

Laktoseintoleranz im Kindesalter: beeinflusst die Genetik unser Vorgehen?

Faiza Benkebil, Michel Roulet¹⁾

Übersetzung: Alexandre Corboz und Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

1) Unité de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse

Abkürzungen: Laktoseintoleranz: LI

Einführung und Definitionen

In der ambulanten Allgemeinpädiatrie ist die sekundäre Laktoseintoleranz (LI) nach einer akuten Gastroenteritis die häufigste Form einer LI. Es handelt sich im Allgemeinen um eine gutartige Situation, welche spontan ausheilt und nur ausnahmsweise diätetische Maßnahmen erfordert. Der Häufigkeit nach treten folgende andere Situationen mit LI auf:

- Die primäre LI bezeichnet ein klinisches Syndrom, bei welchem ein partieller Laktasemangel genetischen Ursprungs sich sowohl beim Kind als auch beim Erwachsenen in verschiedenem Alter und mit verschiedener Intensität äussern kann. Beim Erwachsenen wird vielfach der Ausdruck primäre Hypolaktasie verwendet.
- Sekundärer Laktasemangel als Folge einer Darmerkrankung mit histologischen Veränderungen verschiedener Ursachen (chronischer Durchfall, Zöliakie, Morbus Crohn, medikamentöse Darmläsionen bei Chemotherapie usw.), der sich nach Behandlung des Grundleidens zurückbildet.
- Kongenitaler Laktasemangel: Es handelt sich um eine seltene Situation, welche sich in schweren, therapieresistenten Durchfällen unmittelbar ab der Geburt äussert. Die Ursache ist genetisch¹⁾ und es wurden bei den befallenen Kindern verschiedene Mutationen identifiziert.

Dieser Artikel befasst sich mit der primären kindlichen LI, kurz LI genannt.

Häufigkeit und Epidemiologie

Die primäre Hypolaktasie betrifft weltweit etwa 70% der Erwachsenen. Der Prozentsatz ändert sich mit der ethnischen Herkunft und folgt einem markanten Nord-Süd-Gradi-

enten (5–100% der untersuchten Bevölkerungsanteile)²⁾. Die niedrigsten Prozentsätze werden in Nordeuropa beobachtet (2–5%). In der Schweiz sind an die 10% der einheimischen Bevölkerung betroffen.

Die Häufigkeit der LI bei Kindern ist schlecht untersucht. Sie könnte, je nach geographischer Herkunft, bei unter 2-jährigen Kindern bis 20% und bei 2–10-jährigen bis 40% erreichen³⁾.

Diese Situation entspricht einem im Verlaufe der ersten Lebensjahre progressiv zunehmenden Laktasemangel, bis schliesslich, in einem variablen Kindes- oder Erwachsenenalter, eine Restaktivität der Laktase zwischen 5 und 10% übrig bleibt.

Die genetische Grundlage der LI wurde identifiziert. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 2⁴⁾. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

Physiologischerweise liegt eine LI mit einem Genotyp CC in der Position – 13910 der Regulatorregion des Laktasgens vor.

Historisch haben wahrscheinlich die Bevölkerungen mit hohem Laktoseverbrauch in Nordeuropa eine Mutation entwickelt, welche zur Persistenz einer hohen intestinalen Laktasekonzentration und damit einer genügenden, lebenslang anhaltenden Laktaseaktivität führt. Diese Personen sind entweder homozygot und Träger des Genotyps – 13910 TT oder heterozygot – 13910 TC⁵⁾.

Klinik

Klinisch äussert sich die LI durch eine Maldigestion und anschliessend Malabsorption der Laktose⁶⁾.

Ab einem bestimmten, individuell variablen Grenzwert, das heisst ab einer bestimmten eingenommenen Milchzuckermenge wird die vorhandene Laktase (vollständiger Name: Laktasephlorizinhydrolase) nicht

mehr genügen, um diese Laktose in Glukose und Galaktose (welche direkt durch die Darmschleimhaut absorbiert werden) abzubauen. Die unverdaute Laktose verbleibt im Darmlumen und verkürzt durch osmotische Wirkung die Transitzeit. Im Colon wird die Laktose durch die Dickdarmflora zu flüchtigen Fettsäuren abgebaut, wobei der dadurch entstehende Wasserstoff durch die Atemluft ausgeschieden wird.

