die Aktivität der Lactase-Phlorizin-Hydrolase bis hin zu jenem Aktivitätsniveau, das Neugeborene aufweisen, und somit über den Wert der Aktivität bei Kindern im Alter zwischen 2 und 11 Monaten [GRAND et al., 2003].

9.3.2 Neugeborene

LPH ist das entscheidende Enzym für die Ernährung von Neugeborenen, da sie in ihrer Ernährung von Muttermilch abhängig sind [GRAND et al., 2003].

Die Aktivität der Lactase-Phlorizin-Hydrolase ist bei Säuglingen relativ hoch [AURICCHIO et al. 1963]. Mit Ausnahme der seltenen Fälle des kongenitalen

Lactasemangels, weist jedes menschliche Kind ein hohes Niveau an LPH-Expression auf. Bei den meisten Bevölkerungsgruppen (und auch bei anderen Säugetieren), sinkt die spezifische Aktivität, wenn die Muttermilch für die Ernährung nicht mehr essentiell ist, um das 3- bis 20-fache ab [AURICCHIO et al. 1963].

Meist erfolgt der Abfall der Lactaseaktivität gleich beziehungsweise wenige Jahre nach dem Abstillen der Säuglinge [SAHI, 1994 b]. Abhängig von der Bevölkerungsgruppe sinkt die Lactaseaktivität früher oder später in der Kindheit oder im Erwachsenenalter auf schätzungsweise 10 Prozent der Aktivität im Säuglingsalter, und führt so zur primären adulten Lactoseintoleranz. Dies ist bei der Mehrheit der Weltbevölkerung der Fall, wohingegen bei einem kleinen Teil der Menschheit die Lactaseaktivität während des gesamten Lebens persistent bleibt. Kein anderes Enzym der Bürstensaummembran ist für eine derartige entwicklungsbedingte Regulation bekannt [BOLL et al., 1991].

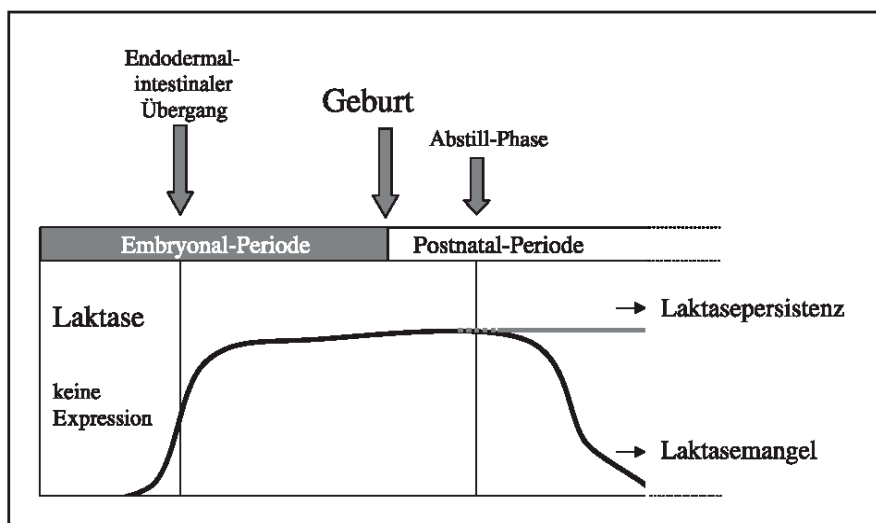


Abbildung 17: Entwicklung der Lactase-Phlorizin-Hydrolase Expression während der ontogenetischen Entwicklung [OBERMAYER-PIETSCH, 2004].

9.3.3 Kindheit und Jugend

Die Ermittlung des Alters des genetisch determinierten Abfalls der Lactaseaktivität hat sich als schwierig erwiesen, da kaum intestinale Biopsieproben von gesunden Kindern vorhanden sind. Jedoch zeigte sich, dass sich der Zustand in Populationen mit einer hohen Prävalenz an primärer adulter Lactoseintoleranz bereits in sehr frühem Alter manifestiert [SAHI, 1994 b].

Bei Bevölkerungsgruppen, in denen die Prävalenz der Hypolactasie im Erwachsenenalter besonders hoch ist, also bei mehr als 80 Prozent liegt, erfolgt die Manifestation bei der Mehrheit der Kinder im Alter zwischen 1 und 2 Jahren bis hin zu 7 Jahren. In Thailand beispielsweise tritt Hypolactasie üblicherweise im Alter von unter 2 Jahren auf, in Bangladesh im Alter von unter 3 Jahren und bei chinesischen Kindern im Alter zwischen 3 und 8 Jahren [RASINSPERÄ, 2006].

Ist die Prävalenz der Hypolactasie in der Bevölkerung niedriger, liegt sie also bei ungefähr 50 bis 70 Prozent, erfolgt die Manifestation zwar auch früh, dauert aber bis zum Alter von 11 bis 14 Jahren an.

Bei anderen Bevölkerungsgruppen beginnt der Abfall zwar später, dauert aber bis ins Alter von 20 Jahren an. Dies kommt beispielsweise in der weißen Bevölkerung vor, in der die Prävalenz im Erwachsenenalter sehr niedrig ist und unter 25 Prozent liegt. In diesen Fällen tritt der adulte Typ der Hypolactasie fast nie vor dem Alter zwischen 4 und 5 Jahren auf [SAHI, 1994 b].

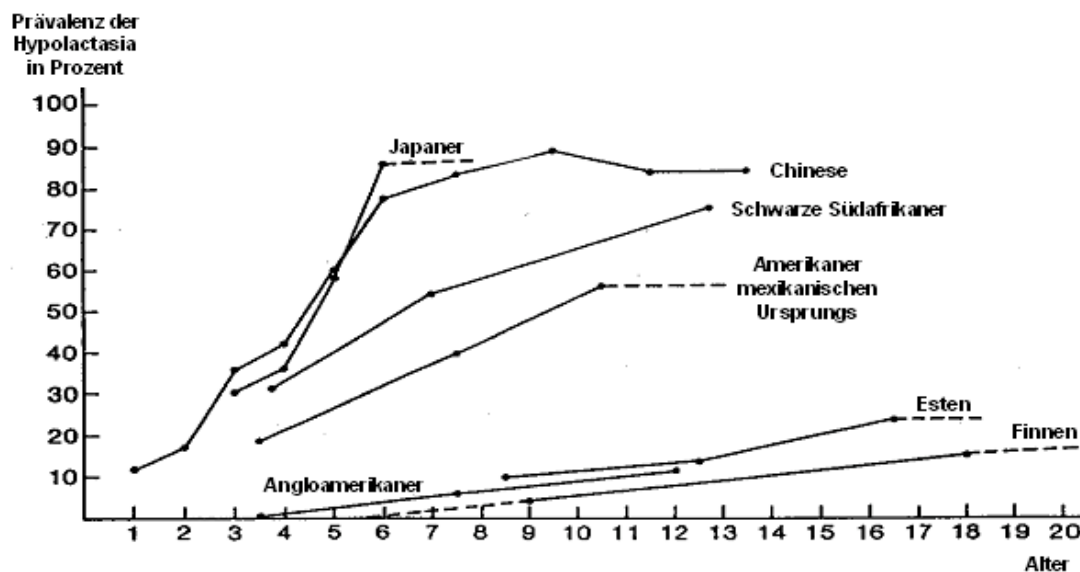


Abbildung 18: Veränderungen in der Prävalenz der Hypolactasia mit dem Alter
[modifiziert nach SAHI, 1994 b].

In einer Studie [RASINSPERÄ et al., 2004] wurde die spezifische Aktivität der Lactase-Phlorizin-Hydrolase bei Kindern mit finnischen, nicht-finnischen, aber weißen, und afrikanischen Kindern untersucht.

Die durchschnittliche Lactaseaktivität bei Kindern mit dem Genotyp C/C-13910 belief sich auf 13,8 Units/g Protein. Jene mit Genotyp C/T-13910 auf 33,1 Units/g Protein und jene mit T/T-13910 auf 50,4 Units/g Protein.

