





# Laktoseintoleranz: Welchen Sinn macht der Gentest?

Dr. phil. II Christoph Noppen  
VIOLLIER AG

# Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Überblick

Sie vertragen nicht...	Essen können Sie...	Hinweis auf...
alle Milchprodukte	Butter und Sahne (kleine Mengen)	Milcheiweiß-Allergie (Casein); selten
Bergkäse, Emmentaler, Schimmelkäse (=gereifte Käsesorten)	Trinkmilch, Joghurt, Quark, junger Käse	Histamin- Pseudoallergie
Butter, Sahne, fettreicher Käse	Fettarme Milch, Buttermilch	Gallensteinleiden

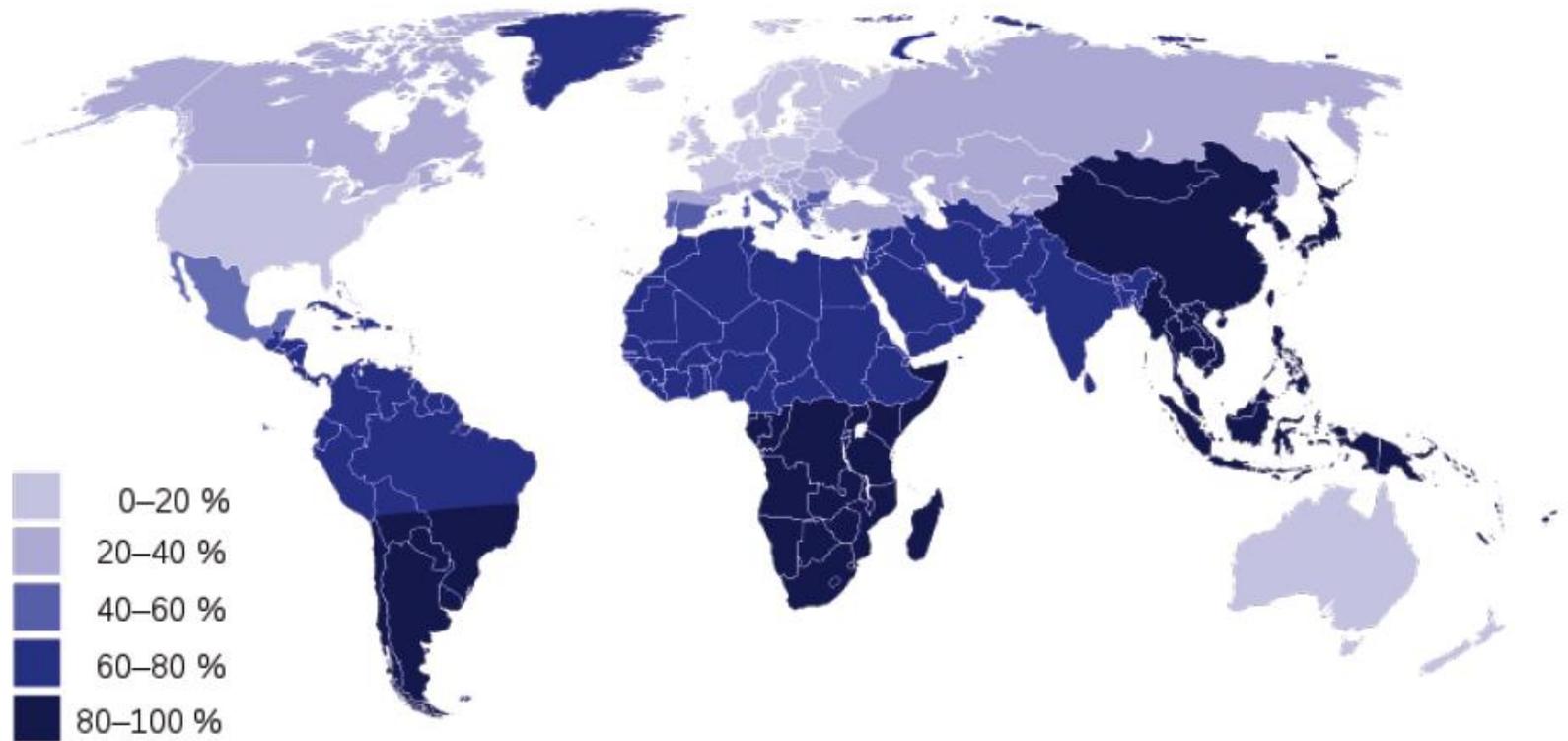
# Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Überblick

Sie vertragen nicht...	Essen können Sie...	Hinweis auf...
alle Milchprodukte	Butter und Sahne (kleine Mengen)	Milcheiweiß-Allergie (Casein); selten
Bergkäse, Emmentaler, Schimmelkäse (=gereifte Käsesorten)	Trinkmilch, Joghurt, Quark, junger Käse	Histamin- Pseudoallergie
Butter, Sahne, fettreicher Käse	Fettarme Milch, Buttermilch	Gallensteinleiden
Milch, Joghurt, Quark, Milcheis	Käse, Frischkäse	verschiedene Formen Laktoseintoleranz

# Ursachen der Laktoseintoleranz

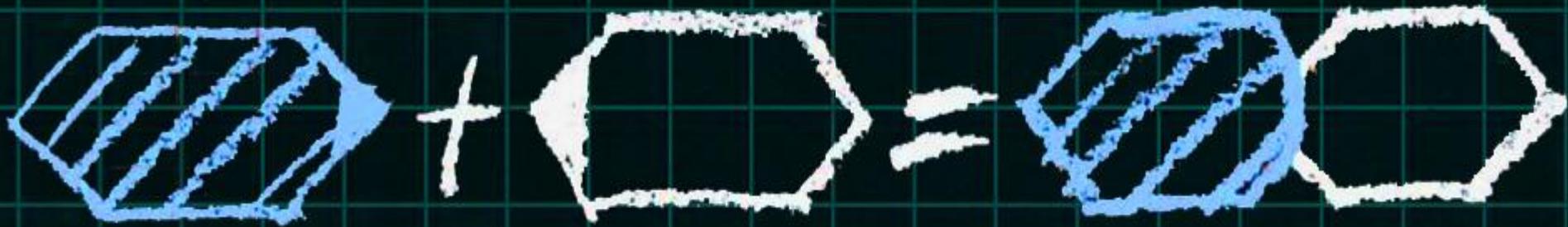
- Hereditärer Laktasemangel (selten, 1:30.000)
- **Primäre Laktoseintoleranz = erworbener Laktasemangel (häufigste Ursache, tritt ab dem 6. Lebensjahr auf)**
- Sekundäre Laktosemalabsorption
- Dünndarmerkrankungen: Zöliakie, akute Gastroenteritis, M. Crohn
- Schnelle Passage: Magen-, Dünndarmresektionen
- Reizdarmsyndrom

# Häufigkeit des Laktasemangels



**Traubenzucker**  
(Glukose)

**Schleimzucker**  
(Galaktose)



**Milchzucker**  
(Laktose)

# Worin Laktose enthalten ist...

## Laktosegehalt

<b>Muttermilch:</b>	<b>7,5 g pro dl</b>
<b>Kuhmilch:</b>	<b>4,7 g pro dl</b>
<b>Schafmilch:</b>	<b>4,7 g pro dl</b>
<b>Ziegenmilch:</b>	<b>4,4 g pro dl</b>



<b>2 dl Voll- oder Magermilch (Kuhmilch) enthält</b>	<b>9,6 g</b>
<b>180 g Joghurt</b>	<b>5,7 g</b>
<b>100 g Hüttenkäse</b>	<b>2,4 g</b>
<b>60 g Weichkäse</b>	<b>0,2 g</b>
<b>60 g Hartkäse</b>	<b>0,1 g</b>

# Worin Laktose versteckt ist...

Als Zutaten bei der Lebensmittelverarbeitung, z.B. Milchpulver, Magermilchpulver, Molke, Milchserum

In Gewürzmischungen, Gebäck, Guetzli, Schokolade, Fertiggerichten, Wurstwaren und Getränken, sowie Medikamenten und homöopathischen Globuli

Deklarationspflicht



## ...Symptome



Erbrechen



Übelkeit



Blähungen



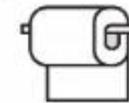
Kopfschmerzen,  
Unwohlsein



Völlegefühl



Bauchkrämpfe



Durchfall

**schon etwa 8 min – 2 h nach Einnahme, je nach Dosis**

# Symptome

**...sind sehr individuell unterschiedlich ausgeprägt und werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst**

- **Menge der verzehrbaren Laktose**
- **Restaktivität der Laktase**
- **Zusammensetzung der Dickdarmflora**
- **Verweildauer der Nahrung im Magen**
- **Verweildauer der Nahrung im Dünndarm**

