universität wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Evolution der Laktosetoleranz - eine anthropologische, genetische und pathophysiologische Studie“

Verfasserin

Dr. med. Amra Sarajlić

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:	A 474
Studienrichtung lt. Studienblatt:	Diplomstudium Ernährungswissenschaften
Betreuerin / Betreuer:	Univ.-Prof. Dr. Hans Goldenberg

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINFÜHRUNG 1

2 LAKTOSE 2

2.1 Eigenschaften und Bedeutung der Laktose 2

2.2 Stoffwechsel der Laktose 4

Biosynthese der Laktose 4

Laktoseverdauung 5

3 LAKTASE 7

3.1 Biosynthese der Laktase 8

3.2 Regulation der Laktase-Expression 11

Regulation auf zellulärer Ebene 11

Regulation auf Organebene 11

Entwicklungsbedingte Regulation 12

3.3 Laktase-Gen 12

Regulation des LCT-Gens auf Transkriptionsebene 14

Laktasepromotor 14

SNPs-Regulationselemente des LCT 15

4 LAKTASE-NONPERSISTENZ 18

4.1 Einteilung und Ätiologie 18

Primärer Laktasemangel 18

Kongenitaler Laktasemangel 18

Adulte Hypolaktasie 19

Sekundärer Laktasemangel 19

4.2 Prävalenz der Laktasemangels 20

4.3 Pathophysiologie 22

4.4 Klinik 25

4.5 Differentialdiagnostik 25

4.6 Diagnostik 26

Indirekte Methoden der Diagnostik 26

Laktosetoleranztest (Laktosebelastungstest) 26

H2-Atemtest 26

^{13}C-Atemtest 27
Genotypisierung 27
Direkte Methoden der Diagnostik 28
Intestinale Biopsie 28
4.7 Therapie 28
Laktosedosierung 32
Adaption 33
Gastrointestinaler Transit 34
Fermentierte Milchprodukte 35
Probiotika 36
5 Laktoseintoleranz und Krankheit 38
5.2 Osteoporose 38
5.3 Kolorektales Karzinom 39
5.4 Fruktosemalabsorption 40
6 LAKTASEPERSISTENZ 42
6.1 Laktasepersistenz in Europa 42
Prävalenz 42
Genetik 43
6.2 Laktasepersistenz in Afrika 46
Prävalenz 46
Genetik 47
6.3 Laktasepersistenz im Nahen Osten 53
Prävalenz 53
Genetik 54
6.4 Laktasepersistenz in Indien 56
Prävalenz 56
Genetik 56
7 ENTSTEHUNG DER LAKTASEPERSISTENZ 59
7.1 Hypothesen zur Laktasepersistenz-Entstehung 59
Hypothese des ariden Klimas 59
Kalziumabsorptionshypothese 59
Laktasepersistenz/Milchwirtschaft Coevolution 60
7.2 Entstehung der Laktase-Persistenz in Europa 62

7.3 Entstehung der Laktase-Persistenz in Afrika 65
7.4 Entstehung der Laktase-Persistenz im Nahen Osten 66
7.5 Die Entstehung der Laktasepersistenz in Indien 67
7.6 Vorteile der Laktasepersistenz 67
8 LAKTASEPERSISTENZ UND KRANKHEIT 69
8.1 Diabetes mellitus 1 und 2 69
8.2 Ovarialkarzinom und Katarakt 69
8.3 Myokardialer Infarkt 70
8.4 Prostatakarzinom 70
9 SCHLUSSBETRACHTUNG 72
10 ZUSAMMENFASSUNG 74
11 ABSTRACT 75
12 LITERATURVERZEICHNIS 76

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Nummer *Seite*
Abbildung 1: Laktose 2
Abbildung 2: Verdauung der Laktose 5
Abbildung 3: Struktur und Biosynthese des Laktase Proteins. 9
Abbildung 4: Longitudinale Expression der Laktase im Dünndarm der Maus 11
Abbildung 5: Laktasepromotor 13
Abbildung 6: LCT und MCM6 und Lokalisation der SNPs im Intron 13 16
Abbildung 7: Metabolismus der Laktose bei Laktase-Nonpersistenz 22
Abbildung 8: Fermentationsprodukte der Laktose 23
Abbildung 9: Therapeutische Maßnahmen bei Laktoseintoleranz 31
Abbildung 10: Prävalenz der Laktasepersistenz in Europa 43
Abbildung 11: Lage der LCT und MCM6 Gene und der SNPs 43
Abbildung 12: T/C-13910 Enhancer Region und des LPH Promotors 45
Abbildung 13: Prävalenz der LP in Afrika und im Nahen Osten 46
Abbildung 14: Phänotypverteilung in Sudan, Kenia und Tansania 49
Abbildung 15: Verteilung von Genotypen in Sudan, Kenia und Tansania 50
Abbildung 16: LCT und MCM6 und die Lokalisierung der SNPs im Intron 13 51
Abbildung 17: Sequenzvergleiche zwischen ursprünglichen und mutierten Sequenzen innerhalb des Intron 13 des MCM6 52
Abbildung 18: Prävalenz der LP in Afrika und im Nahen Osten 53
Abbildung 19: MCM6 Gen und LP assoziierte SNPs im Intron 13 und Exon 17 54
Abbildung 20: Verbreitung des C/T-13910 SNPs in Indien 57
Abbildung 21: Verbreitung des Neolithikums 62
Abbildung 22: Ursprung der LP/Milchwirtschaft Co-Evolution 64

TABELLENVERZECHNIS

Nummer *Seite*

Tabelle 1: Laktosegehalt in der Milch einiger Säugetiere (in %) 4
Tabelle 2: Übersicht über *cis*-Elemente und Transkriptionsfaktoren des LCT-Promotors 15
Tabelle 3: Vorkommen, Position verschiedener SNPs und Korrelation mit LP in Prozent 17
Tabelle 4: Prävalenz der adulten Hypolaktasie 20
Tabelle 5: Prävalenz der adulten Hypolaktasie in Abhängigkeit vom Alter 21
Tabelle 6: Laktosegehalt fast laktosefreien Nahrungsmittel 29
Tabelle 7: Laktosegehalt einiger Nahrungsmittel 30
Tabelle 8: Laktosegehalt laktosereicher Nahrungsmittel 30
Tabelle 9: Verteilung der Genotypen bei bekanntem Phänotyp 44
Tabelle 10: Häufigkeit des T-13910 Allels verglichen mit der berichteten LP-Häufigkeit 47
Tabelle 11: Die Häufigkeit der neuen SNPSs im Intron 13 in Prozent 48
Tabelle 12: Häufigkeit von Genotypen der T/G-13915 und der T/C-3712 SNPs im Nahen Osten 55

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Prof. Goldenberg für seine Unterstützung und seine Hilfe.