Die Mehrheit der Kinder mit C/C-13910 Genotyp wurden nach Erreichen des 8. Lebensjahres erneut getestet, und zeigte eine Lactaseaktivität von unter 10 Units/g Protein. Nur ein afrikanisches Kind zeigte eine Aktivität von über 20 Units/g Protein und 2 finnische Kinder wiesen Enzymaktivitäten zwischen 10 und 20 Units/g Protein auf. Beim Großteil der nicht-finnischen weißen europäischen Kinder, die den Genotyp C/C-13910 aufwiesen, ist die spezifische Lactaseaktivität bereits im Alter von 3 Jahren auf einen Wert von 20 Units/g Protein gesunken [RASINSPERÄ et al., 2004]. Weiterhin bleibt aber offen, wie hoch die Aktivität des Lactaseenzym sein muss, damit die Symptome der Lactoseintoleranz nicht auftreten [JÄRVELÄ, 2005].

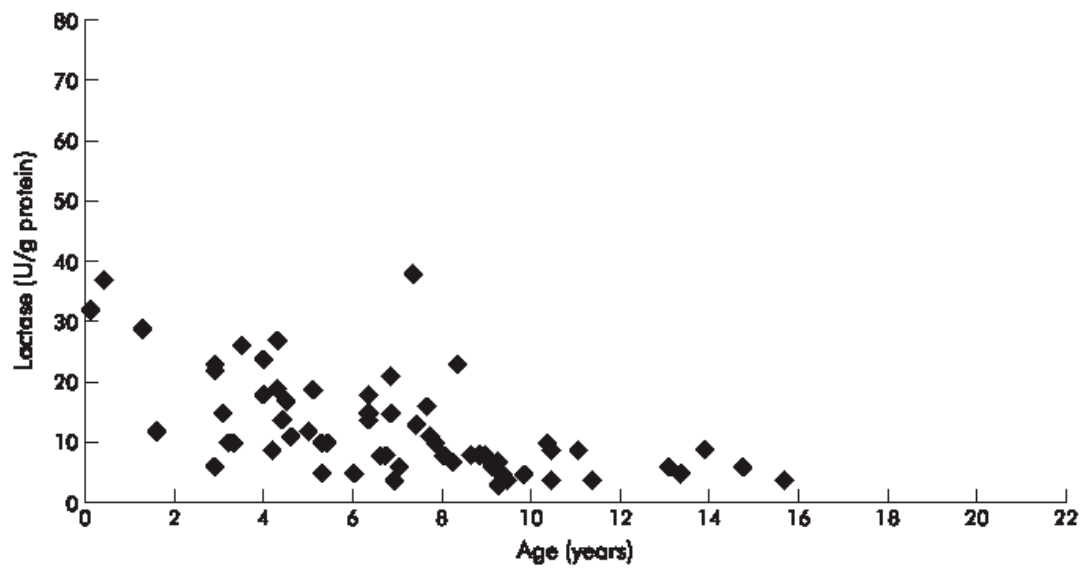


Abbildung 19: Lactaseaktivität bei afrikanischen Kindern mit Genotyp C/C-13910
[RASINPERÄ et al., 2004].

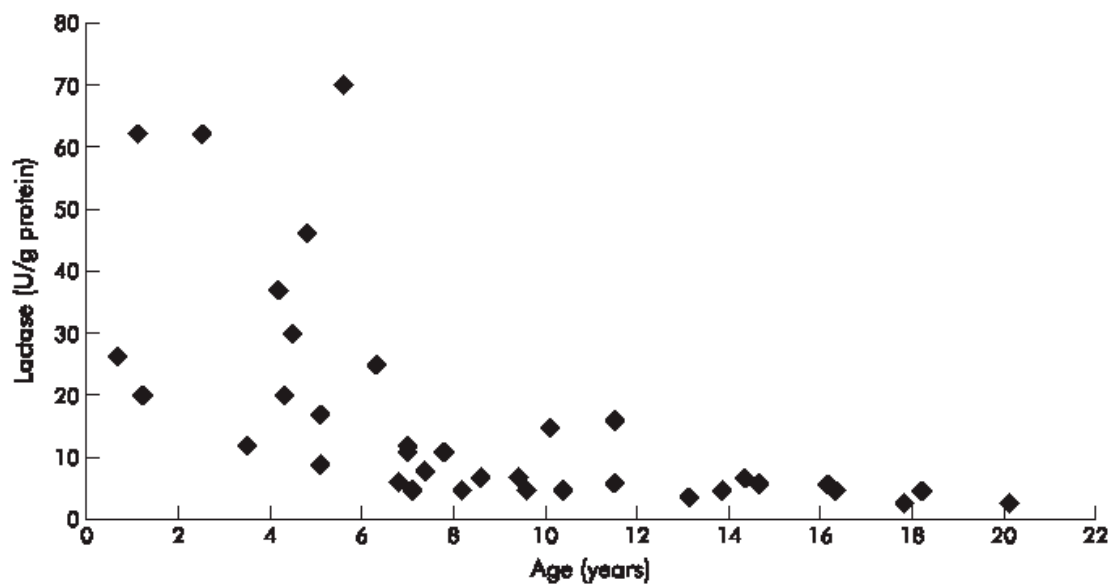


Abbildung 20: Lactaseaktivität bei finnischen Kindern mit Genotyp C/C-13910
[RASINPERÄ et al., 2004].

In einer weiteren Studie wurde die transkriptionale Herunterregulierung der Lactase während der Kindheit untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine verstärkte Imbalance in der relativen mRNA-Expression der Allele C-13910 und T-13910 bei Kindern unter 5 Jahren. Der Abfall der Lactase-mRNA-Expression, die vom C-13910-Allel in der intestinalen Mucosa transkribiert wird, tritt parallel mit jener Zeitspanne auf, in der die Enzymaktivität der LPH sinkt [RASINPERÄ et al., 2003].

9.3.4 Erwachsenenalter

Die Prävalenz der Hypolactasie ist bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern. Es wird angenommen, dass die intestinale Lactaseaktivität mit dem Alter nicht weiter absinkt, da es keine Unterschiede in der Prävalenz der Hypolactasie zwischen älteren und jungen Erwachsenen gibt [VESA et al., 2000].

9.3.5 Geschlecht

Es existieren nur wenige Studien bei denen die Verteilung der Lactoseintoleranz bei Frauen und Männern verglichen wurde.

In einer Studie mit einer randomisiert ausgewählten Population zeigte das Geschlecht keinen Effekt auf die Prävalenz der Hypolactasie [RAO et al., 1994]. In einer anderen Studie mit 504 stationären Patienten erlebten Frauen öfter Übelkeit und gastrointestinale Symptome nach dem Konsum von Milch als Männer. Deshalb wird angenommen, dass Frauen gastrointestinale Beschwerden stärker wahrnehmen als Männer [VESA et al., 2000].

10 Prävalenz der primären adulten Lactoseintoleranz bei verschiedenen Ethnien

In allen Ländern der Welt in denen Lactoseintoleranz vorherrscht, kann beobachtet werden, dass die Ernährungsweise der Menschen dem Mangel an Lactase angepasst wurde. In griechischem Feta-Käse beispielsweise wird die Lactose durch den Fermentationsprozess weitgehend abgebaut. Die geringe Menge an Lactose ist auch für italienische Käsesorten wie Parmesan oder Mozzarella typisch. Dies trifft auch auf Milchkefir und Joghurt zu, welche in der Türkei hergestellt werden, während solche Produkte in unseren Breiten lactosehaltig sind. Der Unterschied beruht auf den unterschiedlichen Produktionsprozessen. In nördlichen Ländern besteht kein Bedarf, bei der Verarbeitung von Milchprodukten den Fermentationsprozess so zu gestalten, dass das Endprodukt lactosefrei ist. In Ländern, in denen Lactoseintoleranz endemisch ist, ist diese Eigenschaft von besonderer Bedeutung.