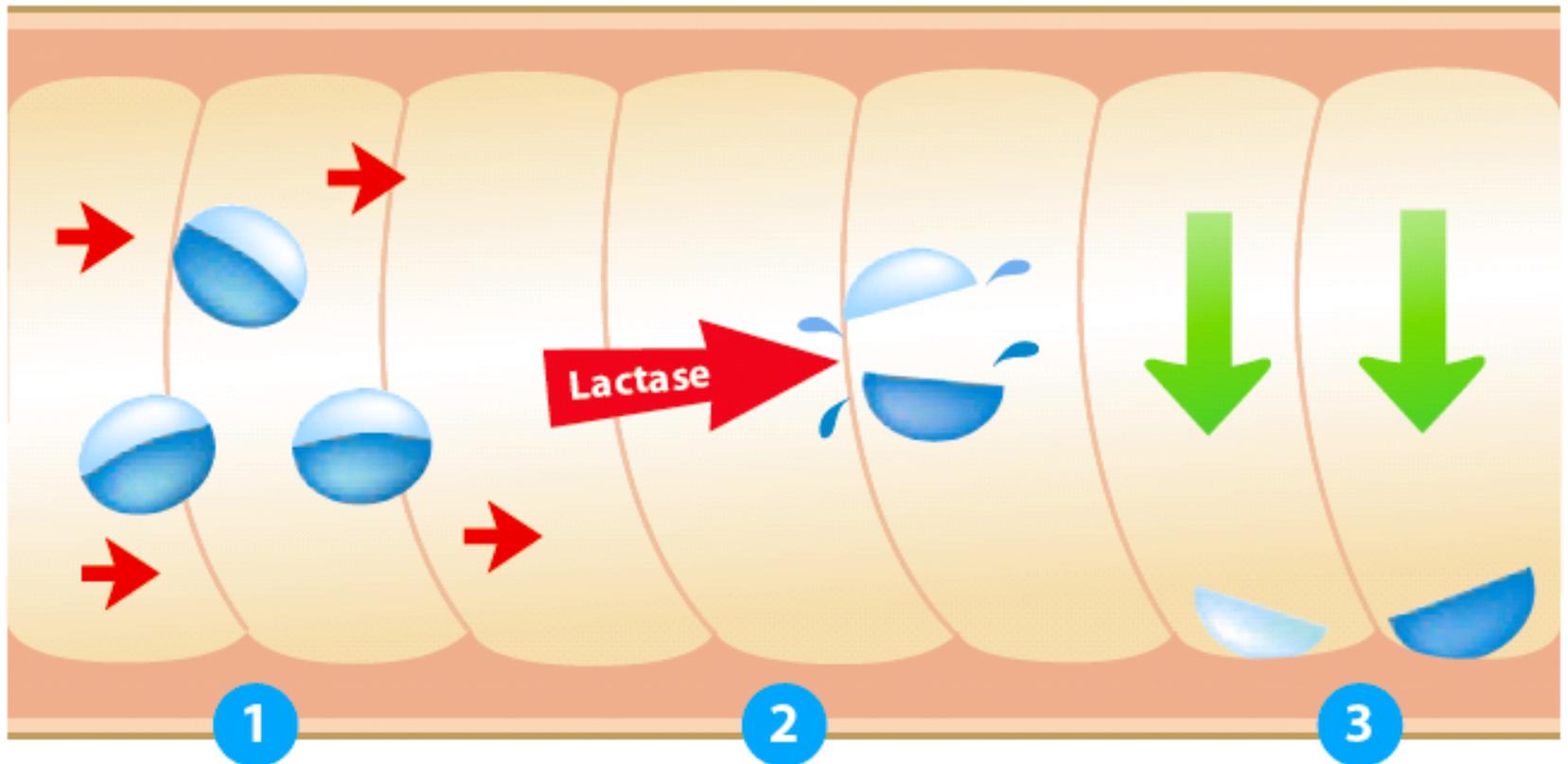


## ...und Komplikationen / Spätfolgen

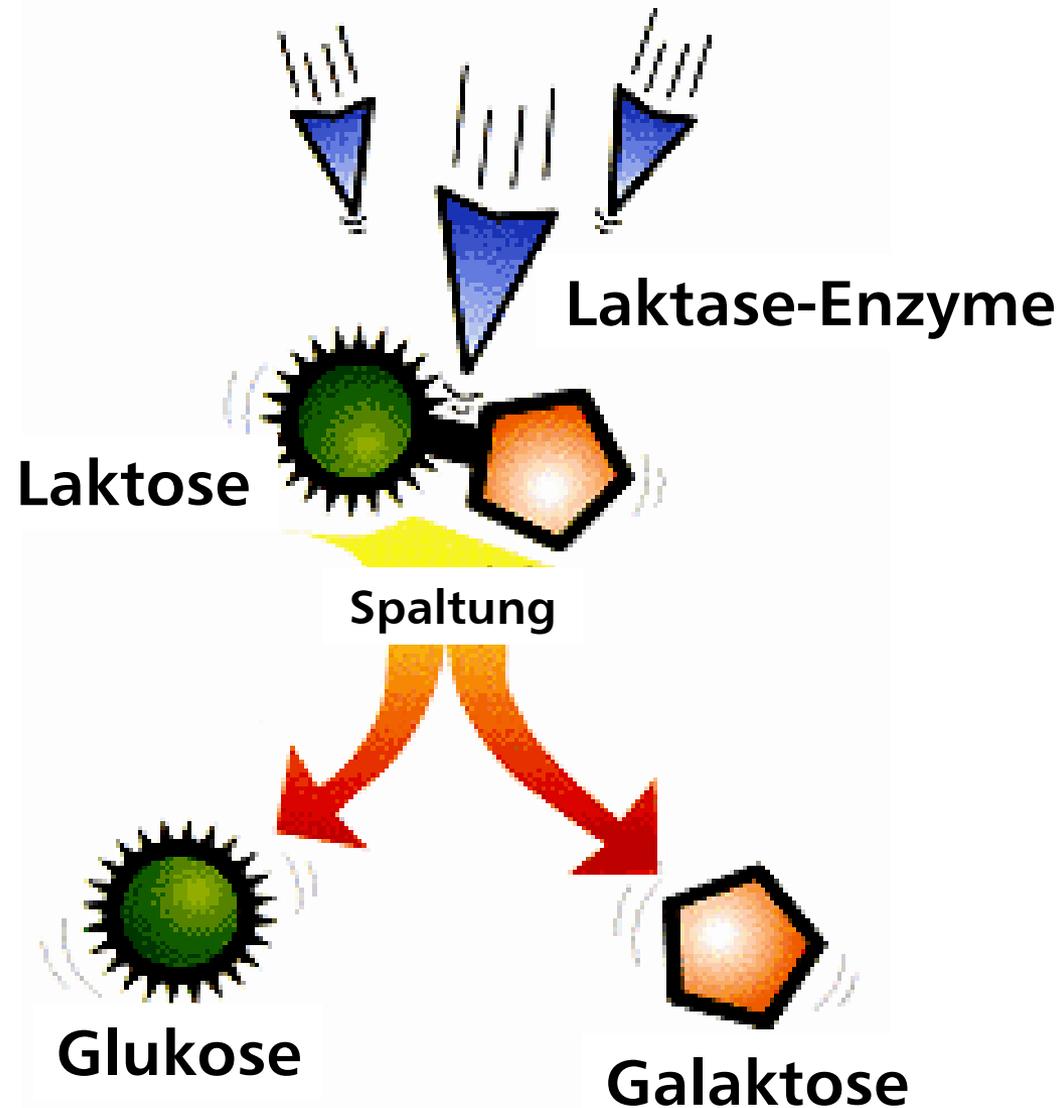


- Werden Milchprodukte gemieden, kann ein Calciummangel und ein Verlust der Knochendichte entstehen (Osteoporose)
- Patienten haben häufig auch eine Fruktoseintoleranz (70%)