Besonderer Dank an Lucia für das Korrekturlesen.

Adnane, hvala na svemu.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	
AS	Aminosäure
Cdx-2	caudal related homeobox protein
C-Ende	Carboxyl-Ende
CO_2	Kohlendioxid
Da	Dalton
DOB	delta over baseline
ER	endoplasmatisches Retikulum
HNF-1α / HNF-1β	hepatocyte nuclear factor
HOXC11	Homeobox 11
LCT	Laktase-Gen
LNP	Laktase-Nonpersistenz
LP	Laktasepersistenz
LPH	Laktase-Phlorizin-Hydrolase
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
PCR	Polymerasekettenreaktion

SNP	single nucleotide polymorphism
UDP	Uridindiphosphat

1 EINFÜHRUNG

Laktose (Milchzucker) ist das einzige Kohlenhydrat in der Milch und die Hauptenergiequelle für das Neugeborene. Laktose wird im Dünndarm mit Hilfe des Enzyms Laktase in seine Bestandteile, Glukose und Galaktose, gespalten und über die Darmwand in die Blutbahn überführt. Laktaseaktivität ist besonders hoch während den ersten Lebensjahren, wo die Milch die Hauptnahrungsquelle ist. Nach der Stillzeit kommt es zu einer starken Reduktion der Laktaseproduktion. Der größte Teil der Weltbevölkerung lebt diesen Prozess durch, man bezeichnet sie auch als Laktase nonpersistent. Die Unfähigkeit, im Erwachsenenalter Laktase in ausreichender Menge zu produzieren, kann bei bestimmten Personen zu Laktoseintoleranz führen. Unter Laktoseintoleranz versteht man Vorliegen von Symptomen wie Blähungen, Bauchschmerzen, Diarrhö nach Milchkonsum. Auf der anderen Seite gibt es Menschen, die ihr ganzes Leben hohe Laktaseproduktion haben. Man bezeichnet diesen Zustand als Laktasepersistenz.

Bis zu den 1960er Jahren hat man unter den Europäern die lebenslange Milchverträglichkeit als normal und die Laktoseintoleranz als pathologisch gesehen. Erst in den 1960ern wurde die weltweite Verbreitung der Milchunverträglichkeit bei Erwachsenen erkannt. In den 1970ern hat man eine Genetik als Ursache für Laktasepersistenz entdeckt und erst 2002 das -13910 C/T Allel als Ursache für Laktasepersistenz der Europäer identifiziert. [HÖFFELER, 2009]

Im ersten Teil dieser Arbeit werden die Biochemie der Laktose und Laktase, genetische Grundlagen des Laktase-Gens (LCT) sowie Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Laktasemangels erläutert.

Im zweiten Teil wird versucht, den Grund für die Entstehung der Laktasepersistenz zu eruieren. Außerdem werden die neuesten Erkenntnisse der Populationsgenetik sowie molekulare Mechanismen, die die entwicklungsbedingte Regulation der LPH-Expression regulieren, beschrieben.

2 LAKTOSE

2.1 Eigenschaften und Bedeutung der Laktose

Das einzige Kohlenhydrat, das in der Milch vorkommt, ist die Laktose (Milchzucker).

Laktose ist ein Disaccharid, das aus einem Molekül Glukose und einem Molekül Galaktose besteht, die über eine beta-1,4-glykosidische Bindung miteinander verbunden sind. (Abb. 1)

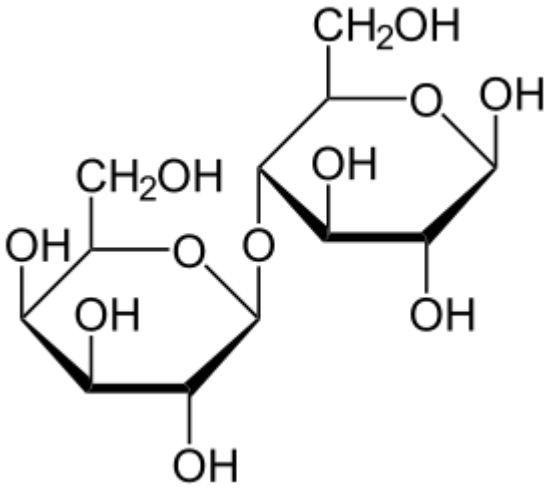

Abbildung 1: Laktose

Als freies Molekül kommt Laktose nur in der Milch der Säugetiere vor. [BÜLLER und GRAND, 1990; SAHI, 1978] Der Grund dafür ist nicht genau bekannt. Man nimmt an, dass die Laktoselöslichkeit mit der Milchsynthese und der Milchsekretion am besten korreliert. Sie stellt adäquate Energiemengen bei kleinster Osmolarität bereit. Außerdem wird vermutet, dass das Laktosemolekül für die richtige Balance zwischen Glukose und Galaktose sorgt. Die Glukose dient als der Energielieferant, und die Galaktose spielt eine wichtige Rolle in der Gehirnentwicklung. Laktose verbessert die Resorption von Kalzium, Magnesium, Phosphaten und Mangan im menschlichen Körper. [HE et al., 2008 b]

Laktose ist die wichtigste Energiequelle im ersten Lebensjahr des Menschen. Sie deckt fast die Hälfte des Energiebedarfs des Säuglings ab. Außerdem begünstigt der Milchzucker die physiologische Entwicklung der Darmflora beim Neugeborenen. Unverdaute Laktose wird im Kolon durch die Darmbakterien zu Milch-, Essig- und Kohlensäure abgebaut und es entsteht ein saures Milieu. Dies begünstigt die Besiedelung des Kolons mit nützlichen Bifidobakterien und hemmt gleichzeitig das Wachstum von pathogenen Keimen. Für die Erwachsenen hat Laktose allerdings keine besondere ernährungsphysiologische Bedeutung. [ISHIBASHI et al., 1997; VESA et al., 2000]

Laktose hat vielfache Anwendung in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie. Sie ist halb so süß wie Glukose und hat 1/4 der Süßkraft der Saccharose. Sie wird von der Hefe nicht oder in geringen Mengen fermentiert, was unerwünschte Alkohol- und Kohlendioxidproduktion verhindert. In der Pharmaindustrie wird Laktose als billiger Füllstoff für Tabletten verwendet. Sie bindet gut Wasser und Farbstoffe und bildet eine gute Textur. Deswegen wird sie gerne in der Produktion von Süßigkeiten, Brot, Burger und Wurst verwendet. Laktose kann man auch in Lagerbier und Softgetränken als Zusatzstoff finden. Manche Lebensmittel enthalten genau so viel Laktose wie die Milch, z.B. Schlankheitsmittel. Leidet man unter Laktoseintoleranz, sollte man besonders auf versteckte Laktose in Lebensmitteln achten.