Lactosegehalt von einigen Milch und Milchprodukten	
Produkt	g Lactose pro 100g
Butterschmalz	0
Butter	0,6 - 0,7
Hart-, Schnitt-, Weichkäse	weniger als 1
Sahneeis	1,9
Hüttenkäse 20 Prozent Fett in Trockenmasse	2,6
Crème Fraîche	2,0 - 3,6
Frischkäsezubereitungen 10 - 70 Prozent Fett in Trockenmasse	2,0 - 3,8
Speisetopfen 10 - 70 Prozent Fett in Trockenmasse	2,0 - 5,2
Schlagobers, Sauerrahm	2,8 - 3,6
Schmelzkäse 10 - 70 Prozent Fett in Trockenmasse	2,8 - 6,3
Kochkäse 0 - 45 Prozent Fett in Trockenmasse	3,2 - 3,9
Frucht-Dickmilch	3,2 - 4,4
Desserts (Fertigprodukte wie Pudding, Milchreis, Grießbrei)	3,3 - 6,3
Rahm-, Doppelrahmfrischkäse	3,4 - 4,0
Buttermilch	3,5 - 4,0

Joghurtzubereitungen (Schoko, Nuss, Müsli, Kaffee, Vanille)	3,5 - 6,0
Kefir	3,5 - 6,0
Dickmilch	3,7 - 5,3
Joghurt	3,7 - 5,6
Kaffeesahne 10 - 15 Prozent Fett	3,8 - 4,0
Magertopfen	4,1
Milchmixgetränke (Schoko, Kaffee, Vanille, Erdbeere, Banane, Himbeere, Nuss)	4,4 - 5,4
Frischmilch, Haltbarmilch	4,8 - 5,0
Eiscreme (Milch-, Frucht-, Joghurteis)	5,1 - 6,9
Milchpulver	38,0 - 51,5

Tabelle 10: Auswahl einiger Lebensmittel und deren Lactosegehalt.

[modifiziert nach RENNER und RENZ-SCHAUEN, 1994].

Mit zunehmender Globalisierung und Zentralisierung der Herstellung von Nahrungsmitteln ist diese Kenntnis von besonderer Bedeutung. Jedoch wird bei der Herstellung von Milchprodukten in Österreich oder Deutschland kaum Rücksicht auf die genetischen Gegebenheiten der Menschen im südlichen Teil Europas genommen. Da Milchprodukte aber in diese Länder exportiert werden, ist damit zu rechnen, dass die klinisch relevanten Lactoseintoleranzen in diesen Ländern zunehmen werden. Andererseits ist mit einer Zunahme der Prävalenz der Lactoseintoleranzen auch bei uns zu rechnen, da die Mobilität der Menschen gestiegen ist und immer häufiger Menschen aus dem Mittelmeerraum in unsere Breiten ziehen [LEDOCHOWSKI et al., 2003].

Die Häufigkeit der Lactasepersistenz variiert dramatisch in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen [SWALLOW, 2003]. Generell kann gesagt werden, dass zwei Drittel [VESA et al., 2000] bis drei Viertel der Weltbevölkerung lactoseintolerant sind [LEDOCHOWSKI et al., 2003].

10.1 Europäischer Kontinent

Bei der Prävalenz der primären adulten Lactoseintoleranz gibt es interessanterweise eine charakteristische geographische Verteilung mit einem Gefälle von Nord/West nach Süd/Ost (vgl. Abbildung 21) [SWALLOW, 2003].

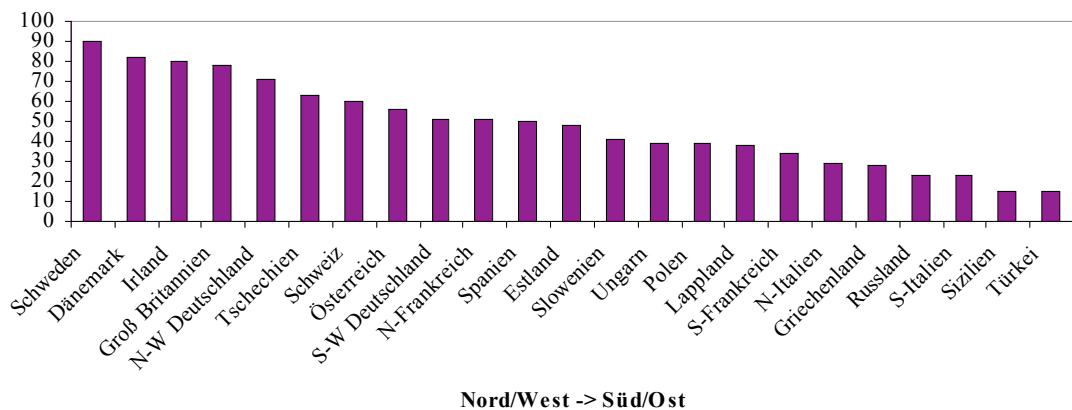


Abbildung 21: Europäische Bevölkerungen sortiert nach der Häufigkeit der Lactasepersistenz [SWALLOW, 2003].

Sehr verbreitet ist die Lactasepersistenz im Nordwesten von Europa. In den skandinavischen Ländern beispielsweise zeigen nur etwa 3 bis 8 Prozent der Bevölkerung einen Verlust der Lactase nach dem Abstillen [GUDMAND-HOYER, 1994]. Auch in Dänemark sind 96 Prozent der Bevölkerung lactasepersistent, in Großbritannien 95 Prozent [SAHI, 1994 b].

In Österreich sind etwa 20 Prozent der Bevölkerung lactoseintolerant [ROSENKRANZ, 1982]. Durch den steigenden Anteil von Zuwanderern aus dem Mittelmeerraum hat die Zahl der Lactoseintoleranten aber zugenommen, sodass heutzutage mit einer Inzidenz von zirka 25 Prozent gerechnet werden muss. In Deutschland sind etwa 13 bis 14 Prozent der Bevölkerung lactoseintolerant [LEDOCHOWSKI et al, 2003]. In der Schweiz geht man schätzungsweise von einer Prävalenz von 30 Prozent aus [SAHI, 1994 b].

Die Lactosetoleranz der Bevölkerung nimmt immer mehr ab, je weiter südlich sie in Europa angesiedelt ist [SWALLOW, 2003]. Im Mittelmeerraum steigt der Bevölkerungsanteil mit Lactoseintoleranz auf etwa 70 Prozent [LEDOCHOWSKI et al, 2003]. In Italien beispielsweise variiert der Anteil beachtlich, ohne einer wissenschaftlichen Erklärung: Von 18 Prozent in den zentralen Teilen des Landes bis über 80 Prozent in der Bevölkerung von Neapel. In Griechenland geht man von einer Prävalenz von 75 Prozent Lactoseintoleranten aus [SAHI, 1994 b].

Abbildung 22 zeigt den prozentualen Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Europa [modifiziert nach <http://www.zeit.de/online/2007/09/laktose-milchzucker-gewoehnung?page=2>, Stand 22.9.2008].

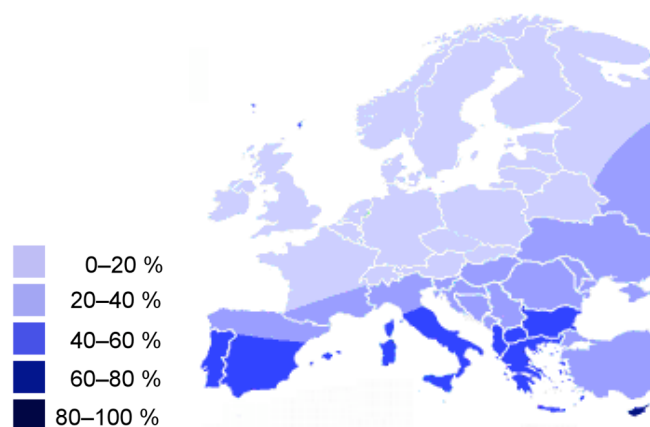


Abbildung 22: Prozentualer Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Europa.

Außerhalb von Europa ist Hypolactasie stark verbreitet. Das Auftreten einer klinischen Lactoseintoleranz ist in Afrika oder Asien weniger von Bedeutung als in unseren Breitengraden, da die Bewohner dieser Kontinente üblicherweise viel weniger Milch konsumieren als Europäer [SAHI, 1994 b].

10.2 Afrikanischer Kontinent

Nahe der afrikanischen Äquatorzone weisen etwa 98 Prozent der Bevölkerung eine Lactosemaldigestion auf [LEDOCHOWSKI et al., 2003]. Jedoch ist Lactasepersistenz bei Milch-abhängigen Nomaden der afroarabischen Wüstenzonen sehr verbreitet. Die Viehhalter dieser Region tendieren stärker zur Lactasepersistenz als die benachbarten Völker, die zwar in der gleichen Region leben, aber keine Viehzucht betreiben. Manche afrikanische Völker wie beispielsweise die Herero, die Nuer oder die Dinka, in denen der häufigste Phänotyp jener der Lactasenonpersistenz ist, zählen Milch zu ihren Grundnahrungsmitteln [SWALLOW, 2003].

Abbildung 23 zeigt den prozentualen Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Afrika [modifiziert nach <http://www.zeit.de/online/2007/09/laktose-milchzucker-gewoehnung?page=2>, Stand 22.9.2008].