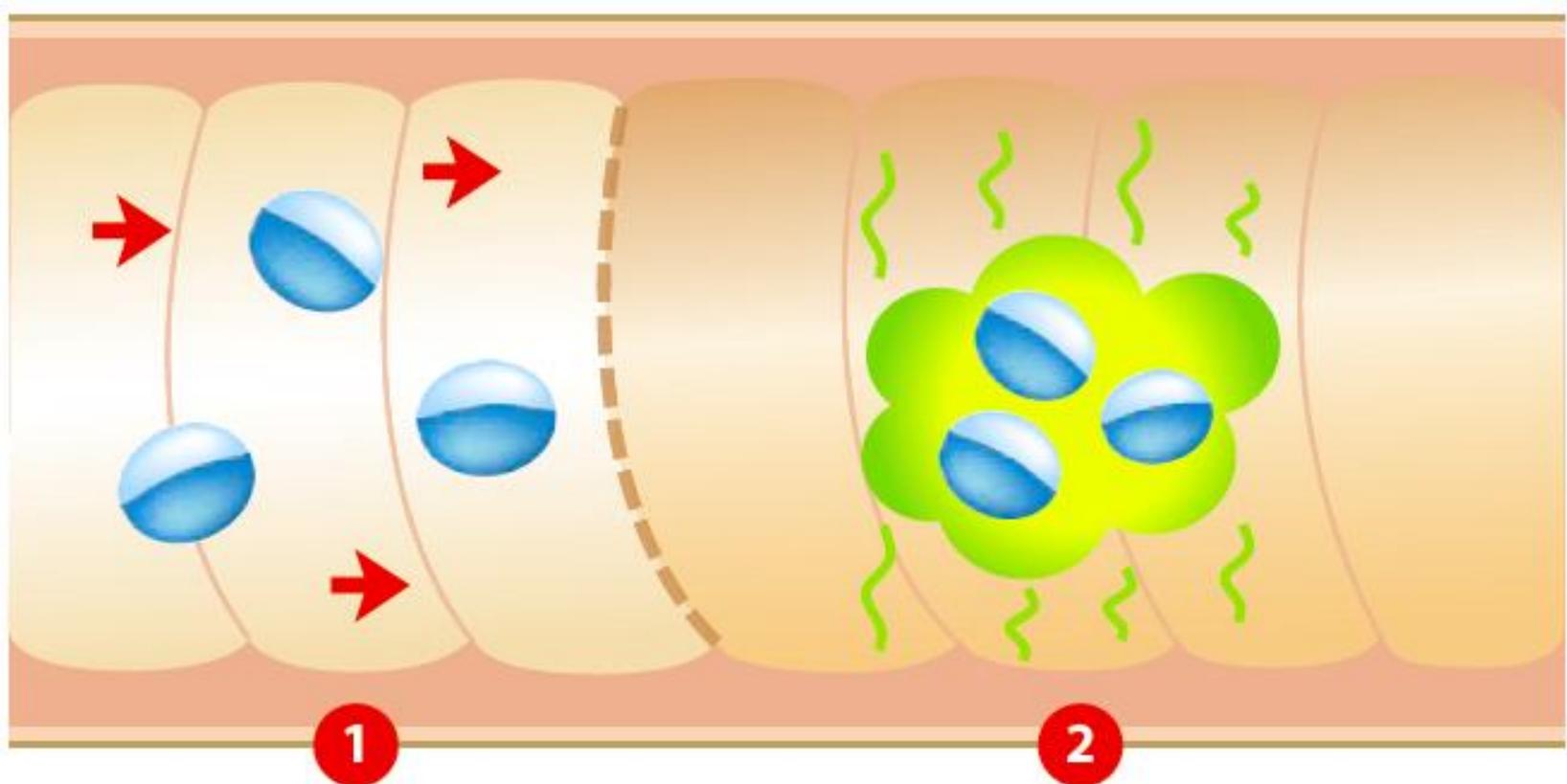
# Laktosetoleranz



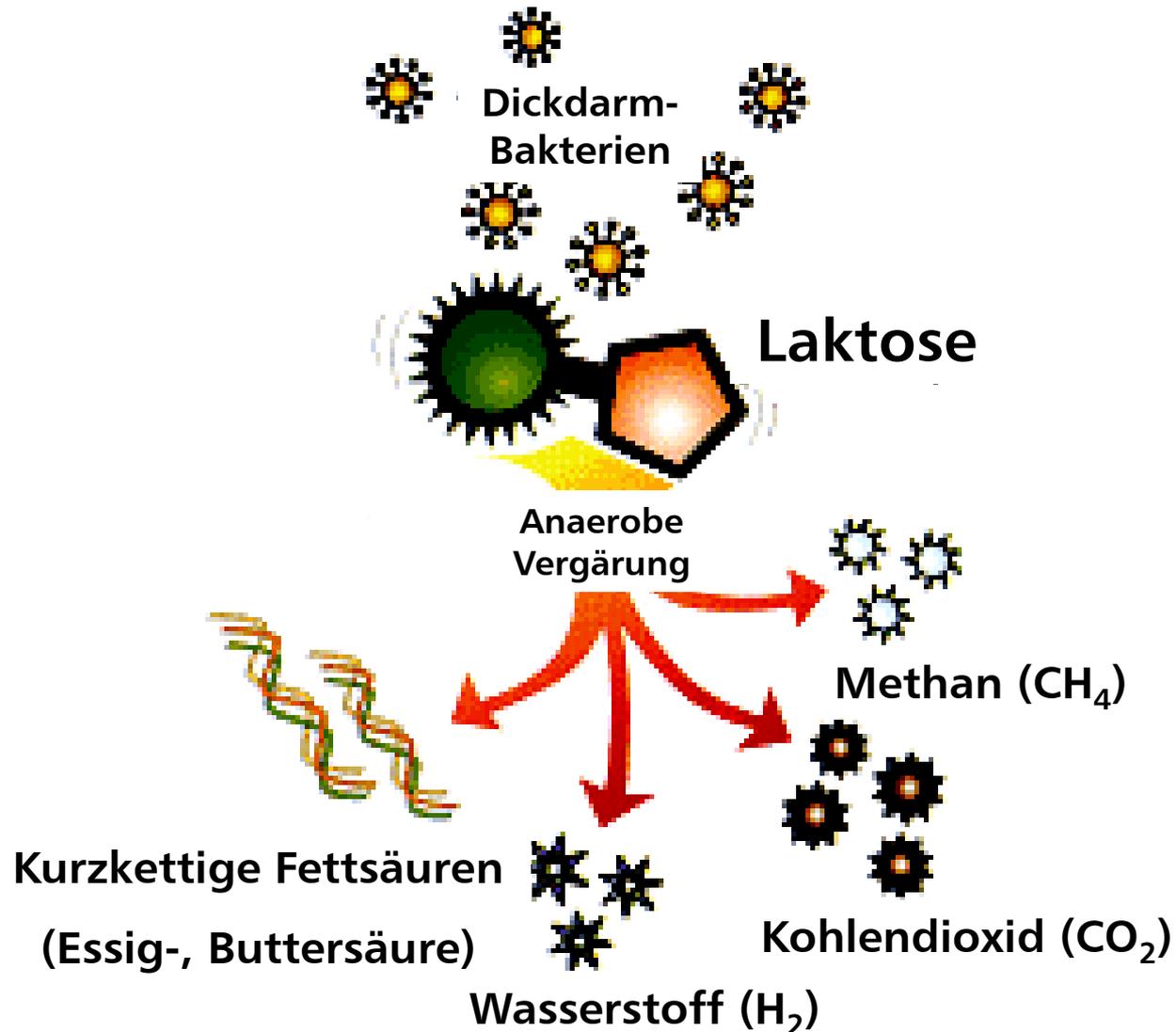
# Laktosetoleranz



# Laktoseintoleranz



# Laktoseintoleranz



# Primäre Laktoseintoleranz

- Diättest (~ 1 Monat ohne Laktose)
- Blutzuckertest [Glucosefreisetzung ↓]
- Laktosebelastungstest [ $H_2$  in der Atemluft ↑]
- Laktasebestimmung in Duodenalbiopsie
- **Gentest Primäre Laktoseintoleranz**

# Science

ISSN: 0036-8075

VOLUME 295  
NUMBER 5555  
NOVEMBER 12, 2002

## THE HUMAN GENOME



AMERICAN ACADEMY FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE

# Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

## Informierte Zustimmung zur genetischen Diagnostik

(siehe auch [www.viollier.ch](http://www.viollier.ch))

Ich bestätige hiermit, dass ich gemäss dem Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) beraten worden bin, und dass mir genügend Zeit für Fragen und zum Bedenken eingeräumt worden ist.

Ich erkläre mich einverstanden, die angezeigte(n) genetische(n) Untersuchung(en) durchzuführen:

Untersuchung der Chromosomen (Karyotyp):  pränatal  postnatal

DNS-Untersuchung bezüglich (Name der Krankheit / Prädisposition) \_\_\_\_\_

Aus folgendem Untersuchungsmaterial \_\_\_\_\_

### Mein Entscheid zur Aufbewahrung meines Untersuchungsmaterials:

Soweit als möglich mein Untersuchungsgut für allfällige Nachuntersuchungen bzw. weitergehende Untersuchungen im Zusammenhang mit meiner gesundheitlichen Fragestellung, die für mich und meine Angehörigen wichtig sein könnten, aufbewahren.