In den letzten Jahren ist es zu einem enormen Anstieg der Laktoseverarbeitung gekommen. Allein in den USA ist die Produktion von 50 Millionen kg/Jahr im Jahr 1979 auf 300 Millionen kg/Jahr in 2004 gestiegen. [LOMER et al., 2008; VESA et al., 2000]

2.2 Stoffwechsel der Laktose

Biosynthese der Laktose

Die Biosynthese der Laktose erfolgt durch Übertragung von UDP-Galaktose auf Glukose mit Hilfe des Enzyms Laktosesynthase.

UDP-Galaktose + Glukose → UDP + Laktose

Laktosesynthase besteht aus den Untereinheiten A und B. Die Untereinheit A ist eine Galaktosyltransferase, die außer in den Epithelzellen der Brustdrüse in vielen anderen Zellen vorkommt. Sie katalysiert die Reaktion:

UDP-Galaktose + N-Acetylglukosamin → UDP + N-Acetyllaktosamin

Zusammen mit der Untereinheit B, dem α- Lactalbumin, wird die Substratspezifität der Untereinheit A derart modifiziert, dass Glukose als Akzeptor bevorzugt und Laktose synthetisiert werden kann. [LÖFFLER, PETRIDES, HEINRICH, 2006]

Die Laktose wird nur in der Brustdrüse der Säugetiere synthetisiert (mit Ausnahme der Seelöwen), während der Spätschwangerschaft und der Stillzeit. Kuhmilch enthält ca. 5% Laktose und menschliche Muttermilch ca. 7%. [BÜLLER und GRAND, 1990]

Spezies	*Laktosegehalt in Prozent*
Mensch	7,2
Pferd	6,0
Kuh	4,6
Lama	4,3
Schaf	4,8
Ziege	4,6
Kamel	4,1
Seelöwe	0,0

Tabelle 1: Laktosegehalt in der Milch einiger Säugetiere (in %)
[modifiziert nach AROLA und TAMM, 1994]

Während der Schwangerschaft werden durch den Einfluss der Hormone Insulin, Kortisol und Prolaktin die Milchdrüsenzellen in sekretorische Zellen umgewandelt. Es folgt die Biosynthese der Untereinheit A. Zur gleichen Zeit wird die Biosynthese des α-Lactalbumins durch Progesteron gehemmt. Unmittelbar vor der Geburt kommt es zu Progesteronabfall, sodass mit Beginn der Laktation die Laktose in ausreichender Menge synthetisiert werden kann [LÖFFLER, PETRIDES, HEINRICH, 2006].

Laktoseverdauung

Die Laktose als Disaccharid kann die Darmwand ungespalten nicht passieren. Die Hydrolyse des Milchzuckers (Abb. 2) erfolgt mit Hilfe des Enzyms Laktase-Phlorizin Hydrolase (LPH) oder allgemein genannt Laktase. Laktase spaltet die Laktose in Glukose und Galaktose. [VESA et al., 2000; SWALLOW, 2003; HÖFFELER, 2009]

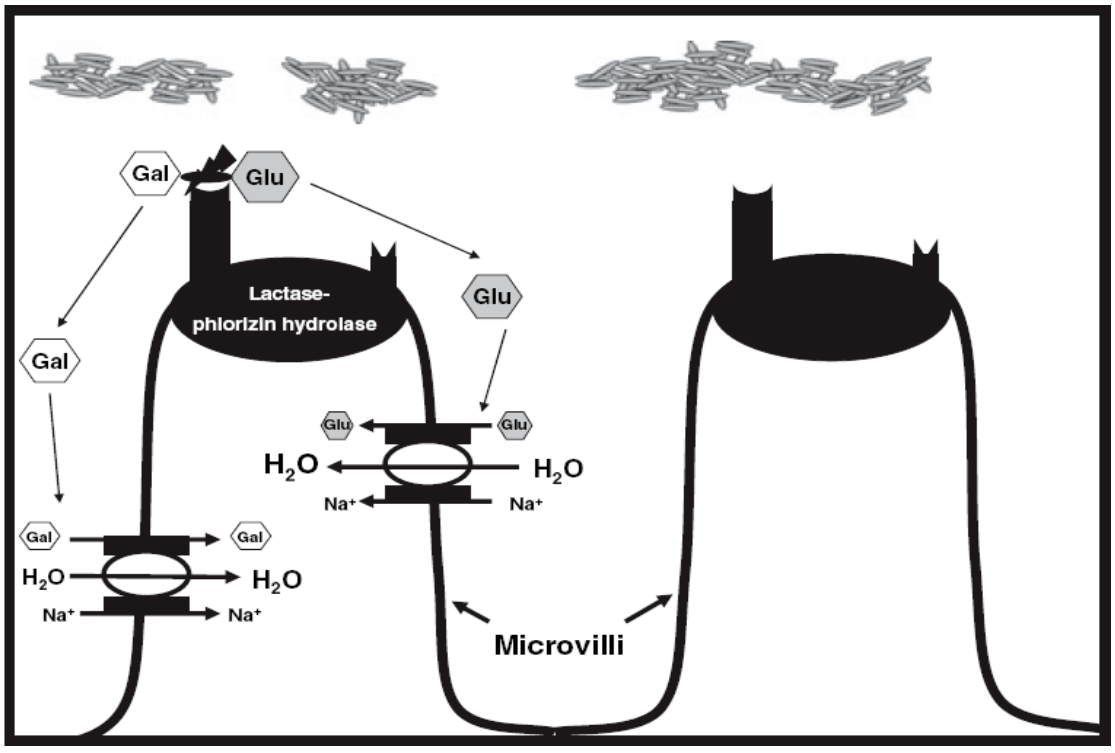

Abbildung 2: Verdauung der Laktose [LOMER et al., 2008]

Die Hydrolyse der Laktose geschieht im Jejunum, das auch eine geringe Konzentration der Bakterien (10^{1-4} ml $^{-1}$) vorweist. Deswegen wird auch nur wenig Laktose im Jejunum fermentiert. [LOMER et al., 2008]