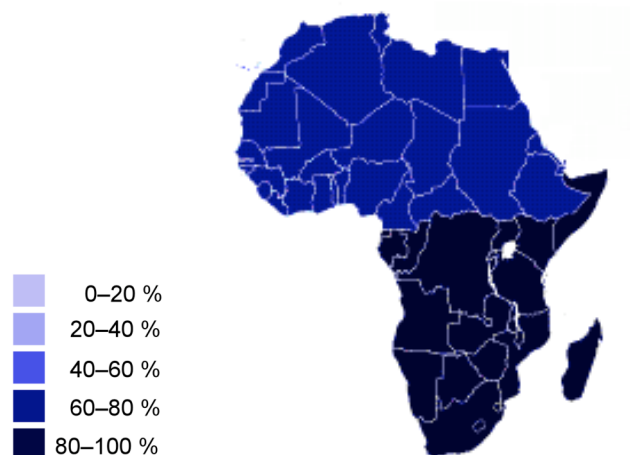


Abbildung 23: Prozentualer Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Afrika.

10.3 Asiatischer Kontinent

Die höchste Prävalenz der primären adulten Lactoseintoleranz zeigt sich bei Personen des asiatischen Kontinents. Lactasenonpersistenz ist der überwiegend vorherrschende Phänotyp der Bewohner von Ost- und Südostasien [BOLL et al., 1991]. In Nord-Thailand wurde eine Prävalenz von 100 Prozent nachgewiesen und in Zentralthailand von 97 Prozent [SAHI, 1994 b]. In China sind beispielsweise 87 Prozent der 7- bis 8-beziehungsweise der 11- bis 13-jährigen Kinder lactoseintolerant [YANG et al., 2000]. Auch in Indien ist ein Nord-Süd-Gefälle in der Häufigkeit der Lactasepersistenz zu erkennen. In Pakistan oder Nordindien sind von Lactoseintoleranz weniger als 30 Prozent betroffen, während es im südlichen Teil von Indien 60 bis 70 Prozent sind [SWALLOW, 2003].

Abbildung 24 zeigt den prozentualen Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Asien [modifiziert nach <http://www.zeit.de/online/2007/09/laktose-milchzucker-gewoehnung?page=2>, Stand 22.9.2008].

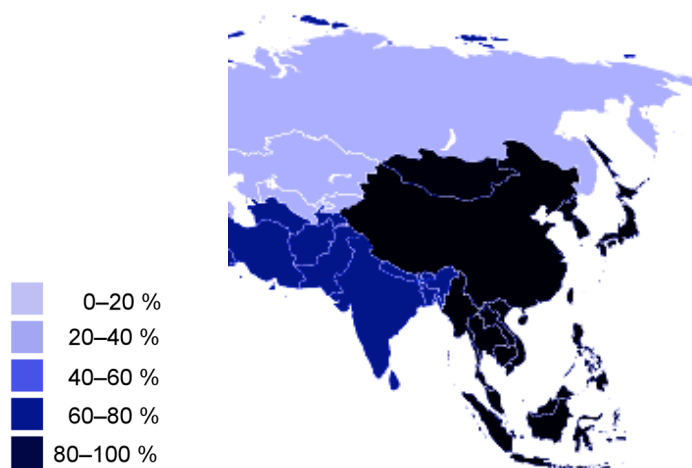


Abbildung 24: Prozentualer Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Asien.

10.4 Australien und Ozeanien

Die primäre adulte Lactoseintoleranz ist auch der überwiegend vorherrschende Phänotyp der Ureinwohner von Australien und Ozeanien [BOLL et al., 1991]. Bei den Aborigines in Papua-Neuguinea wurden beispielsweise Prävalenzen von 77 bis 86 Prozent nachgewiesen [SAHI, 1994 b].

Bei weißen Bewohnern von Australien und Neuseeland herrscht eine annähernd gleiche Prävalenz von Lactasenonpersistenz wie bei der Bevölkerung im Nordwesten von Europa vor. In Australien sind 6 Prozent und in Neuseeland 9 Prozent der Menschen von der adulten primären Lactoseintoleranz betroffen [VESA et al., 2000].

Abbildung 25 zeigt den prozentualen Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Australien und Ozeanien [modifiziert nach <http://www.zeit.de/online/2007/09/laktose-milchzucker-gewoohnung?page=2>, Stand 22.9.2008].

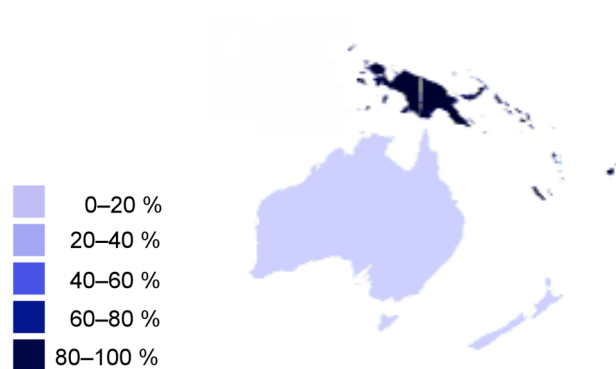


Abbildung 25: Prozentualer Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Australien und Ozeanien.

10.5 Nord- und Südamerika

In den USA beläuft sich die Prävalenz der Lactoseintoleranz der weißen Bevölkerung auf 15 Prozent, der mexikanischen Bevölkerung auf 53 Prozent und der schwarzen Bevölkerung auf 80 Prozent [VESA et al., 2000]. Die Prävalenz von Hypolactasie der amerikanischen Ureinwohner ist relativ hoch. Die Angaben variieren zwischen 62 und 100 Prozent. Bei den kanadischen Inuit liegt die Prävalenz bei 82 Prozent, dieser Prozentsatz entspricht auch jener Prävalenz, die die Inuit in Grönland aufweisen [SAHI, 1994 b]. Die Prävalenz der Lactoseintoleranz in Südamerika liegt bei über 50 Prozent [VESA et al., 2000]. Die Prävalenz in den ländlichen Gebieten von Mexiko liegt beispielsweise bei 74 Prozent in der Hauptstadt Mexiko-City bei 66 Prozent. In Chile sind etwa 70 Prozent und in Uruguay 65 Prozent der Bevölkerung von Lactoseintoleranz betroffen [SAHI, 1994 b]. Abbildung 26 zeigt den prozentualen Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Nord- und Südamerika [modifiziert nach <http://www.zeit.de/online/2007/09/laktose-milchzucker-gewoehnung?page=2>, Stand 22.9.2008].

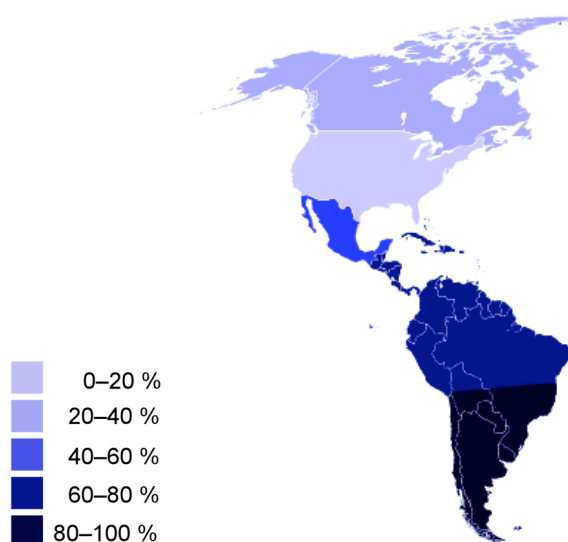


Abbildung 26: Prozentualer Anteil der von primärer adulter Lactoseintoleranz betroffenen Menschen in Nord- und Südamerika.

11 C/T-13910-Variante und damit assoziierte Erkrankungen

Lactosehaltige Milch spielt eine unverzichtbare Rolle als erstes Lebensmittel von Neugeborenen. Milch und andere Milchprodukte, die Lactose enthalten, weisen auch eine wichtige Rolle in der Humanernährung im Erwachsenenalter in vielen westlichen Ländern auf. Die Rolle von Milchprodukten im Zusammenhang mit der Prävention und Entwicklung von Krankheiten wurde ausführlich untersucht. Die Ergebnisse sind aufgrund der komplexen Pathogenese diverser Krankheiten und aufgrund indirekter langwieriger diagnostischer Verfahren für die Diagnose der primären adulten Lactoseintoleranz kontrovers. Die signifikante Assoziation der C/T-13910 Variante mit der Lactaseaktivität in der Darmwand ermöglichte jedoch Bevölkerungsstudien, die den Effekt der Lactaseaktivität auf die Entstehung verschiedener Krankheiten durch Genotypisierung der DNA-Varianten untersuchten [JÄRVELÄ, 2005].