Ja  Nein

Ich stimme der anonymisierten Verwendung von überschüssigem Untersuchungsgut für wissenschaftliche Zwecke zu. Damit ist kein Rückschluss auf meine Person möglich, und ich kann nicht über ein damit verbundenes Untersuchungsergebnis informiert werden.

Ja  Nein

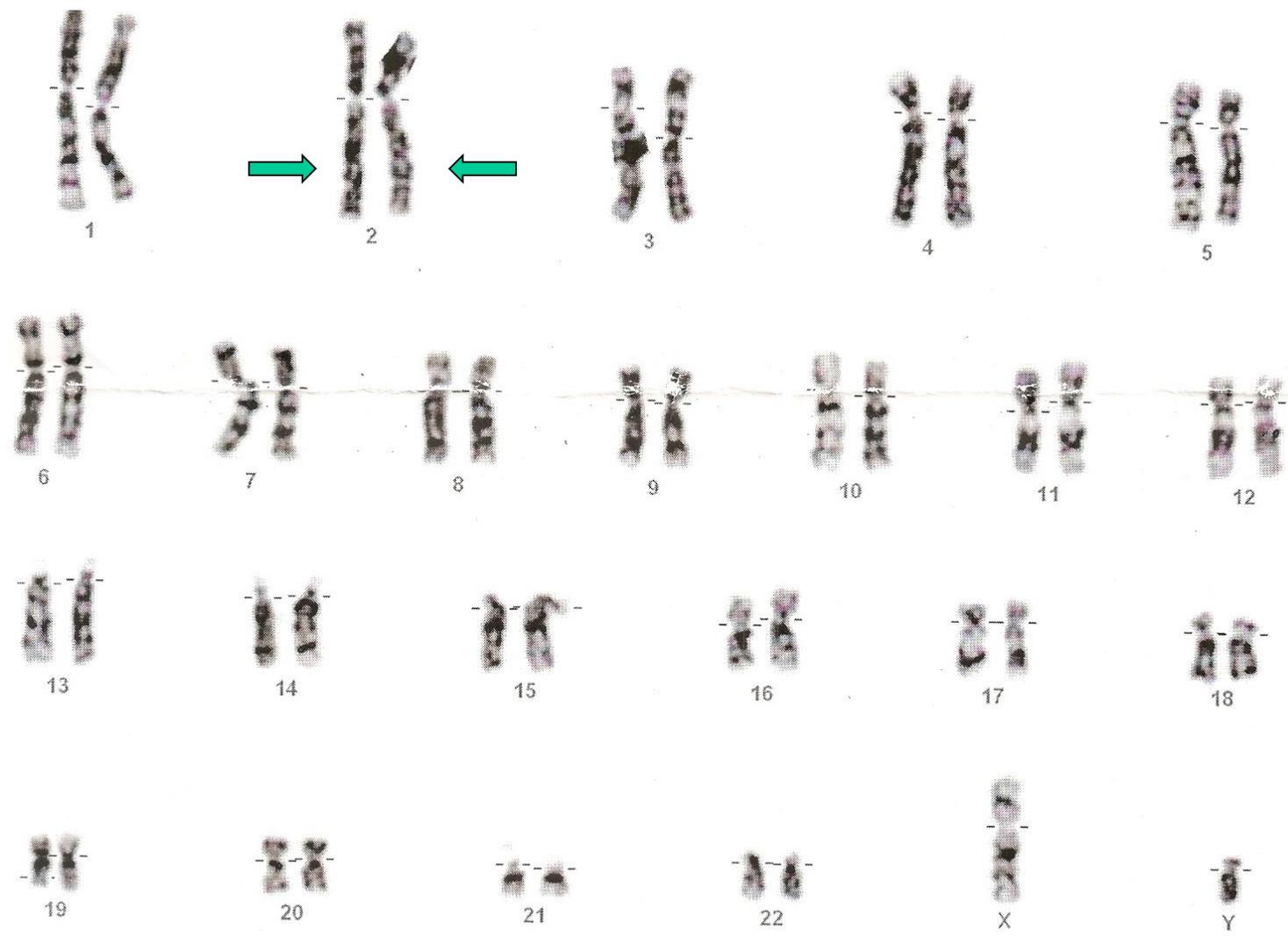
Ort \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

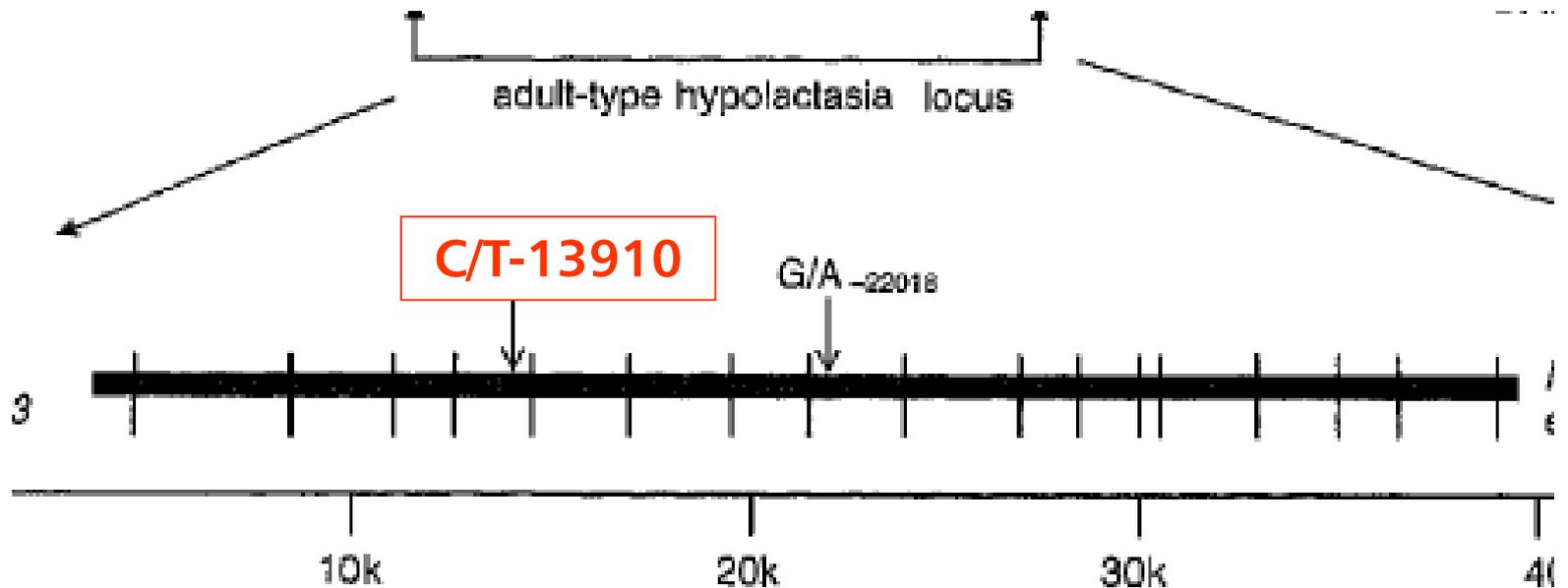
Unterschrift Patient \_\_\_\_\_

Unterschrift Arzt \_\_\_\_\_

Praxisstempel



# Genetik der Primären Laktoseintoleranz



# Primäre Laktoseintoleranz ist häufig

Basenaustausch im Laktase-Gen  
an der Sequenzposition -13910



- Genotyp TT: ca. 35% der europ. Bevölkerung  
→ keine genetische Laktoseintoleranz
- Genotyp TC: ca. 45% der europ. Bevölkerung  
→ Anlageträger genetische Laktoseintoleranz
- **Genotyp CC**: ca. 20%, jedoch Nord-Süd Gefälle  
→ positiv; **genetische Disposition Laktoseintoleranz**

# DNA-Isolation und PCR



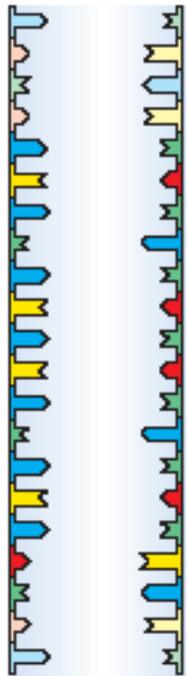
## Die Polymerase Kettenreaktion (PCR)

Der erste Schritt eines PCR-Zyklus ist die Denaturierung: bei 95°C wird der DNA-Doppelstrang in die beiden komplementären Einzelstränge aufgetrennt.