Von allen Zuckerarten wird die Laktose am langsamsten gespalten. Die Hydrolyse des Milchzuckers verläuft halb so schnell wie die Hydrolyse der Saccharose. [HE et al., 2008 b]

Laktosespaltprodukte, Glukose und Galaktose, werden mit Hilfe von Na^+-Symport-Carriern in die Enterozyten transportiert und von dort über die Vena porta zur Leber überführt. Glukose wird als Energiequelle verwendet. Galaktose wird zur Synthese der Glykolipide und Glykoproteine, Laktose und Glukose-1-phosphat genutzt. [HÖFFELER, 2009; LOMER et al., 2008]

Physiologische Faktoren, die die Laktoseverdauung beeinflussen können, sind:

- die intestinale Laktaseaktivität,
- das Alter,
- die ethnische Zugehörigkeit,
- die gastrointestinale Passagezeit,
- die Menge der aufgenommenen Laktose,
- die Nährstoffe, die mit Laktose aufgenommen werden,
- die viszerale Empfindlichkeit,
- das Bestehen vom Reizdarmsyndrom und
- die Zusammensetzung der Darmflora. [De VRESE et al., 2001; VESA et al., 2000]

3 LAKTASE

Laktase oder Laktase – Phlorizin Hydrolase (LPH) ist eine β-Galaktosidase. [LOMER et al., 2008]

Das Enzym hat zwei aktive Zentren:

das Laktase - Zentrum (EC 3.2.1.108) und

das Phlorizinhydrolase - Zentrum (EC 3.2.1.62).

Das Laktase - Zentrum ist verantwortlich für die Hydrolyse der Laktose zu Glukose und Galaktose. Außerdem spaltet das Zentrum, allerdings weniger effizient, Zellobiose, Zellotriose, Zellotetrose und Zellulose. Das Phlorizinhydrolase - Zentrum spaltet β-Glykoside mit den großen hydrophoben Alkylketten (Galaktosyl- und Glykosyl-β-Ceramide, Phlorizin). Dieses findet man bei allen Vertebraten, während das Laktase-Zentrum nur bei Säugetieren zu finden ist. [TROELSEN, 2005]

Laktase wird von den Epithelzellen des Dünndarms synthetisiert und ist auf der apikalen Oberfläche des Bürstensaums lokalisiert. Mit dem C-Ende ist sie in der Zellmembran verankert. [LOMER et al., 2008; SWALLOW, 2003]

Da die Laktase an den Spitzen der Zotten zu finden ist, kommt es häufiger zum Enzymverlust bei entzündlichen Dünndarmerkrankungen, als bei den anderen Disaccharidasen, die tiefer lokalisiert sind. [VESA et al., 2000]

Im Gegensatz zu den anderen Disaccharidasen, Saccharase und Maltase-Glukoamylase, bestimmt die Laktaseaktivität die Geschwindigkeit der Laktoseabsorption. Weder der totale Verzicht auf Laktose, noch die verlängerte Laktoseaufnahme können die Laktaseaktivität beeinflussen. Aus diesem Grund vermutet man, dass die Enzymaktivität nicht direkt durch Substratverfügbarkeit reguliert wird. [BÜLLER und GRAND, 1990] Das pH-Optimum für die Laktase liegt bei pH 6-8, das man auch im Dünndarm vorfindet. [LOMER et al., 2008]

3.1 Biosynthese der Laktase

Die Laktase wird als ein langes, einzelkettiges Vorläuferprotein (Prä-Pro-Laktase-Phlorizin-Hydrolase) mit einem Molekulargewicht von etwa 220 kDa gebildet. Das Vorläuferprotein wird durch zahlreiche posttranslationale Modifikationen in seine endgültige, reife Form überführt [NAIM et al., 1994; KERBER et al., 2008]. Das reife humane Enzym hat ein Molekulargewicht von circa 160 kDa. [NAIM et al., 1994]

Das Vorläuferprotein, Prä-Pro-Laktase-Phlorizin-Hydrolase, besteht aus 1927 Aminosäuren und wird in 4 Segmente (Abb. 3a) unterteilt:

AS 1 – 19: Signalsequenz, die für die Translation des Peptids in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums zuständig ist.

AS 20 – 1882: Hydrophiler Segment mit vier ähnlich aufgebauten Regionen (Domänen I - IV); Domäne I-II werden abgespalten (Pro-Region). Domäne III enthält das Phlorizin-Hydrolase-Zentrum und Domäne IV enthält das Laktase-Zentrum. Sie kommen in der reifen Laktase vor.

AS 1883 – 1902: hydrophober transmembraner Teil, der als die Verankerung in der Zellmembran dient.

AS 1903 – 1927: Kurzer hydrophiler, intrazellulärer Bereich am C-Ende der Peptidkette [TROELSEN, 2005; KERBER et al, 2008]