Entsprechend diesem Mechanismus werden Personen mit LI entweder asymptomatisch bleiben oder klinische Beschwerden variabler Intensität äussern. Es handelt sich am häufigsten um Bauchschmerzen, Koliken, durchfallartige Stühle, Blähungen und Windabgang nach Einnahme von Milch und laktosehaltigen Produkten.

Das klinische Bild kann auch weniger ausgeprägt sein und sich atypisch äussern (isolierte Bauchschmerzen, isolierte Blähungen oder unwillkürlicher Windabgang oder Stuhlverlust)⁷⁾. Ebenso kann es schwierig sein, den Zusammenhang zwischen Milchzuckereinnahme und Symptomen herzustellen, oder dieser wird durch den Patienten bzw. seine Familie ungenau oder übertrieben dargestellt⁸⁾.

Diagnose

In jedem Fall muss eine sorgfältige Anamnese versuchen, den Zusammenhang zwischen Milchzuckereinnahme und Symptomen nachzuweisen.

Dieser Zusammenhang kann durch einen Auslasstest von mindestens 72 Stunden, im Mittel 5 Tage (einzelne Autoren schlagen sicherheitshalber sogar 15 Tage vor)⁹⁾ bewiesen werden, mit Wiedereinführung der Laktose nach der Auslassperiode. Dieser Test kann bei Bedarf mehrfach wiederholt werden; man vergewissert sich über das Verschwinden der Symptome während des Auslassversuches und deren Wiederauftauchen bei erneuter Laktoseeinnahme. Um falschen Schlussfolgerungen vorzubeugen, müssen Patient und Eltern (mittels detaillierter Broschüren oder einer diätetischen Beratung – siehe auch Tabellen 1 und 2) genau über laktosehaltige Nahrungsmittel informiert werden. Es kann in diesem Zusammenhang auf die im Handel erhältlichen laktosefreien Milchen zurückgegriffen werden.

Anamnestic Schwierigkeiten, insbesondere beim Kind, oder die Schwierigkeit, einen hieb- und stichfesten Auslassversuch

Milch und Milchprodukte	Laktosefreie Milch, mit diesen Milchen hergestellte Desserts, laktosefreie Yoghurts Sojamilch, Sojadeserts*
Käse	Hart- und Hartkäse (Gruyère, Parmesan, Tomme de Savoie, Sbrinz, Tilsiter, Emmentaler, Appenzeller, Edamer, Raclette usw.) Weichkäse (Tomme, Camembert, Brie, Roquefort usw.)
Fleisch	Fleisch, Geflügel; roher und gekochter Schinken*, Wurst* und Wurstwaren*, Trockenfleisch usw.
Fisch	See- und Süswasserfisch, Konservenfisch, geräucherter Fisch, Surimi*, Meeresfrüchte
Eier	à la coque, hart-, weich- oder sonstwie gekocht, Omelette
Getreide und Hülsenfrüchte	Teigwaren, Reis, Polenta, Griess, Hirse und andere Getreide Linsen, getrocknete Bohnen, Erbsen, Sojakoerner
Kartoffeln	Gedämpfte, gekochte, gebratene Kartoffeln, Pommes frites, Chips, Kartoffelpuree
Brot	Weiss-, Schwarz-, Bauern-, Vollkornbrot Toast, Biscuits*, Gipfel, Milchbrötchen*, Hefekuchen* usw.
Früchte und Gemüse	Frische, tiefgekühlte, eingemachte Früchte, Fruchtkompott Frisches, tiefgekühltes, eingemachtes Gemüse getrocknete Früchte, ölhaltige Früchte
Desserts und zuckerhaltige Nahrungsmittel	Zucker, Honig, Konfitüre, schwarze Schokolade, Biskuits*, trockene Backwaren*, Fruchtkuchen* Schokoladenpulver, Fruchteis, Sorbet
Fette	Alle Öle, Butter, Margarine, Rahm* (Vollrahm, 25%, Kaffeerahm) je nach individueller Verträglichkeit
Getränke	Wasser und Mineralwasser, Tee, Kaffee, Frucht- und Gemüsesäfte*, industrielle Suppen*, Bouillons*
Gewürze	Salz, Pfeffer, Gewürze, Kräuter, Knoblauch, Zwiebeln, Zitrone, Essig, Senf, Tomatensauce, Ketchup, Mayonnaise