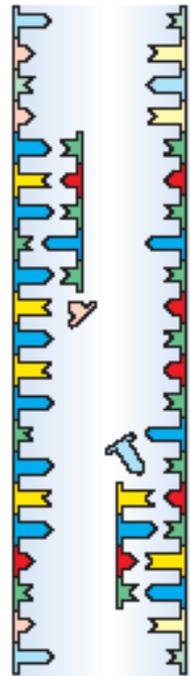
Bei 60°C wird die Reaktionslösung mit den vier DNA-Bausteinen (Adenin-, Guanin-, Cytosin- und Thymin-Ribose-Phosphat) dem hitzestabilen Enzym DNA-Polymerase und zwei Primern zugegeben. Diese Primer sind kurze Gensequenzen, die sich an den komplementären Sequenzen der DNA-Einzelstränge anlagern (Annealing). Ziel ist es nicht, die gesamte DNA zu kopieren, sondern lediglich eine kurze, charakteristische Teilsequenz.

Beim anschließenden Erhitzen auf 72°C erfolgt die Verlängerung der DNA-Stränge (Extension). Dabei wird die DNA-Teilsequenz kopiert. Daraus entstehen nach 40 Zyklen theoretisch über eine Milliarde Kopien, die hochspezifisch und leicht nachweisbar sind.

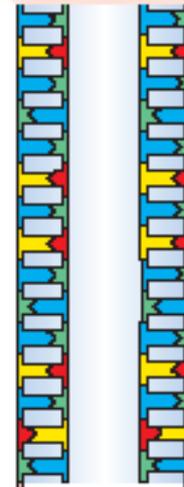
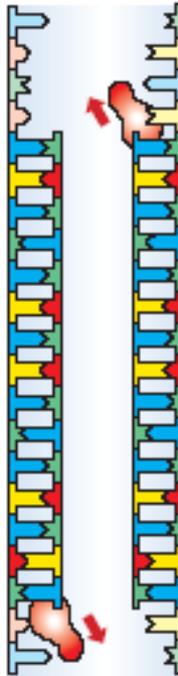
**Denaturierung**  
**95°C**