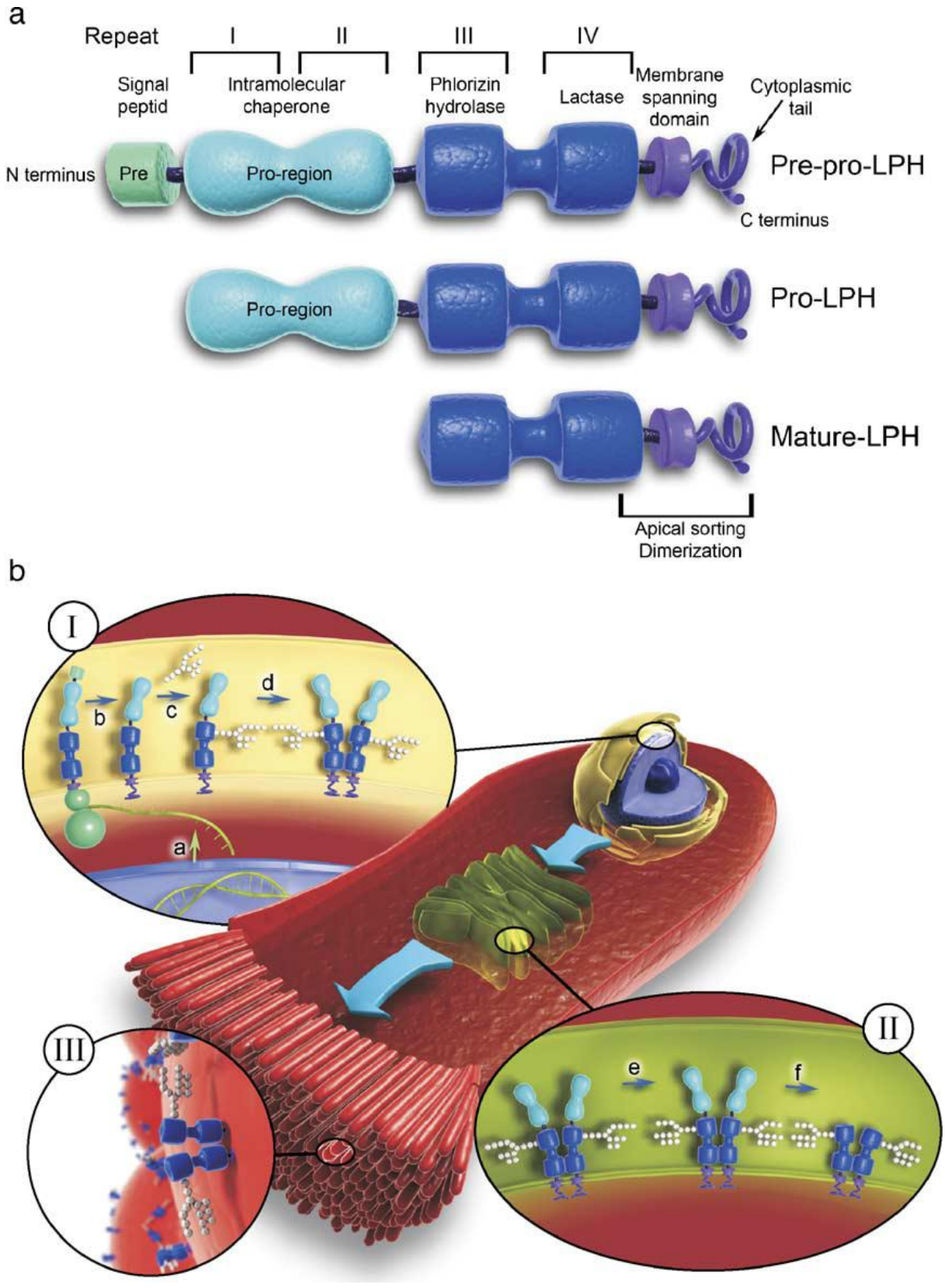

Abbildung 3: Struktur und Biosynthese des Laktase Proteins.

(a) Überblick über Unterteilung und verschiedene Reifegrade des Laktase-Proteins. (b) Biosynthese der Laktase. In differenzierten Enterozyten wird das Laktase-Gen zur mRNA transkribiert (Schritt a). Translation der Laktase-mRNA führt zur Synthese der Prä-Pro-LPH und Transport ins ER (I), wobei das Signalpeptid abgespalten wird (Schritt b). Pro-LPH wird N-glykosyliert (Schritt c) und Homodimere werden gebildet (Schritt d), die anschließend in den Golgi-Apparat (II) transportiert werden, wo sie O-glykosyliert werden (Schritt e). Die Pro-Region wird abgespalten (Schritt f) bevor die reife Laktase zur Membran transportiert wird (III). [TROELSEN, 2008]

Mit Hilfe des Signalpeptids gelangt die Prä-Pro-Laktase in das endoplasmatische Retikulum (ER) (Abb. 3b). Das Signalpeptid wird währenddessen durch eine Signalpeptidase abgespalten. Es entsteht die Pro-Laktase. Die Pro-Region (Domäne I-II) der Pro-Laktase hat keine enzymatische Funktion, man nimmt aber an, dass sie als intramolekulares Chaperon für die richtige Faltung der Pro-Laktase sorgt. Die Pro-Laktase wird mit Hilfe der transmembranen Region und der kurzen zytoplasmatischen Kette im ER zum Homodimer (Abb. 3b, Schritt d) gebildet. Während des intrazellulären Transports wird Pro-LPH im ER und dem Golgi-Apparat N- und O-glykosyliert (Abb. 3b, Schritt c und e). Diese Modifikationen sind wichtig für den intrazellulären Transport sowie die enzymatische Aktivität des fertigen Enzyms. Die große Pro-Region wird wahrscheinlich im Golgi-Apparat abgespalten. Den letzten Schliff bekommt das Enzym extrazellulär in der Enterozytenmembran durch das Pankreas–Trypsin. [TROELSEN, 2008]

Die hohe Homologie zwischen Pro-Region (Domäne I und II) sowie des reifen Enzyms (Domäne III und IV) lässt vermuten, dass die humane Laktase im Laufe der Evolution durch zwei Genduplikationen entstanden ist [MANTEI et al., 1988].

3.2 Regulation der Laktase-Expression

Das Laktase-Gen besitzt ein kompliziertes Muster der Regulation auf der zellulären Ebene (entwicklungsabhängige Expression in den Enterozyten), auf Organebene (gewebespezifische und differenzierte Expression entlang der longitudinalen Achse im Dünndarm) und während der Entwicklung (Abfall nach der Stillzeit).

Regulation auf zellulärer Ebene

Epithelzellen des Dünndarms werden aus Stammzellen, die am Boden der Krypten sitzen, gebildet. Die neugebildeten Zellen wandern entlang der Krypta Richtung Zotten und durchlaufen währenddessen die Differenzierung zu Enterozyten, Paneth'schen Körnerzellen, Becherzellen oder enteroendokrinen Zellen. Laktase-Expression ist in den Enterozyten, die sich an der Krypta/Zotten Grenze oder auf der Zotte befinden, feststellbar. Die Laktase-Expression ist ein häufig benutzter Marker für differenzierte Enterozyten.

Regulation auf Organebene

Laktase wird in allen Säugetieren ausschließlich von Epithelzellen des Dünndarms gebildet. Studien, die an Ratten und Hasen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die größte Expression der Laktase im mittleren Jejunum (Abb. 4) zu finden ist. Richtung Ileum und Duodenum sinkt die Expression stetig. [TROELSEN, 2005; WANG et al., 2006]

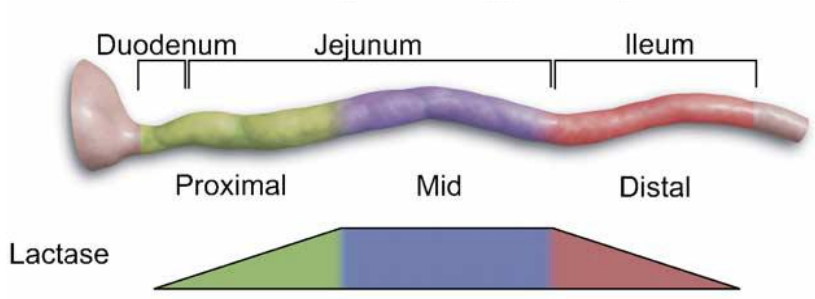

Abbildung 4: Longitudinale Expression der Laktase im Dünndarm der Maus. [TROELSEN, 2005]

Entwicklungsbedingte Regulation

Bei menschlichem Fötus ist die intestinale Laktase-Aktivität vor der 24. Schwangerschaftswoche niedrig. Die Aktivität steigt kontinuierlich an, und erreicht bei der Geburt ihr Maximum. Es ist essentiell für die Neugeborenen, Milchzucker verdauen zu können, da sie sich hautsächlich von der Muttermilch ernähren. Bei den meisten Menschen sinkt die Laktaseaktivität in der Kindheit (durchschnittlich um das 5.-6. Lebensjahr), um auf niedrigem Level das ganze Leben lang zu bleiben (Laktase-Nonpersistenz).