11.1 Osteoporose

Bei der klinischen Manifestation der Lactoseintoleranz kommt es zum Auftreten von abdominalen Blähungen, Krämpfen, Flatulenz oder Diarrhoe und führt meist dazu, dass Betroffene Milch und Milchprodukte meiden. Dies führt in weiterer Folge zu einer reduzierten Aufnahme von Kalzium, und somit zu einer herabgesetzten Knochenmineraldichte, und erhöht so das Risiko von Knochenfrakturen [DI STEFANO et al., 2002].

Dies wurde auch in einer Studie mit 258 menopausalen Frauen gezeigt. Mit Hilfe eines auf PCR basierenden Tests wurde der vorherrschende Lactasegen-Polymorphismus der Probandinnen untersucht. Die Genotypen wurden anschließend zu Milchtoleranz, Kalziumaufnahme über die Nahrung, intestinaler Kalziumabsorption, Knochenmineraldichte und nicht vertebrealen Frakturen in Beziehung gestellt.

Bei 24 Prozent der untersuchten Frauen wurde der C/C-13910 Genotyp mit genetisch bedingtem Lactasemangel gefunden. Diese Patientinnen wiesen eine um 7 bis 11 Prozent reduzierte Knochenmineraldichte an Hüfte und Wirbelsäule auf. Außerdem

konnte bei diesen Probandinnen eine signifikant verringerte Kalziumaufnahme aus Milch (um 55 Prozent) und eine erhöhte Abneigung gegen Milch (um 166 Prozent) festgestellt werden. Jedoch gab es bei der Kalziumaufnahme über die Nahrung oder der intestinalen Kalziumaufnahme keine Unterschiede [OBERMAYER-PIETSCH et al, 2004]. Des Weiteren wurde der C/C-13910 Genotyp auch mit einer erhöhten Häufigkeit von Knochenfrakturen bei älteren Europäern in Verbindung gebracht [ENATTAH et al., 2005].

11.2 Diabetes Typ I und Typ II

Die Inzidenz von Diabetes nimmt weltweit zu. Diese Erkrankung ist sowohl mit Übergewicht und Adipositas als auch mit dem westlichen Lebensstil sehr stark assoziiert. Milch und Milchprodukte sind ein wichtiger Teil der westlichen Ernährung [ENATTAH et al., 2004], jedoch enthalten bestimmte Milchprodukte wie beispielsweise Butter, Schlagobers oder Käse aufgrund des hohen Anteils an Lipiden sehr viel Energie, und kann somit durch übermäßigen Konsum zu Übergewicht führen, und in weiterer Folge zu erhöhtem Risiko an Diabetes zu erkranken, beitragen [ENATTAH, 2005]. bestimmten Milchprodukten wie z.B. Butter, Rahm, Käse“

In einer Studie von MELONI et al. konnte gezeigt werden, dass die Absorption von Lactose Diabetes vom Typ I und Typ II in der Sardinischen Bevölkerung verursachen könnte. Dazu wurde die Lactoseverdauungskapazität mit Hilfe der Messung der Produktion von Atemhydrogen nach einer oralen Lactosegabe beurteilt. Bei 50 Patienten wurde Diabetes Typ I, bei anderen 50 Diabetes Typ II diagnostiziert, weitere 50 Personen waren gesund. Alle Probanden stammen aus Sardinien, wobei diese Bevölkerungsgruppe eine niedrige Prävalenz von Lactasepersistenz zeigt.

14 Prozent der gesunden Probanden, 48 Prozent der Typ I Diabetiker und 52 Prozent der Typ II Diabetiker waren Lactoseabsorber. Deshalb kam die italienische Forschergruppe zum Schluss, dass Diabetes in Verbindung mit einer erhöhten intestinalen Lactaseaktivität gebracht werden könnte [MELONI et al., 2001].

Da die Häufigkeit von Typ I und Typ II Diabetes in Sardinien und Finnland weltweit gesehen am höchsten ist, wurden in einer Studie Genotypanalysen von 1455 Patienten

mit Diabetes Typ I, 615 Patienten mit Diabetes Typ II, sowie 446 gesunden Probanden durchgeführt, um die Korrelation zwischen dem Polymorphismus C/T-13910 und Diabetes in der finnischen Bevölkerung zu untersuchen. In dieser Studie wurde kein Unterschied in der Lactasepersistenz-Genotypverteilung zwischen Diabetikern und nicht Diabetikern festgestellt [ENATTAH et al., 2004].

11.3 Colorektalkrebs

Sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren werden mit Colorektalkrebs, der zweithäufigsten Ursache von Krebstod in der westlichen Welt, in Verbindung gebracht. Die Rolle der Ernährung in der Pathogenese von Colorektalkrebs ist nicht vollständig geklärt.

In einer Fall-Kontrollstudie von RASINSPERÄ et al. wurden 2766 Patienten mit Colorektalkrebs aus 3 verschiedenen Ethnien untersucht. Bei 963 finnischen, 283 britischen und 163 spanischen Patienten, bei denen Colorektalkrebs diagnostiziert wurden, sowie bei 773 finnischen, 363 britischen und 163 spanischen Kontrollprobanden wurde mit Hilfe von PCR-Minisequencing die jeweilige Genotypvariante analysiert.

Der C/C-13910 Genotyp, der ein Hinweis auf Lactasenonpersistenz ist, konnte bei den finnischen Probanden signifikant mit dem Risiko an Colorektalkrebs zu erkranken assoziiert werden, jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen dieser Genotypvariante und den britischen und spanischen Patienten gefunden werden. Es wird angenommen, dass dieses Risiko durch den hohen Konsum von Milchprodukten in der finnischen Bevölkerung verursacht werden könnte [RASINPERÄ et al., 2005].

11.4 Ovarientumor

Eine andere Erkrankung, die mit der Fähigkeit Lactose zu verdauen in Zusammenhang stehen könnte sind Ovarientumore. Galactose, als Metabolit der Lactose, wurde in Verbindung gebracht, toxisch auf die Epithelzellen der Ovarien zu wirken und könnte somit in weiterer Folge Ovarienkrebs verursachen. Bei Patienten mit Ovarienkrebs in der finnischen, polnischen und schwedischen Bevölkerung und deren Kontrollgruppen

aus dem jeweiligen Land konnte jedoch keine erhöhte Anzahl an C/T-13910 und T/T-13910 Genotypen gefunden werden [JÄRVELÄ, 2005].

12 Schlussbetrachtung

Anhand von Genomanalysen von Skeletten aus dem Neolithikum und Mesolithikum konnte gezeigt werden, dass die Menschen vor 8000 Jahren noch keine Milch verdauen konnten. Die genetisch determinierte Fähigkeit zur Hydrolyse der Lactose erklärt, warum heute viele Menschen an Lactoseintoleranz leiden. Das Merkmal zur Toleranz der Lactose muss sich nach evolutionären Maßstäben sehr schnell verbreitet haben, denn heute sind in unseren Breiten mehr als 70 Prozent der Menschen in der Lage, Milch zu verdauen. Durch die Nutzung von Milch als Energiequelle im Neolithikum konnte die hohe Rate der Kindersterblichkeit nach dem Abstillen reduziert werden, dies hat sich auch in schlechten Erntejahren als evolutionärer Vorteil erwiesen.

Ein Großteil der Weltbevölkerung verliert mit dem Alter die Fähigkeit, das Enzym Lactase zu synthetisieren. In ostasiatischen Ländern herrscht eine Prävalenz der primären adulten Lactoseintoleranz von 100 Prozent, in Mitteleuropa geht man von durchschnittlich 10 bis 20 Prozent der Menschen aus, die an einem Mangel an Lactase leiden. Dadurch wird die mit der Nahrung aufgenommene Lactose als Folge von fehlender oder verminderter Produktion des Enzyms Lactase nicht hydrolysiert. Gelangt ungespaltene Lactose in das Colon, wird sie von Bakterien zu Milchsäure vergoren. Gemeinsam mit dem Gärungsprodukt Wasserstoff führt sie zu Symptomen wie Erbrechen, Blähungen und Durchfall, die für die primäre adulte Lactoseintoleranz typisch sind.