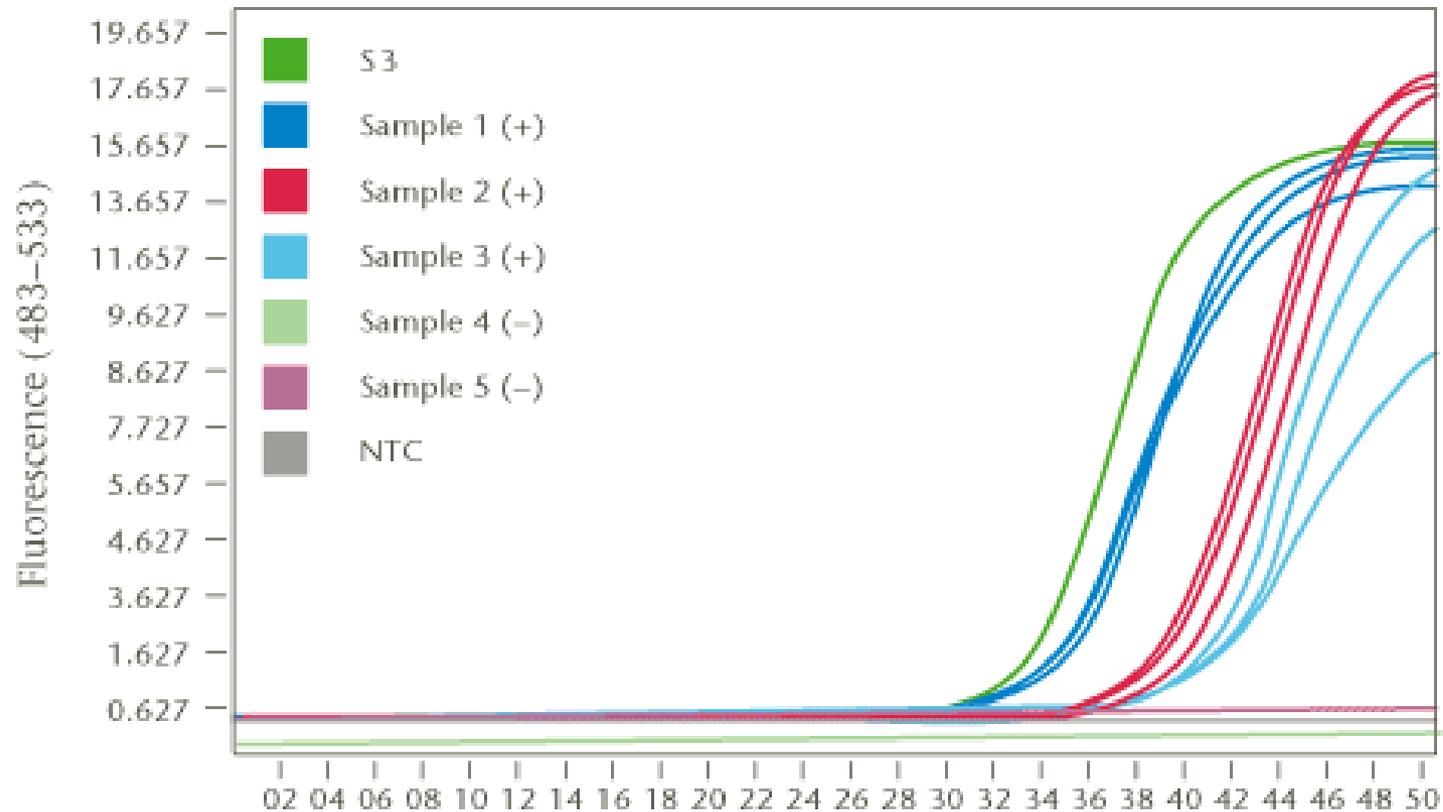
**Annealing**  
**60°C**



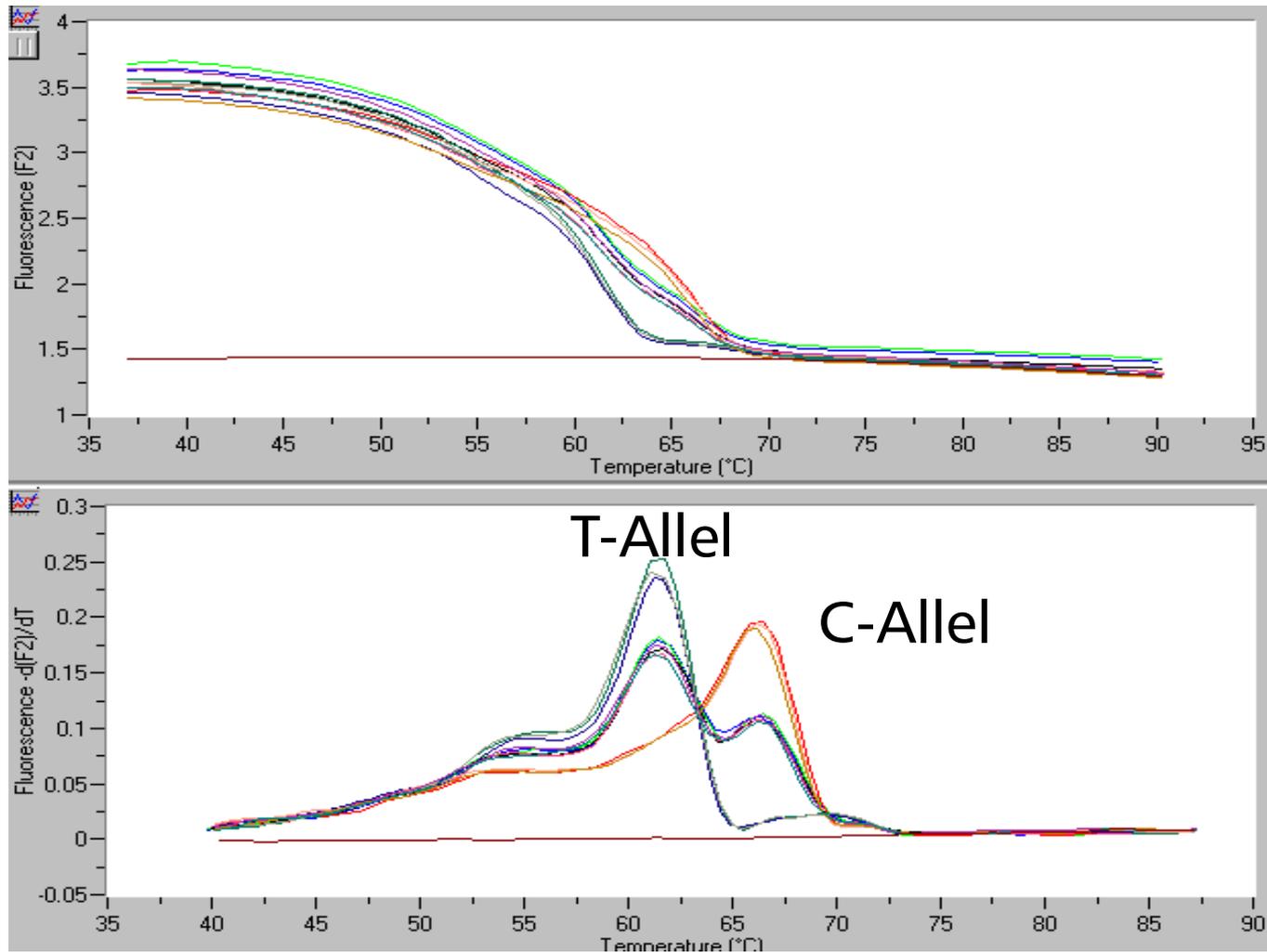
**Extension**  
**72°C**



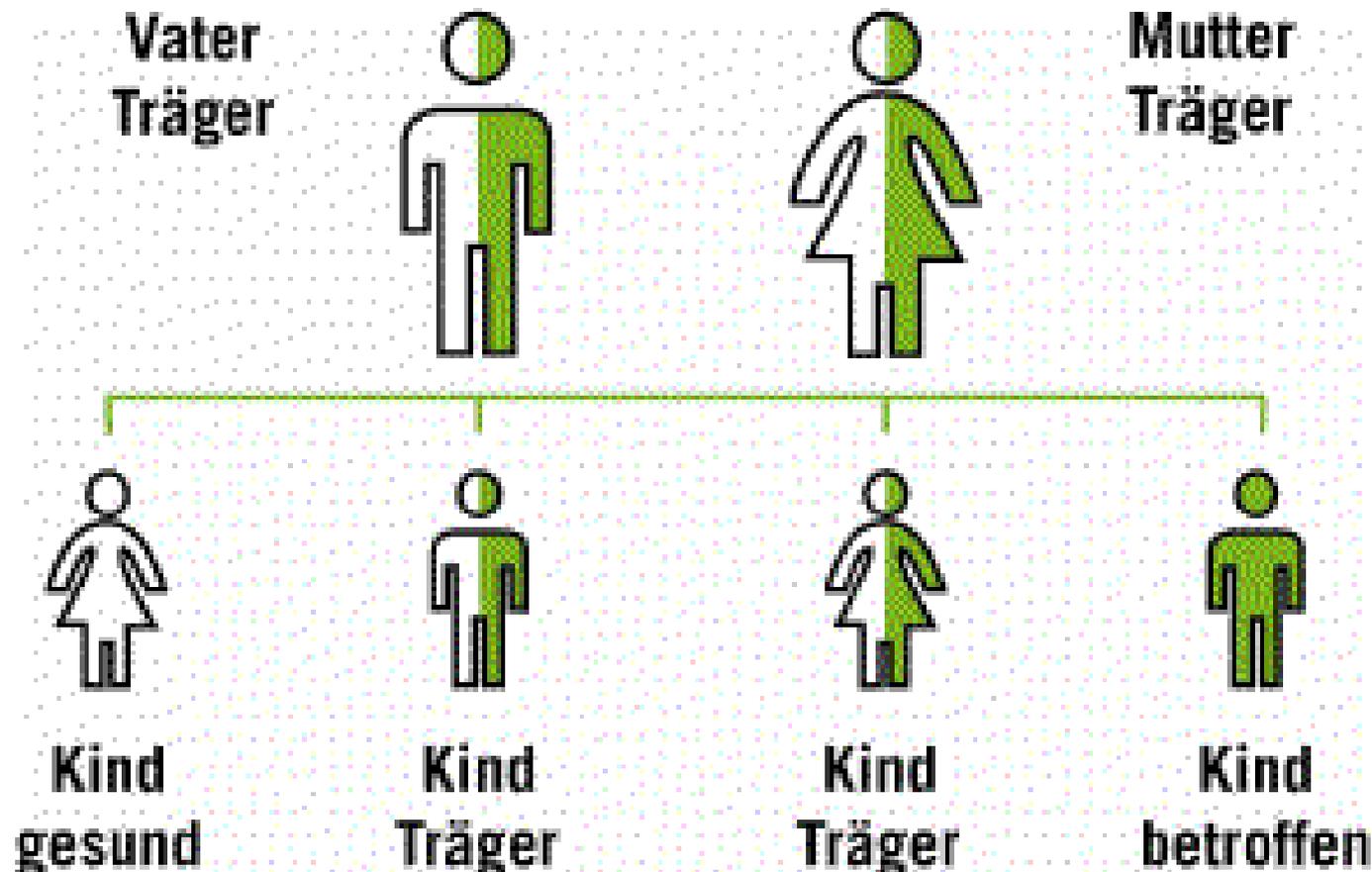
# Laktase-Genmutation (LightCycler PCR)



# Laktase-Genmutation (LightCycler PCR)



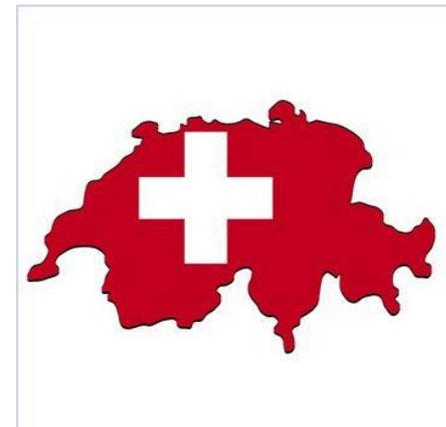
# Vererbung von genetischen Merkmalen *autosomal-rezessiv*



# Häufigkeit bei Schweizer Patienten

Genotyp	< 45 J.	> 45 J.
Keine Mutation	21%	25%
Heterozygoter Träger	42%	44%
<b>Homozygot betroffen</b>	<b>37%</b>	<b>30%*</b>

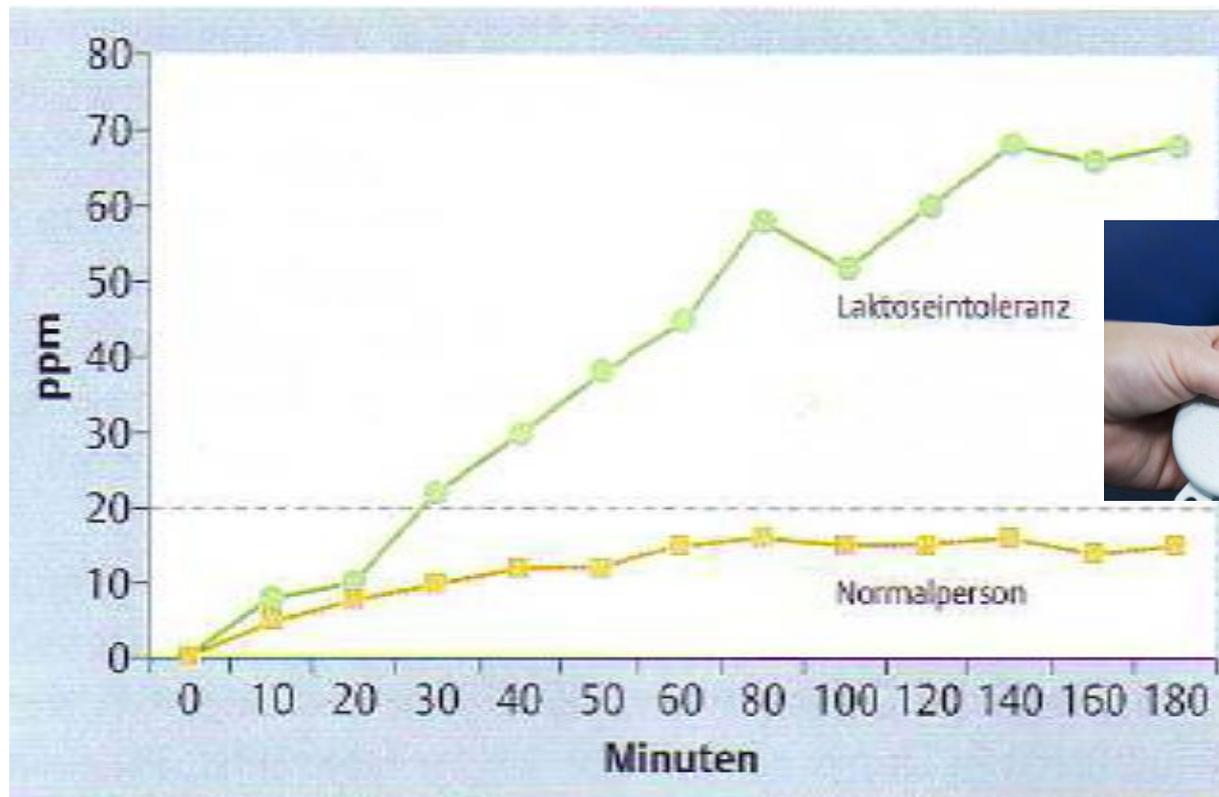
\* sekundäre Laktoseintoleranz wahrscheinlich