Die Reduktion der Aktivität wird durch mehrere Mechanismen reguliert:

- Reduktion der LPH-Transkription,
- starker Abfall der LPH-Proteinsynthese
- Abfall der Enzymaktivität entlang des proximal-distal Gradienten und
- Verschwinden der Expression im Duodenum und distalen Ileum.

Bei etwa 30% aller Menschen bleibt die Laktaseaktivität das ganze Leben lang hoch (Laktasepersistenz).

Selten liegt die Ursache für Nonpersistenz posttranskriptional, in der gestörten intrazellulären Laktasesynthese. In den meisten Fällen werden sowohl die Down-Regulation der Laktaseaktivität, als auch die Laktasepersistenz auf der LPH-Transkriptionsebene reguliert. [MONTGOMERY et al., 2007, TROELSEN, 2005]

3.3 Laktase-Gen

Das humane Laktase-Phlorizin-Hydrolase-Gen (LCT) befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 2 auf Position 2q21. Es ist circa 49,3 kb lang und enthält 17 Exons.

Sequenzierungen des Laktose-Gens haben ergeben, dass sich die Nukleotidsequenzen des Gens und des Promotors bei laktosetoleranten und laktoseintoleranten Menschen nicht unterscheiden. Die ersten 150 Basenpaare des LCT-Promotors sind bei Ratte, Maus, Hase, Schwein und Mensch hoch konserviert (Abb. 5) und beinhalten wichtige *cis*-Elemente (Bindungstellen für verschiedene Transkriptionsfaktoren), die für die Expression der Laktase eine wichtige Rolle spielen. Sie sind außerdem für den Erhalt und Differenzierung des Dünndarmepithels wichtig.

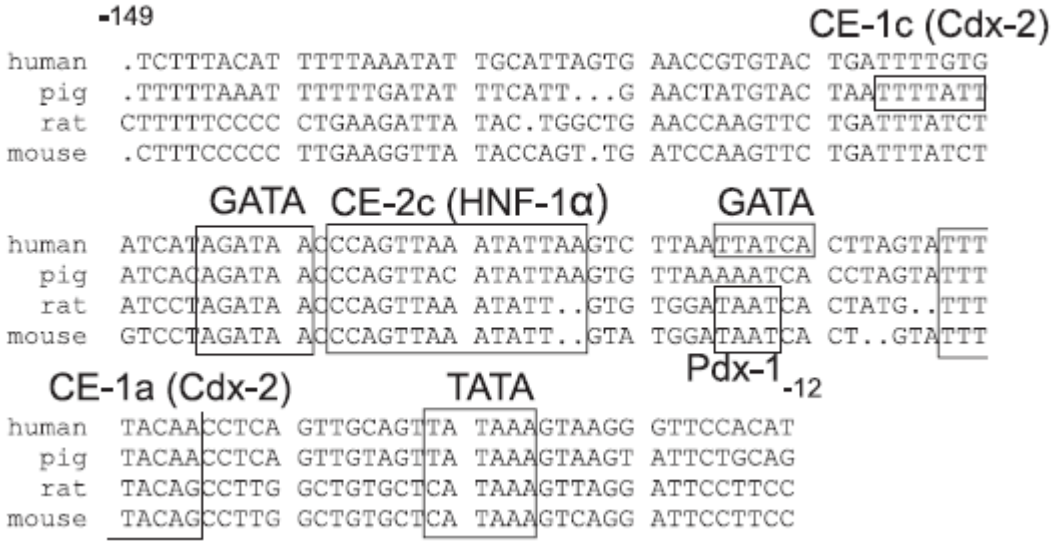

Abbildung 5: Laktasepromotor [TROELSEN, 2005]

Die Aktivität des Laktasepromotors wird von stromaufwärts liegenden transkriptionalen Enhancern und Silencern reguliert. [KERBER et al., 2008; TROELSEN, 2005]

Regulation des LCT-Gens auf Transkriptionsebene

Laktasepromotor

Man hat bisher 3 wichtige cis-Elemente experimentell nachgewiesen (Tab.2): CE1a, CE2c und eine GATA- Stelle. In der Tabelle 2 sind die wichtigsten Transkriptionsfaktoren, die an die cis-Elemente binden, aufgelistet:

***Cis*-Elemente**	**Transkriptionsfaktoren**
CE1a	**Cdx-2** (Caudal related homeobox protein): Überexpression des Cdx-2 führt zu einer 'up'-Regulation der Laktase-Promotor-Aktivität. Cdx-2 spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung des Darmepithels und der intestinalen Transkription. **HOXC11**: hohe Expression nur während embryonaler Entwicklung
CE2c	**HNF-1α** und **HNF-1β** (hepatocyte nuclear factor): Die CE2c-Stelle ist sehr wichtig für die Aktivität des Laktase-Promotors. Mutationen in CE2c führen fast zur Stilllegung des Promotors. HNF-1α und HNF-1β binden an die CE2c und werden unter anderem in der Leber und Nieren exprimiert. HNF-1α aktiviert den Laktase-Promoter 10 mal stärker als HNF-1β.

GATA	**GATA-4, -5** und **-6**: GATA-4 und -5 zeigen hohe Expression in differenzierten Epithelzellen des Darms, während GATA-6 in proliferierenden Krypten-Zellen exprimiert wird. GATA-4 ist der wichtigste GATA-Faktor. Er interagiert und arbeitet synergistisch mit Cdx-2 und HNF-1α.