Im Jahr 2002 wurde die genetische Ursache für primäre adulte Lactoseintoleranz entdeckt. An Position -13910 der benachbarten Region MCM6 des Lactasegens liegt eine polymorphe Genvariante vor, die die Menge an gebildeter Lactase festlegt. Es handelt sich dabei um einen Austausch der Nukleinbase Thymin (T) mit Cytosin (C). Die Genotypisierung des T/C-13910 Polymorphismus im Lactasegen ermöglicht eine zuverlässige Unterscheidung zwischen der primären und der sekundären Lactoseintoleranz, die in Folge unterschiedlicher gastrointestinaler Erkrankungen oder bakterieller Überbesiedlung des Dünndarms entstehen kann. Der Regulationsmechanismus der Lactaseexpression ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Identifikation des C/T-130910 Polymorphismus im Zusammenhang mit dem

Merkmal der Lactasepersistenz beziehungsweise der Lactasenonpersistenz ermöglichte jedoch Forschungsarbeiten in unterschiedlichen Bereichen. Beispielsweise wurde bei postmenopausalen Frauen ein Zusammenhang zwischen der primären adulten Lactoseintoleranz und Parametern des Skelettstatus, sowie der Kalziumaufnahme gezeigt. Lactoseintolerante Frauen wiesen eine signifikant niedrigere Knochendichte und eine verminderte alimentäre Kalziumaufnahme auf. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen und zuverlässigen Diagnose einer eventuell vorhandenen Lactoseintoleranz. Die genetischen Tests der C/T-13910-Variante können eine klinische Lactoseintoleranz vor allem bei Personen nicht-europäischer Herkunft nicht vollständig ausschließen. Es wurde gezeigt, dass die Genotypvariante T/T-13910 bei Personen aus Subsahara-Afrika nicht so stark verbreitet ist, um hoch genug für das verursachende Allel der Lactasepersistenz in der afrikanischen Bevölkerung zu sein. Auch bei lactosetoleranten Personen in China ist die T/T-13910-Variante nicht der Auslöser für die Persistenz der Lactase. Dies veranschaulicht die Komplexität der SNPs, die für den Phänotyp der Lactasepersistenz beziehungsweise Lactasenonpersistenz, zumindest bei Personen nicht-europäischen Ursprungs verantwortlich sind. Die Rolle der SNPs als Ursache der Lactoseintoleranz müsste in den verschiedenen Ethnien weiter erörtert werden. Neue Einblicke in molekulare Mechanismen, die in die entwicklungsbedingte Herunterregulierung der Lactaseaktivität involviert sind, sind erforderlich und die genaue funktionelle Rolle der C/T-13910 Variante und deren Komponenten müssen noch aufgeklärt werden. Ein größeres Wissen über die Komplexität der Lactoseintoleranz, des Lactasemangels und der Entstehung der Symptome würde helfen, Patienten effektiver zu behandeln.

13 Literaturverzeichnis

AROLA, 1994

AROLA H. Diagnosis of Hypolactasia and Lactose Malabsorption, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1994, 29, Supplement 202, 26-35.

AROLA und TAMM, 1994

AROLA H, TAMM A. Metabolism of Lactose in the Human Body, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1994, 29, Supplement 202, 21-25.

AURICCHIO et al., 1963

AURICCHIO S, RUBINO A, LANDOLT M, SEMENZA G, PRADER A. Isolated intestinal lactase deficiency in the adult, The Lancet, 1963, 2, 324-326.

BERSAGLIERI et al., 2004

BERSAGLIERI T, SABETI P C, PATTERSON N, VANDERPLOEG T, SCHAFFNER S, DRAKE J, RHODES M, REICH D, HIRSCHHORN J. Genetic Signatures of Strong Recent Positive Selection at the Lactase Gene, The American Journal of Human Genetics, 2004, 74, 1111-1120.

BODLAJ et al., 2006

BODLAJ G, STÖCHER M, HUFNAGL P, HUBMANN R, BIESENBAACH G, STEKEL H, BACH J. Genotyping of the Lactase-Phlorizin Hydrolase -13910 Polymorphism by LightCycler PCR and Implications for the Diagnosis of Lactose Intolerance, Clinical Chemistry, 52 (1), 2006, 149-151.

BOLL et al., 1991

BOLL W, WAGNER P, MANTEI N. Structure of the Chromosomal Gene and cDNAs Coding for Lactase-Phlorizin Hydrolase in Humans with Adult Type Hypolactasia or Persistence of Lactase, The American Journal of Human Genetics, 1991, 48, 889-902.

BURGER et al., 2007

BURGER J, KIRCHNER M, BRAMANTI B, HAAK W, THOMAS M G. Absence of the Lactase-Persistence associated allele in early Neolithic Europeans, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104, 3736-3741.

BÜLLER und GRAND, 1990

BÜLLER HA, GRAND RJ. Lactose Intolerance, Annual Review of Medicine, 1990, 41, 141-148.

CARROCCIO et al., 1998

CARROCCIO A, MONTALTO G, CAVERA G, NOTARBATOLO A. Lactose Intolerance and Self-Reported Milk Intolerance: Relationship with Lactose Maldigestion and Nutrient Intake, The Journal of the American College of Nutrition, 1998, 17 (6), 631-636.

CLASZEN, 2007

CLASZEN M. Nahrungsalergien mit Manifestation im Magen-Darm-Trakt - Wenn das Essen krank macht, Pädiatrie Hautnah 2007, 7, 322-331.

CONSTIEN und REESE, 2007

CONSTIEN A, REESE I. Lebensmittelallergien - Grundlagen, Diagnose, Therapie, Ernährungsumschau, 2007, 3, 146-153.

COOK und AL-TORKI, 1975

COOK GC, AL-TORKI MT. High Intestinal Lactase Concentrations in Adult Arab in Saudi Arabia, The British Medical Journal, 1975, 3, 135-136.

DE VRESE et al., 2001

DE VRESE M, STEGELMANN A, RICHTER B, FENSELAU S, LAUE C, SCHREZENMEIR J. Probiotics Compensensation for Lactase Insufficiency, The American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 73, Supplement 2, 421-429.

DI STEFANO et al., 2002

DI STEFANO M, VENETO G, MALSERVISI S, CECCHETTI L, MINGUZZI L, STROCCHI A, CORAZZA G R. Lactose Malabsorption and Intolerance and Peak Bone Mass, Gastroenterogy, 2002, 122, 1793-1799.

DRAPIER-BECHE et al., 1999

DRAPIER-BECHE N, FANNI J, PARMENTIER M. Physical and Chemical Properties of Molecular Compounds of Lactose, Journal of Dairy Science, 1999, 82 (12), 2559-2563.

ENATTAH et al., 2004

ENATTAH NS, FORSBLOM C, RASINPERÄ H, TUOMI T, GROOP PH, JÄRVELA I, FINNDIANE STUDY GROUP. The Genetic Variant of Lactase Persistence C(-13910) T as a Risk Factor for Type I and II Diabetes in the Finnish Population, European Journal of Clinical Nutrition, 2004, 58, 1319-1322.

ENATTAH et al., 2002

ENATTAH NS, SAHI T, SAVILAHTI E, TERWILLINGER JD, PELTONEN L, JÄRVELÄ I. Identification of a Variant Associated with Adult-Type Hypolactasia, *Nature Genetics*, 2002, 30, 233-237.

ENATTAH, 2005

ENATTAH NS. Molecular Genetics of Lactase Persistence, Publications of the National Public Health Institute, KTL A4, 2005.

ESCHER et al., 1992

ESCHER JC, DE KONIG ND, VAN ENGEN CGJ, ARORA S, BÜLLER HA, MONTGOMERY RK, GRAND RJ. Molecular Basis of Lactase Levels in Adult Humans, *The Journal of Clinical Investigation*, 1992, 89, 480-483.

FLATZ, 1984

FLATZ G. Gene-Dosage Effect on Intestinal Lactase Activity Demonstrated in vivo, *The American Journal of Human Genetics*, 1984, 36, 306-310.

GRAND et al., 2003

GRAND RJ, MONTGOMERY RK, CHITKARA DK, HIRSCHHORN JN. Changing genes; losing Lactase, *Gut*, 2003, 52, 617-619.