# Primäre Laktoseintoleranz

- Diättest ( ~ 1 Monat ohne Laktose)
- Blutzuckertest [Glucosefreisetzung ↓]
- **Laktosebelastungstest [H<sub>2</sub> in der Atemluft ↑]**
- Laktasebestimmung in Duodenalbiopsie
- Gentest Primäre Laktoseintoleranz

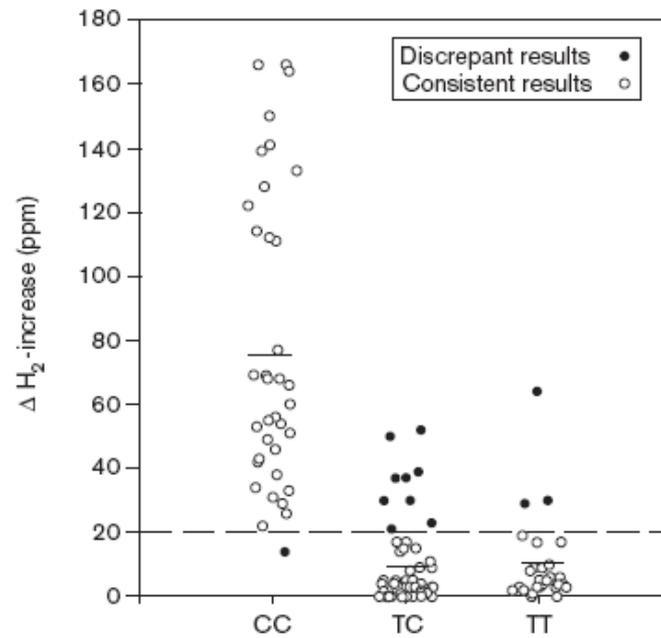
# Milchzuckerverdauung bei Laktoseintoleranz: Atemtest: Messen der H<sub>2</sub>-Ausatmung



Ähnliche Atemtests bei Fructose, Saccharose, Glukose

# Korrelation: H2 Atemtest vs. Gentest

**Laktose-: Atemtest (4h....)**



**Laktase-Gentest (...5 min)**

## Korrelation: H2 Atemtest vs. Gentest

**Table I. Summary of BTH and genotyping results**

	BTH positive n=17 (29%)	BTH negative n=41 (71%)
CC-positive n=15 (26%)	n = 15	n = 0
CC-negative n=43 (74%)	n = 2	n = 41

BTH - hydrogen breath test; BTH positive - hydrogen peak  $\geq 20$  ppm; BTH negative - hydrogen peak  $< 20$  ppm above baseline after 80 min.

# Spezifikationen des Gentests

## Hintergrund

- -13910 T/C ist der einzige genetische Polymorphismus
- Korrelation mit dem H<sub>2</sub>-Atem Test: **99 %**
- Klinische Sensitivität: **> 75-85 %** (→ ca. 20 % sekundär)
- viel komfortabler als der 50 g Laktose-Belastungstest (für H<sub>2</sub>-Atemtest Patient 4h in Praxis!)
- Unterscheidet primäre von sekundärer Form



# Befund Patient P., N. Jg. 2006, Seite 1

ANALYSE	RESULTAT	Einheit	Referenz
Pankreas-Amylase	26	U/L	13 – 53
Lipase	30	U/L	12 – 53
Pankreas-Elastase (Stuhl)	519	µg/g	> 200
Calprotectin (Stuhl)	26	mg/kg	< 50
<b>Zöliakie</b>			
Transglutaminase IgA	< 0.5	kU/L	< 7
		Grenzwert	7 - 10

-> Kein serologischer Hinweis auf Zöliakie: LR- 0.05, sofern keine glutenfreie Diät befolgt wird.

## Molekularbiologischer Nachweis

### Enteropathogene Erreger

Adenoviren PCR	negativ	.
Noroviren PCR	negativ	.
Rotaviren PCR	negativ	.
Astrovirus PCR	negativ	.
Sapovirus PCR	negativ	.
C.difficile Toxin A/B PCR	negativ	.
Campylobacter spp. PCR	negativ	.
Salmonella spp. PCR	negativ	.
EHEC Verotoxin stx1/2 PCR	negativ	.
Shigella / EIEC PCR	negativ	.
Yersinia enterocol. PCR	negativ	.
Cryptosporidium spp. PCR	negativ	.
Entamoeba histolytica PCR	negativ	.
Giardia lamblia PCR	negativ	.

# Befund Patient P., N. Jg. 2006, Seite 2

ANALYSE	RESULTAT	Einheit	Referenz
Laktoseintoleranz	<p>Der Patient ist heterozygoter Träger der Mutation -13910 T&gt;C im Laktase Gen.</p> <p>Genotyp: -13910TC</p> <p>Es besteht kein Hinweis auf eine genetisch bedingte, primäre Laktoseintoleranz.</p> <p>Zum Ausschluss einer erworbenen (sekundären) Laktoseintoleranz, empfehlen wir einen Laktose-Resorptionstest.</p> <p>Weiterführende Fachinformationen für Ärzte und Quellen für Patienten unter <a href="http://www.viollier.ch">www.viollier.ch</a> &gt; Publikationen &gt; Gesundheitsthemen.</p> <p>Bei Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung: Für molekularbiologische und medizinisch genetische Fachfragen, Dr. phil. II Christoph Noppen, Tel. 061 486 14 79</p>		

## Mikrobiologie

Stuhl		16.04.2020 / 12:34
Helminthen/Helmintheneier	<p>Nachweis von: Enterobius vermicularis Eier</p>	



# Befund Patientin W., D. Jg. 1998

Auftrags-Nr.

33.569.204

ANALYSE	RESULTAT	Einheit	Referenz
<b>Stoffwechsel</b>			
C-reaktives Protein	3.0	mg/L	< 10
<b>Allergie</b>			
Immunglobulin E	5.8	kIU/L	< 115
Diaminoxidase (DAO)	5.8 ↓	kU/L	> 10
		Grauzone	3-10
-> Diese Analyse wird in einem externen Labor durchgeführt.			
<b>Nahrungsmittel</b>			
Nahrungsmittel fx5 IgE	0	CAP-Klasse	0
Nahrungsmittel fx5 IgE	0.13	kIU/L	< 0.10
Dorsch, Erdnuss, Hühnereiweiss, Milch, Sojabohne, Weizen			
Milcheiweiss IgE	0	CAP-Klasse	0
Milcheiweiss IgE	<0.10	kIU/L	< 0.10
Orange IgE	0	CAP-Klasse	0
Orange IgE	<0.10	kIU/L	< 0.10
<b>Genetik</b>			
<b>Genetische Disposition</b>			

Laktoseintoleranz

Der Patient ist homozygoter Träger der Mutation -13910 T>C im Laktase-Gen.

Genotyp: -13910CC

Es liegt deshalb eine genetische Disposition für eine primäre Laktoseintoleranz vor.

Weiterführende Fachinformationen für Ärzte und Quellen für Patienten unter [www.viollier.ch](http://www.viollier.ch) > Publikationen > Gesundheitsthemen.