Tabelle 1: Erlaubte Nahrungsmittel bei Laktoseauslasstest

N. Bianchi; M. Roulet. Unité de Nutrition Clinique, CHUV, Lausanne.

* diese Nahrungsmittel können geringe Mengen Laktose enthalten

durchzuführen (Schwierigkeit, dem Kind seine bevorzugte Milchmahlzeit vorzuenthalten; Abneigung der Eltern, auf Milchprodukte zu verzichten, welche doch als «gesund» gelten; Diätfehler trotz korrekter Information), führen den Arzt dazu, sicherheitshalber diagnostische Untersuchungen zu veranlassen.

- Bei Durchfällen kann ein saures Stuhl-pH weiterhelfen, ist aber unspezifisch. Dasselbe gilt für den Clinitest.
- Der Atemtest nach Laktosebelastung: Er ist in der Praxis bewährt und validiert. Zudem ist er nicht invasiv und kann beim Kind relativ einfach durchgeführt

werden. Durch Verwendung einer, der Grösse des Kindes angepassten Maske, werden die altersbedingte Einschränkung und das aktive Blasenmüssen durch das Kind vermieden.

Der Test beginnt mit der Bestimmung des Wasserstoffgehaltes in der Ausatemungs-luft beim nüchternen Kind. Anschließend trinkt das Kind 14.5 ml/kg (maximal 360 ml) Milch, was einer Zufuhr von 2 g Laktose/kg entspricht (maximal 50 g). Danach wird der Wasserstoffgehalt der Ausatemungs-luft während 3 Stunden alle 30 Minuten gemessen. Ein Anstieg des ausgeatmeten H₂-Gehaltes über 20 ppm

während der Beobachtungszeit ist beweisend für eine LI¹⁰. Der Test gewinnt noch an Aussagekraft, wenn während der Beobachtungszeit Symptome auftreten. Er ist nur dann notwendig, wenn der Auslasstest schwer durchzuführen ist oder zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen geführt hat. Er wird in gastroenterologischen Spezialprechstunden durchgeführt und kostet CHF 150.-.

- Die Gastroskopie mit Dünndarmbiopsien und Laktasebestimmung ist eine invasive und technisch komplexe Untersuchung. Sie sollte auf Situationen beschränkt werden, wo der Verdacht auf eine primäre Ursache (d. h. auf eine sekundäre Laktoseintoleranz) einen invasiven Eingriff mit bioptischen Untersuchungen der Dünndarmschleimhaut rechtfertigt.
- Die übrigen Untersuchungen werden entweder kaum mehr durchgeführt (Bestimmung des Blutzuckers nach Laktoseinnahme) oder sind in der Praxis nicht sehr verbreitet (Bestimmung eingenommener C13-markierter Laktose)¹¹, haben aber den gleichen diagnostischen Wert wie die, beim unter 5-jährigen Kind oft schwer oder gar unmöglich durchzuführende Messung des ausgeatmeten H₂¹¹.

Der genetische Test

In der Schweiz ist ein genetischer Test verfügbar (Genotyp LCT®). Er wird mittels Mundschleimhautabstrich durchgeführt, beruht auf einer PCR und erlaubt es, den Genotyp des Patienten und damit die zur LI prädisponierenden Genpolymorphismen nachzuweisen. Er kostet etwa CHF 100.-.

Stellenwert und Problematik des Testes

Der Stellenwert des Testes wird in der Praxis dadurch eingeschränkt, dass sich der Kinderarzt bei Verdacht auf LI folgende zwei Fragen stellen muss:

1. **Sind die Symptome Ausdruck einer Laktoseintoleranz?** Manchmal kann auch die beste Anamnese diese Frage nicht abschliessend beantworten. In dieser Situation wird ein Laktoseauslassversuch oder, im Zweifel, ein Atemtest durchgeführt, der es erlaubt, den Kausalzusammenhang nachzuweisen.