Tabelle 2: Übersicht über *cis*-Elemente und Transkriptionsfaktoren des LCT-Promotors [modifiziert nach TROELSEN, 2005]

SNPs-Regulationselemente des LCT

Wie schon erwähnt, zeigen Sequenzanalysen des LCT und seines Promotors bei laktosetoleranten und laktoseintoleranten Menschen keine Unterschiede. 2002 berichteten Enattah et al. von zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), die mit Laktasepersistenz / Nicht-Persistenz in Finnland assoziiert werden. Es handelt sich um den T/C Polymorphismus auf der Position -13910 und den G/A Polymorphismus auf Position -22 018 (Abb.6).

Beide SNPs liegen upstream des LCT innerhalb es MCM6 Gen, C/T-13910 im Intron 13 und G/A-22018 im Intron 9. Das Produkt des MCM6 Gens ist für die Zellzyklusregulation zuständig. Das Protein kontrolliert, dass die DNA-Replikation nur einmal während des Zellzyklus stattfindet.

T-13910 und A-22018 sind zu 100% bzw. 97% mit Laktasepersistenz in Finnland assoziiert. In Rest-Europa ist das Allel T-13910 zu 86-98% mit Laktasepersistenz assoziiert. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass T-13910 die Transkription des LCT verstärkt. Der Transkriptionsfaktor Oct-1 wurde von Lewinsky et al. als der Faktor identifiziert, der an T-13910 viel stärker bindet als an die C-Variante.

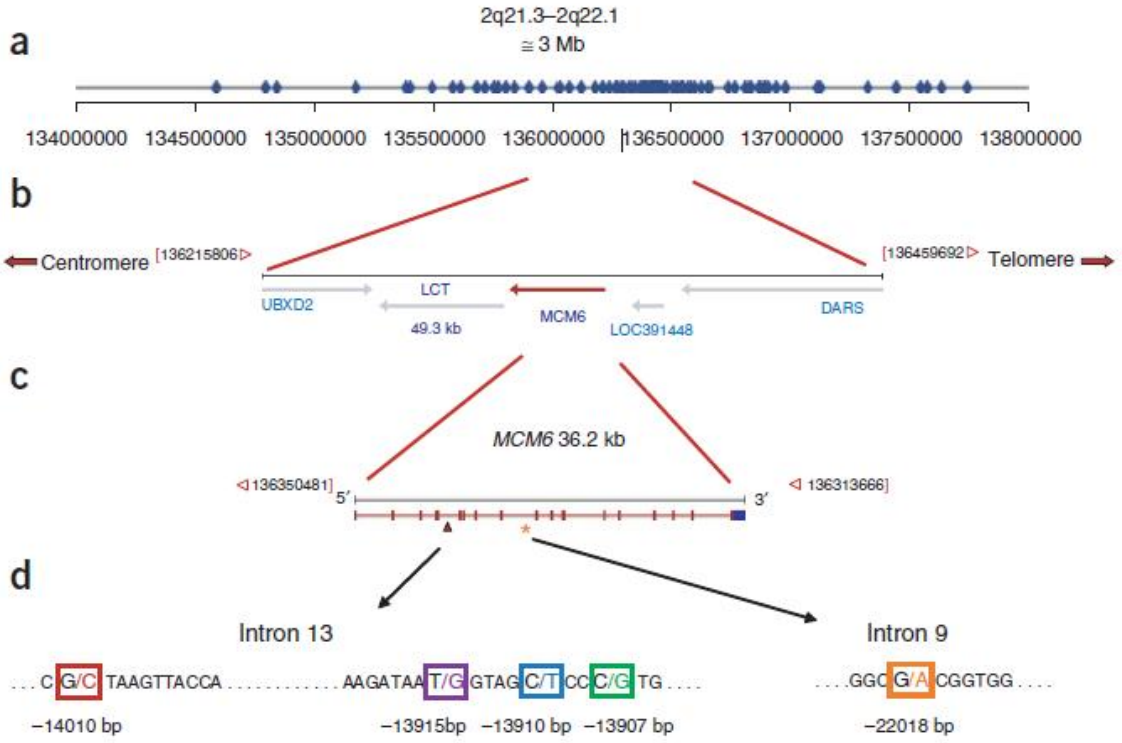

Abbildung 6: LCT und MCM6 und Lokalisation der SNPs im Intron 13

[TISHKOFF et al., 2007]

Die Häufigkeit von T-13910 ist in Afrika und bei den Beduinen auf der arabischen Halbinsel sehr niedrig. Daraus folgt, dass man das T-13910 Allel als Marker für Laktasepersistenz nur bei der europäischen Bevölkerung anwenden kann. [INGRAM et al., 2009 b; SIBLEY und AHN 2011; TISHKOFF et al., 2007]

Bei den Nomadenvölkern Ostafrikas stehen G-13907, G-13915 und C-14010 Polymorphismen mit Laktasepersistenz im Zusammenhang (Tab. 3). In Saudi-Arabien sind G-13915 und C-3712 häufig zu finden. Diese Polymorphismen, abgesehen von C-3712, liegen alle im Intron 13 des MCM6 Gens und interagieren mit dem Oct-1. [INGRAM et al., 2009]

In Tabelle 3 sind die häufigsten bis jetzt bekannten Polymorphismen mit ihrer geographischen Verteilung aufgelistet:

Substitution	**Position of SNP (in bps upstream of LCT)**	**Geographic location of highest observed frequency**	**Correlation with LP**
T/C	-3712	Saudi-Arabien	78%
C/G	-13907	Ostafrika	5% Kenia 21% Sudan
C/T	-13910	Europa	90%
T/C	-13913	Afrika	< 5% Kamerun
T/G	-13915	Saudi-Arabien	57%
G/C	-14010	Afrika	39% Tansania 25% Kenia
G/A	-22018	Europa	97% Finnland

Tabelle 3: Vorkommen, Position verschiedener SNPs und Korrelation mit LP in Prozent

[modifiziert nach HÖFFELER, 2009]

Betrachtet man die Laktase-Expression bei den Erwachsenen, kann man zwei Phänotypen unterscheiden. Laktase-Nonpersistenz (adulte Hypolaktasie und Laktoseintoleranz) ist durch den Abfall der LPH-Expression nach dem Stillen charakterisiert. Im Gegensatz dazu haben laktase-persistente Menschen eine hohe Laktaseproduktion während des ganzen Lebens. Bei denen kommt es zu keinem entwicklungsbedingten Abfall der LPH-Expression. [LEWINSKY et al., 2005]

4 LAKTASE-NONPERSISTENZ

4.1 Einteilung und Ätiologie

Man unterscheidet zwei verschieden Formen der Hypolaktasie oder des Laktasemangels:

Primärer Laktasemangel und

Sekundärer Laktasemangel.