GUDMAND-HOYER, 1994

GUDMAND-HOYER E. The Clinical Significance of Disaccharide Maldigestion, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1994, 59, 735-741.

HARVEY et al., 1993

HARVEY CB, FOX MF, JEGGO PA, MANTEI N, POVEY S, SWALLOW DM. Regional Localization of the Lactase-Phlorizin Hydrolase Gene, LCT, to Chromosome 2q21, *Annals of Human Genetics*, 1993, 57, 179-185.

HENNING et al., 1997

HENNING BF, DOBERAUER C, TEPEL M, GILLESSEN A. H2-Atemtest - Anwendungserleichterung für die Verbreitung im klinischen Alltag *Internistische Praxis* - Die Zeitschrift für den Internisten, 1997, 37, 745-757.

INGRAM et al., 2007

INGRAM CJE, ELAMIN MF, MULCARE CA, WEALE ME, TAREKEGN A, RAGA TO, BEKELE E, ELAMIN FM, THOMAS MG, BRADMAN N, SWALLOW DM. A Novel Polymorphism Associated with Lactose Tolerance in Africa: Multiple Causes for Lactase Persistence, *Human Genetics*, 2007, 120, 778-788.

JÄRVELÄ et al., 1998

JÄRVELÄ I, ENATTHA NS, KOKKONEN J, VARILO T, SAVILAHTI E, PELTRONEN L. Assignment of the Locus for Congenital Lactase Deficiency to 2q21, in the Vicinity of but Separate from the Lactase-Phlorizin-Hydrolase Gene. *The American Journal of Human Genetics*, 1998, 63, 1078-1085.

JÄRVELÄ, 2005

JÄRVELÄ I. Molecular Genetics of Adult-Type Hypolactasia, *Annals of Medicine*, 2005, 37, 179-185.

KEHLE und METZGER-BODDIEN, 2004

KEHLE J, METZGER-BODDIEN CH. LactoScan von AnDiaTec - Sicheres, einfaches und schnelles Nachweisverfahren bei Lactoseintoleranz, 2004.

KOLETZKO et al., 2009

KOLETZKO S, NIGGEMANN B, FRIEDRICHS F, KOLETZKO B. Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie, Monatsschrift Kinderheilkunde, 2009, 157, 7, 687-691.

KRUSE et al., 1988

KRUSE TA, BOLUND L, GRZESCHIK KH, ROPERS HH, SJÖSTRÖM H, NORÉN O, MANTEI N, SEMENZA G. The Human Lactase-Phlorizin Hydrolase Gene is Located on Chromosome 2, Federation of European Biochemical Societies, 1988, 240, 123-126.

KUOKKANAN et al., 2006

KUOKKANAN M, KOKKONEN J, ENATTAH NS. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Gengenital Lactase Deficiency, The American Journal of Human Genetics, 2006, 78, 339-344.

KUOKKANAN et al., 2003

KUOKKANAN M, ENATTAH NS, OKSANEN A, SAVILAH E, ORPANA A, JÄRVELÄ I. Transcriptional Regulation of the Lactase-phlorizin Hydrolase Gen by Polymorphisms Associated with Adult-Hypolactasia, Gut, 2003, 52, 647-652.

LEDOCHOWSKI et al., 2003

LEDOCHOWSKI M, BAIR H, FUCHS D. Laktoseintoleranz, Journal für Ernährungsmedizin, 2003, 5 (1), 7-14.

LLOYD et al., 1992

LLOYD M, MEVISSSEN G, FISCHER M, OLSEN W, GOODSPEED D, GENINI M, BOLL W, SEMENZS G, MENTEI N. Regulation of Inestinal Lactase in Adult Hypolactasia, The Journal of Clinical Investigation, 1992, 89, 524-529.

LOMER et al., 2008

LOMER MCE, PARKES GC, SANDERSON JD. Lactose Intolerance in Clinical Practice - Myths and Realities, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2008, 27, 93-103.

MELONI et al., 2001

MELONI GF, COLOMBO C, LA VECCHIA C, PACIFICO A, TOMASI P, OGANA A, MARINARO AM, MELONI T. High Prevalence of Lactose Absorbers in Northers Sardinian Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus, The American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 73, 582-585.

METNEKI et al., 1984

METNEKI J, CZEIZEL A, FLATZ S, FLATZ G. A Study of Lactose Absorption Capacity in Twins, Human Genetics, 1984, 67, 296-300.

MONTGOMERY et al., 1991

MONTGOMERY RK, BÜLLER HA, RINGS EH, GRAND RJ. Lactose Intolerance and the Genetic Regulation of Intestinal Lactase-Phlorizin Hydrolase, The FASEB Journal, 1991, 5, 2824-2832.

MULCARE et al., 2004

MULCARE CA, WEALE ME, JONES AL, CONNEL B, ZEITLYN D, TAREKEGN A, SWALLOW D, BRADMAN N, THOMAS M. The T Allele of a Single-Nucleotide Polymorphism 13.9 kb Upstream of the Lactase Gene (LCT) (C-13.9kbT) Does Not Predict or Cause the Lactase-Persistence Phenotype in Africans, *The American Journal of Human Genetics*, 2004, 74, 1102-1110.

NAIM et al., 1994

NAIM HY, JACOB R, NAIM H, SAMBROOK JF, GETTING MJH. The Pro Region of Human Intestinal Lactase-Phlorizin-Hydrolase, *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 43, 26933-26943

OBERMAYER-PIETSCH, 2004

OBERMAYER-PIETSCH B. Knochendichte und Laktoseintoleranz - Übersicht über aktuelle Entwicklungen, *Journal für Mineralstoffwechsel*, 2004, 11 (3), 20-23.

OLDS L und SIBLEY, 2003

OLDS L C, SIBLEY E. Lactase Persistence DNA Variant Enhances Lactase Promoter Activity in vitro: Functional Role as a Cis Regulatory Element, *Human Molecular Genetics*, 2003, 12 (18), 2333-2340.

PIMENTAL et al., 2003

PIMENTAL M, KONG Y, PARK S. Breath Testing to Evaluate Lactose Intolerance in Irritable Bowel Syndrome Correlates with Lactulose Testing and may not Reflect True Lactose Malabsorption, *The American Journal of Gastroenterology*, 2003, 98, 2700-2704.

POTTER et al., 1985

POTTER J, HO MW, BOLTON H, FURTH AJ, SWALLOW DM, GRIFLITHS B. Human Lactase and the Molecular Basis of Lactase Persistence, *Biochemical Genetics*, 1985, 23, 5 (6), 423.

PRIBILA et al., 2000

PRIBILA BA, HERTZLER SR, MARTIN BR, WEAVER CM, SAVAIANO DA. Improved Lactose Digestion and Intolerance among African-American adolescent Girls Fed a Dairy-Rich Diet, *Journal of the American Diet Association*, 2000, 100, 524-528.

PSCHYREMBEL KLINISCHES WÖRTERBUCH, 2002

PSCHYREMBEL KLINISCHES WÖRTERBUCH, 259. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 2002.

RAO et al., 1994

RAO DR, BELLO H, WARREN AP, BROWN GE. Prevalence of Lactose Maldigestion Influence and Interaction of Age, Race, and Sex, *Digestive Diseases and Sciences*, 1994, 39 (7), 1519-1524.

RASINPERÄ et al., 2003

RASINPERÄ H, KUOKKANEN M, KOLHO KL, LINDAHL H, ENATTAH NS, SAVILAHTI E, ORPANA A, JÄRVELÄ I. Transcriptional Downregulation of the Lactase (LCT) Gene During Childhood, *Gut*, 2003, 54, 1660-1661.

RASINPERÄ et al., 2006

RASINPERÄ H, SAARINEN K, PELKONEN A, JÄRVELÄ I, SAVILAHI E, KOLHO HL. Molecularly Defined Adult-Type Hypolactasia in School-Aged Children with a Previous History of Cow's Milk Allergy, *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12 (14), 2264-2268.

RASINPERÄ et al., 2004

RASINPERÄ H, SAVILAHTI E, ENATTAH N S, KUOKKANEN M, TÄTTERMAN N, LINDAHL H, JÄRVELÄ I, KOLHO KL. A Genetic Test which Can be Used to Diagnose Adult-Type Hypolactasia in Children, *Gut*, 2004, 53, 1571-1576.