Nahrungsmittel	übliche Portionen	Laktosemenge/Portion
Voll-, Drink-, entrahmte Milch	2 dl	10 g
Buttermilch	2 dl	10 g
Schafmilch	2 dl	9 g
Ziegenmilch	2 dl	8 g
Yoghurt	180 g	6 g
Quark	200 g	6 g
Süssspeisen (Pudding etc.)	125 g	6 g
Eiscreme	70 g	5 g
Rahmquark	125 g	5 g
Cottage cheese	125 g	4 g
Milchschokolade	20 g	2 g
Streichkäse	60 g	2 g
Weichkäse	40g	< 0.1 g
Ziegenkäse	40 g	< 0.1 g
Schafkäse	40 g	< 0.1 g
Hartkäse	30 g	Spuren
*Butter	10 g	Spuren
*Margarine (ohne Butter)	10 g	Spuren
*Vollrahm	25 g	1 g

Tabelle 2: Laktosegehalt gewisser Nahrungsmittel

N. Bianchi; M. Roulet. Unité de Nutrition Clinique, CHUV, Lausanne.

2. **Ist die Laktoseintoleranz primär oder sekundär?** Jede Diagnose einer LI muss unbedingt differenzialdiagnostisch eine mögliche primäre intestinale Ursache ausschliessen. Dies ist besonders wichtig bei atypischen Symptomen oder zusätzlichen organischen Zeichen (ethnische Herkunft mit unwahrscheinlicher LI, Gewichtsverlust, übermässige Müdigkeit, Blässe, Blut im Stuhl, usw.).

In Bezug auf beide Fragen kann zwar die Abwesenheit eines zur LI prädisponierenden Genotyps hilfreich sein, indem er eine primäre LI ausschließt. Dies entbindet uns jedoch nicht einer klassischen Abklärung, wenn nötig mit Atemtest, zum Ausschluss einer sekundären LI, insbesondere bei atypischen Situationen, bei Anzeichen einer organischen Erkrankung, oder bei Persistenz der Symptome trotz korrekt durchgeführter laktosefreier Diät.

Schlussfolgerung

Der Stellenwert des genetischen Testes, welcher eine Prädisposition zur LI anzeigt, ist beschränkt, indem nur wenige relative und überhaupt keine absolute Indikationen bestehen. Das Vorliegen eines CC Genotyps darf auf keinen Fall zum Übersehen einer

primären, der LI zugrunde liegenden Krankheit verleiten und zur vorschnellen Diagnose einer primären LI führen.

Die Diagnose der LI ist grundsätzlich klinisch und gründet auf einer genauen Anamnese und wird durch einen sorgfältig durchgeführten Auslasstest oder, falls nötig, durch den Atemtest nach Laktoseeinnahme bewiesen.

Korrespondenzadresse:

Dresse Faiza Benkebil
 Cheffe de clinique
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
 Rue du Bugnon 46
 1011 Lausanne, Suisse
 Tel. 00 41 21 314 36 38
 Fax 00 41 21 314 36 45
 Email: faiza.benkebil@chuv.ch

Referenzen

- 1) Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency: a clinical study of 16 patients. Arch Dis Child. 1983; 58: 246-52.
- 2) Sahi T: Genetics and epidemiology of adult hypolactasia. Scand J Gastroenterol Suppl 1994; 202: 7-20.
- 3) Campbell AK, Waud JP, Matthews SB; The molecular basis of lactose intolerance. Science progress. (2005); 88 (3): 157-202.
- 4) Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I: Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. Nat Genet 2002; 30: 233-37.

- 5) Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokanen M, Totterman N, Lindahl H, Jarvela I, Kolho KI: A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. Gut 2004; 53: 1571-76.
- 6) Coti P, Bianchi N, Roulet: Intolérance au lactose: de la biologie des populations au cas individuel. Revue Médicale Suisse.
- 7) Bayless TM, Huang SS: Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in school-aged children. Pediatrics. (1971); 47 (6): 1029-32.
- 8) Di Palma JA, Narvaez RM: Prediction of lactose malabsorption in referral patients. Dig Dis Sci 1988; 33: 303-7.
- 9) Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. Pediatrics. (2006); 118 (3): 1279-85.
- 10) Arola H: Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. Scand J Gastroenterol Suppl 1994; 202: 26-35.
- 11) Hiele M, Ghos Y, Rutgeerts P, Vantrappen G, Garchon H, Eggermont E: 13 CO₂ breath test using naturally 13C enriched lactose for detection of lactase deficiency in patients with gastrointestinal symptoms. J Lab Clin Med. 1988; 112: 193-200.