Laktose  
Intoleranz

# Therapie

- 1. Karenzphase / laktosefreie Basiskost (max. 1 g/Tag) während ca. 2 Wochen starke Einschränkung der Laktosezufuhr (Cave: versteckte Laktosequellen, Calcium-Bedarfsdeckung)**
- 2. Testphase: schrittweise wird die Laktosemenge erhöht, um individuelle Verträglichkeit zu testen (Essprotokoll)**
- 3. Dauerernährung: Ernährung mit laktosehaltigen Lebensmitteln, je nach individueller Toleranzschwelle**





# Laktosefreie Milchprodukte und Lebensmittel

- das genussfertige Produkt enthält weniger als 0,1g/dl - schmecken je nach Verfahren etwas süsser
- Alternative: Soja- oder Reismilch plus Calcium
- Ziegen- und Schafmilch sind keine Alternativen



Kokosmilch



Mandelmilch



Hafermilch



Reismilch



Sojamilch

# Wie kann fehlende Laktase ersetzt werden?

- **Enzympräparate vermögen nur einen Teil der aufgenommenen Laktose spalten, weil sie bereits im Magen angegriffen und teilweise verdaut werden. Wirksamkeit individuell**
- **Eine Kautablette kann ca. 5 g Laktose (1dl Milch) aufspalten**



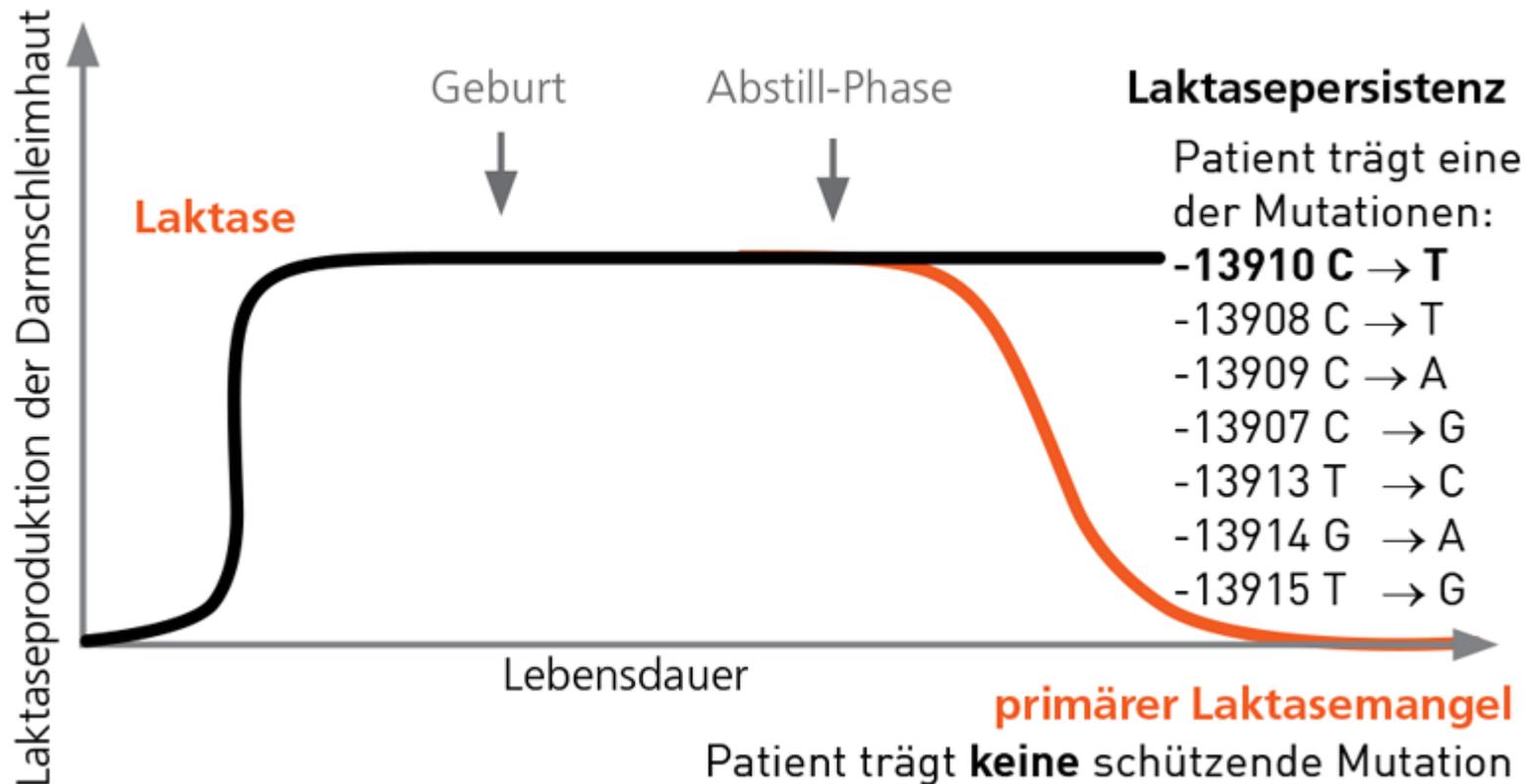
**Lacdigest**

# Gastrointestinale Erkrankungen und Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten:

## Zusammenfassung und Überblick

- Enzymdefekte: Laktose-, Fruktoseintoleranz
- Zöliakie
- Pankreasinsuffizienz, Refluxerkrankungen
- Gallensteinleiden
- Reizdarmsyndrom (Colon irritabile)
- Chron. entzündliche Darmerkrankungen: M. Crohn
- Postoperativ: Magenresektion, Kurzdarmsyndrom
- Nahrungsmittelallergien (selten, 2-4%)

# Primäre Laktoseintoleranz



# Molekulare Gendiagnostik

- Genetik stellt **innovative, schnelle** und **spezifische** Parameter zur Verfügung
  - Analysen im Rahmen der Vorsorge möglich
  - **Mehrwert** zu verschiedenen klassischen klinischen Untersuchungs-Panels
  - das Wissen um die genetischen Dispositionen erlaubt ein **verbessertes Patientenmanagement**
- bei unklaren Bauchbeschwerden an die **Laktoseintoleranz-Gen tests denken!**



# TRA DITION

## Mehr als Labormedizin

1953 gründet Dr. med. Georges Viollier in Basel das Labor Viollier zu Hause im Keller. Auf dem Schulweg holen die vier Kinder das Probenmaterial mit dem Velo aus den Milchkästen der Ärzte ab und bringen es ins Labor: Der erste Basler Velokurier ist geboren.





# Laktoseintoleranz

Konsilium: Noppen Christoph, Dr. phil. II; Molteni Sarah, Dr. pharm.; Curti Maurus, Dr. phil. II; Togni Giovanni, Dr. phil. II; Burki Dieter, Dr. med.

- Allgemeines
- Primäre Laktoseintoleranz (PLI)

Die PLI ist auf einen Polymorphismus in Position -13910 der regulatorischen Region des Laktase Gens zurückzuführen, welcher bei Homozygotie zu Laktase-Mangel im Bürstensaum der Dünndarmzotten führt. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv, so dass nur homozygote Merkmalsträger von der PLI betroffen sind. Homozygote Träger der Mutation entwickeln mit > 95%iger Wahrscheinlichkeit eine manifesten Laktasemangel im Sinne eines pathologischen H<sub>2</sub>-Tests. Die Häufigkeit homozygoter Träger beträgt in Europa etwa 15%. Weitere 45% sind heterozygote Träger einer Mutation, jedoch nicht von PLI betroffen.

Bei den Betroffenen nimmt bis zum 20. Lebensjahr die benötigte Menge der Laktase kontinuierlich ab, so dass Symptome der Erkrankung einsetzen.

Symptome: Völlegefühl, Blähungen, Bauchschmerzen, Koliken, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen  
<https://www.viollier.ch/de/produkte-und-dienstleistungen/viomecum/news/article/laktoseintoleranz/#collapse1>  
Nahrung und Arzneimitteln. In

## Stoffwechsel

- Allergie
- Allergiediagnostik
- Allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Andrologische Abklärungen
- Anti-Phospholipid-Syndrom (APS)
- α<sub>1</sub>-Antitrypsin-Mangel
- Arterielle Hypertonie und 24h-Blutdruckmessung (Remmler)
- Arzneimittelbestimmungen zur Therapiekontrolle
- Atemwegsinfektionen: klassische respiratorische Bakterien



VIOLLIER



VIOLLIER

# LACTOSE INTOLERANCE



90% of African and Asian populations have lactose intolerance



## Treatment

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed diam nonummy nibh euismod tincidunt ut laoreet dolore magna aliquam erat volutpat. Ut wisi enim ad minim veniam, quis nostrud



75% of people have various forms of lactose intolerance



## Do not eat with lactose intolerance



milk



cheese



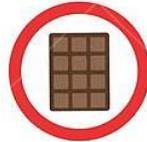
ice cream



bread



ketchup, mustard, mayonnaise



chocolate

## Symptoms



flatulence



diarrhea



nausea, vomiting



stomach ache

## Reasons



intestinal infections



antibiotics



heredity

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed diam nonummy nibh euismod tincidunt ut laoreet dolore magna aliquam erat volutpat.