RASINPERÄ, 2006

RASINPERÄ H. Adult-Type Hypolactasia: Genotype-Phenotype Correlation, *Helsinki University Biomedical Dissertations*, 76, 2006.

RENNER und RENZ-SCHAUEN, 1994

RENNER E, RENZ-SCHAUEN A, Nährwerttabellen für Milch- und Milchprodukte, 1994, Gießen, Institut für Humanernährung der CAU.

ROSENKRANZ et al., 1982

ROSENKRANZ W, HADORN B, MÜLLER W, HEINZ-ERIAN P, HENSEN CH, FLATZ G. Distribution of Human Adult Lactase Phenotypes in the Population of Austria, *Human Genetics*, 1982, 62, 158-161.

ROSSI et al., 1997

ROSSI M, MAIURI L, FUSCO MI, SALVATI VM, FUCCIO A, AURICCHIO S, MANTEI N, ZECCA L, GLOOR SM, SEMENZA G. Lactase Persistence versus Decline in Human Adults: Multifactorial Events are Involved in Down-Regulation after Weaning, *Gastroenterology*, 1997, 112 (5), 1506-1514.

SAHI et al., 1973

SAHI T, ISOKOSKI I, JUSSILA J, LAUNIALA K, PYÖRÄLÄ K. Recessive Inheritance of Adult-type Lactose Malabsorption, *The Lancet*, 1973, 13, 823-825.

SAHI, 1974

SAHI T. The Inheritance of Selective Adult-Type Lactose Malabsorption, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 9, Supplement 30, 1974, 1-73.

SAHI, 1994 a

SAHI T, Hypolactasia and Lactase Persistence - Historical review and the Terminology, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1994, 29, Supplement 202, 1-6.

SAHI, 1994 b

SAHI T, Genetics and Epidemiology of Adult-type Hypolactasia, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1994, Supplement, 1994, 29, Supplement 202, 7-20.

SAMPSON et al., 1992

SAMPSON H A. Food Allergy, *The Journal of the American Medical Association*, 1997, 278, 1888-1894.

SCRIMSHAW und MURRAY, 1988

SCRIMSHAW NS, MURRAY EB. The Acceptability of Milk and Milk Products in Populations with a high Prevalence of Lactose Intolerance, The American Journal of Clinical Nutrition, 1988, 48, 1083-1159.

SIMOONS et al., 2001

SIMOONS F J. Persistence of Lactase Activity among Northern Europeans: A Weighing of Evidence for the Calcium Absorption Hypothesis, Ecology of Food and Nutrition, 2001, 40 (5), 397-469.

SUN et al., 2007

SUN HM, QIAO YD, CHEN F, XU LD, BAI J, FU SB. The Lactase Gene -13910 T Allele can not Predict the Lactase-Persistence Phenotype in North China, Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2007, 16 (4), 598-601.

SWALLOW, 2003

SWALLOW DM. Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance, Annual Review of Genetics, 2003, 37, 197-219.

TISHKOFF et al., 2007

TISHKOFF SA, REED FA, RANCIARO A, VOIGHT BF, BABBITT CC, SILVERMAN JS, POWELL K, MORTENSEN H, HIRBO JB, OSMAN M, IBRAHIM M, OMAR SA, LEMA G, NYAMBO TB, GHORI J, BUMPSTEAD S, PRITCHARD JK, WRAY GA, DELOUKAS P. Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe, Nature Genetics, 2007, 39, 31-40.

TROELSEN et al., 2000

TROELSEN J T, OLSEN J, MOLLE J, SJÖSTRÖM H. An Upstream Polymorphism Associated with Lactase Persistence Has Increased Enhancer Activity, *Gastroenterology*, 2003, 125, 1686-1694.

VERSTEGE et al., 2005

VERSTEGE A, MEHL A, ROLINCK-WERNINGHAUS C. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges, *Clinical and Experimental Allergy*, 2005, 35, 1220–1226.

VESA et al., 2000

VESA TH, MARTEAU P, KORPELA R. Lactose Intolerance, *The Journal of the American College of Nutrition*, 2000, 19 (2), 165-175.

WANG et al., 1995

WANG Y, HARVEY CB, PRATT WS, SAMS VR, SARNER M, ROSSI M, AURICCHIO S, SWALLOW DM. The Lactase Persistence/Non-Persistence Polymorphism is Controlled by a Cis-Acting Element, *Human Molecular Genetics*, 1995, 4 (4), 657-662.

WATSON et al., 2007

WATSON JD, CAUDY AM, MYERS RM, WITKOWSKI JA. *Recombinant DNA: Genes and Genomes - A Short Course*, Cold Spring Harbor Press, 2007, 57–58.

WELSH et al., 1978

WELSH JD, POLEY J, BHATIA M, STEVENSON DE. Intestinal Disaccharidase Activities in Relation to Age, Race, and Mucosal Damage, *Gastroenterology*, 1978, 75 (5), 847-855.

WERMUTH et al., 2008

WERMUTH J, BRAEGGER C, ARNDT D, MEIER R. Laktoseintoleranz, Schweizerisches Medizinisches Forum, 2008, 8 (40), 746–750.

YANG et al., 2008

YANG Y, HE M, CUI H, BIAN L, WANG Z. The Prevalence of Lactase Deficiency and Lactose Intolerance in Chinese children of Different Ages, Chinese Medical Journal, 2000, 113 (12), 1129-1132.

INTERNETQUELLEN:

- http://www.biohit.com/de/products.asp?document_id=1518&cat_id=1323,
Zugriff am 14.12.2008
- http://www.genericassays.com/deu/prod/PI/GA_PI_D_Laktoseintoleranz.pdf,
Zugriff am 30.1.2008
- <http://www.zeit.de/online/2007/09/laktose-milchzucker-gewoehnung?page=2>,
Zugriff am 22.9.2008

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Tanja Bacher

geboren am 04. November 1981

Tanja.Bacher@gmx.at

Telefon: 0676/9707710

Hauptwohnsitz:

Krakaudorf 61

8854 Krakaudorf

Nebenwohnsitz:

Kaiserin-Elisabeth-Str. 7/6/4

2344 Maria Enzersdorf

Ausbildung

10/2001 – heute

Diplomstudium der Ernährungswissenschaften an der
Universität Wien, mit Schwerpunkt Ernährungsökonomie

Juni 2001

Matura am Oberstufenrealgymnasium in Murau mit
ausgezeichnetem Erfolg

Beruflicher Werdegang

02/2008 – heute

Quality Assurance Assistant Manager

Unilever Austria Foods, Foodsolutions & Ice Cream, Wien

01/2007 - 02/2008

Technical Assistant Manager Eskimo

Unilever Austria Ice Cream, Wien

11/2005 - 01/2007

Combined Job in den Bereichen Development Department
Eskimo & Konsumentenservice Eskimo und Iglo

Unilever Austria Frozen Food (Eskimo/Iglo), Wien

02/2005 - 11/2005	Entwicklung, Organisation & Durchführung des Qualitätssicherungsprojektes „Arrow Plus - Einhaltung der Tiefkühlkette von der Produktion bis in den Handel“ <i>Unilever Austria Eskimo/Iglo, Wien</i>
12/2004 - 02/2005	Mitarbeit am Projekt APO.K. – Arzneimittelsicherheitsgurt <i>Pharmcare Networks, Wien</i>
10/2003 - 08/2004	Teilzeitbeschäftigung Einzelhandel <i>ADEG Eder, Krakaudorf</i>
Sommer 2000-2003	Ferialpraktikum Einzelhandel <i>ADEG Eder, Krakaudorf</i>
Sommer 1999	Organisation & Durchführung Kinderbetreuung <i>Tourismusverband Krakautal</i>

Fortbildungen

- Iglo/Eskimo-Toolbox Careline, 17. und 18. April 2006
- Einführung in die praktische Eissensorik, Unilever Deutschland, Eisfabrik Heppenheim, 28. März 2007
- VEÖ-Success-MultiplikatorInnenveranstaltung „Die sichere Welt des Essens?“ ...im Visier der Ernährungswissenschaften, 19. Oktober 2007
- Grundlagen der Sensorik, Lebensmittelversuchsanstalt (LVA), 20. Februar 2008
- Einführung in das Projektmanagement, 20. und 21. November 2008
- IFS – Inhalte und Praxistipps, Lebensmittelversuchsanstalt (LVA), 3. Juni 2009
- HACCP Training, Unilever Quality Mega Week, Kattovitz, Polen, 17. und 18. September 2009