Primärer Laktasemangel

Es gibt 2 Formen des primären Laktasemangels:

Kongenitaler Laktasemangel

Kongenitaler Laktasemangel ist extrem selten. Es wurden etwa 40 Fälle bis jetzt beschrieben. Laktase ist nur in ganz geringer Menge im Darmepithel des Neugeborenen zu finden. Es handelt sich um eine autosomal rezessive Erkrankung. Sie ist durch wässrige Durchfälle nach dem Stillen gekennzeichnet. Die einzige Therapie ist der komplette Verzicht auf Milch und Milchprodukte. [LOMER et al., 2008]

Adulte Hypolaktasie

Adulte Hypolaktasie ist die häufigste Form des Laktosemangels und wird autosomal rezessiv vererbt. Sie ist gekennzeichnet durch den Abfall der Laktaseproduktion nach der Entwöhnung auf 1/10 der bei der Geburt vorhandenen Produktion. Da der größte Teil der Weltbevölkerung an adulten Hypolaktasie leidet, kann man den Zustand als physiologisch bezeichnen, während der kongenitale und der sekundäre Laktasemangel als pathologisch zu betrachten sind [LOMER et al., 2008; ENATTAH, 2005].

Assoziierte Polymorphismen

In der Studie von Enattah et al. konnte nachwiesen werden, dass besonders zwei SNPs mit genetischer Veranlagung zur Nonpersistenz der Laktaseaktivität in Europa in Verbindung stehen. Ein Cytosin an der Position -13910 upstream des Laktase-Gens ist zu 100% und ein Guanin an der Position -22018 zu 95% mit der Laktose-Nonpersistenz assoziiert. Die Identifikation der SNPs, die mit der adulten Hypolaktasie assoziiert werden, hat das Testen auf genetische Veranlagung für Laktasemangel möglich gemacht und wird in der Diagnostik im Rahmen von Genotypisierung angewendet. [TROELSEN, 2005]

Sekundärer Laktasemangel

Die Aktivität der Laktase ist durch die Beschädigung des Dünndarmepithels beeinträchtigt. Die Beschädigung der Mucosa kann infolge verschiedener Darmerkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Crohn, akute Enteritis, Zöliakie sowie parasitäre Infektionen wie Gardia lamblia und Ascaris lumbricoides entstehen. Bestimmte Medikamente wie Antibiotika, Zytostatika oder gamma-Bestrahlung können auch die Schleimhäute beschädigen und zum sekundären Laktasemangel führen. Bei diesem ist, im Gegensatz zur primären Form, neben Laktase auch die Aktivität anderer Dünndarmdisaccharidasen vermindert. Die sekundäre Form ist nach Regenerierung des Epithels reversibel. [ENATTAH, 2005]

4.2 Prävalenz der Laktasemangels

Kongenitaler Laktasemangel ist sehr selten und kommt häufig in Finnland vor. Die Ursache dafür ist noch unbekannt. [TROELSEN, 2005]

Adulte Hypolaktasie kommt relativ häufig vor (Tab. 4). Man könnte sagen, dass 2/3 der erwachsenen Weltbevölkerung laktase-nonpersistent sind. In Südamerika, Asien und Afrika haben über 70% der Bevölkerung Laktasemangel, in manchen asiatischen Ländern fast zu 100%. In USA liegt die Prävalenz bei der weißen Bevölkerung bei 15%, bei Amerikanern der mexikanischen Abstammung und Afroamerikanern bei 53% bzw. 80%. In Europa beobachtet man ein Nord-Süd-Gefälle. Die Häufigkeit variiert zwischen ca. 5% in Skandinavien und ca. 70% in Sizilien. Australien und Neuseeland haben Prävalenzen von etwa 6% bzw. 9%. [DE VRESE et al., 2001; VESA et al., 2000] In Österreich leiden etwa 20-25% der Bevölkerung an Laktoseintoleranz. [KERBER et al., 2008]

Vorkommen	**Prävalenz der Laktoseintoleranz (%)**
Asien	80-100
Afrika	70-90
Südamerika	65-75
Afroamerikaner	80
Amerikaner, mexikanisch	53
Amerikaner, kaukasisch	15
Indien (Nord/Süd)	30-70
Australien	6
Balkan	55
Nordfrankreich	17
Südkrankreich	65
Sizilien	70
Österreich	20-25
Skandinavien	3-5

Tabelle 4: Prävalenz der adulten Hypolaktasie

[modifiziert nach DE VRESE et al., 2001]

Bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen kann der Beginn der Abnahme der Laktase-Expression zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden. Beispielsweise fängt die Herunterregulierung bei Thailändern und Chinesen bereits mit 2 Jahren an [KUCHAY et al., 2011], während bei Finnen der Beginn erst zwischen dem 8. und dem 12. Jahr nachgewiesen werden konnte. [RASINPERÄ et al., 2004] In Indien fängt die Abnahme der Expression bei Kindern zwischen 3 und 5 Jahren an und wird mit 7-8 Jahren abgeschlossen. [KUCHAY et al., 2011]

Die Abnahme der Laktase-Expression ist bei den meisten betroffenen Menschen bereits in der Kindheit abgeschlossen (Tab. 5), wobei beobachtet wurde, dass sich diese bei bestimmten Ethnien bis in das Erwachsenenalter hineinziehen kann. Chinesen und Japaner verlieren 80-90% der Laktaseaktivität innerhalb von 3-4 Jahren nach der Entwöhnung. Bei den weißen Nordeuropäern kann es 18-20 Jahre dauern, bis die Laktase-Expression ihren Tiefpunkt erreicht. [LOMER et al., 2008]

Vorkommen	2-3 Jahre	6 Jahre	9-10 Jahre
Amerikaner, weiß	0%	0%	6%
Amerikaner, mexikanisch	18%	30%	47%
Südafrikaner, schwarz	25%	45%	60%
Japaner/Chinesen	30%	80%	85%
Peru, Mestize	30-55%	90%	>90%

Tabelle 5: Prävalenz der adulten Hypolaktasie in Abhängigkeit vom Alter [modifiziert nach DE VRESE et al, 2001]

4.3 Pathophysiologie

Fehlt Laktase im Jejunum, gelangt Laktose unverdaut in das Kolon. Die unverdaute Laktose wird von den Darmbakterien fermentiert (Abb. 7). Da im Kolon die körpereigene Laktase fehlt, kommt es zur Hydrolyse des Milchzuckers durch die bakteriellen β-Galaktosidasen. [HE et al., 2008 b]

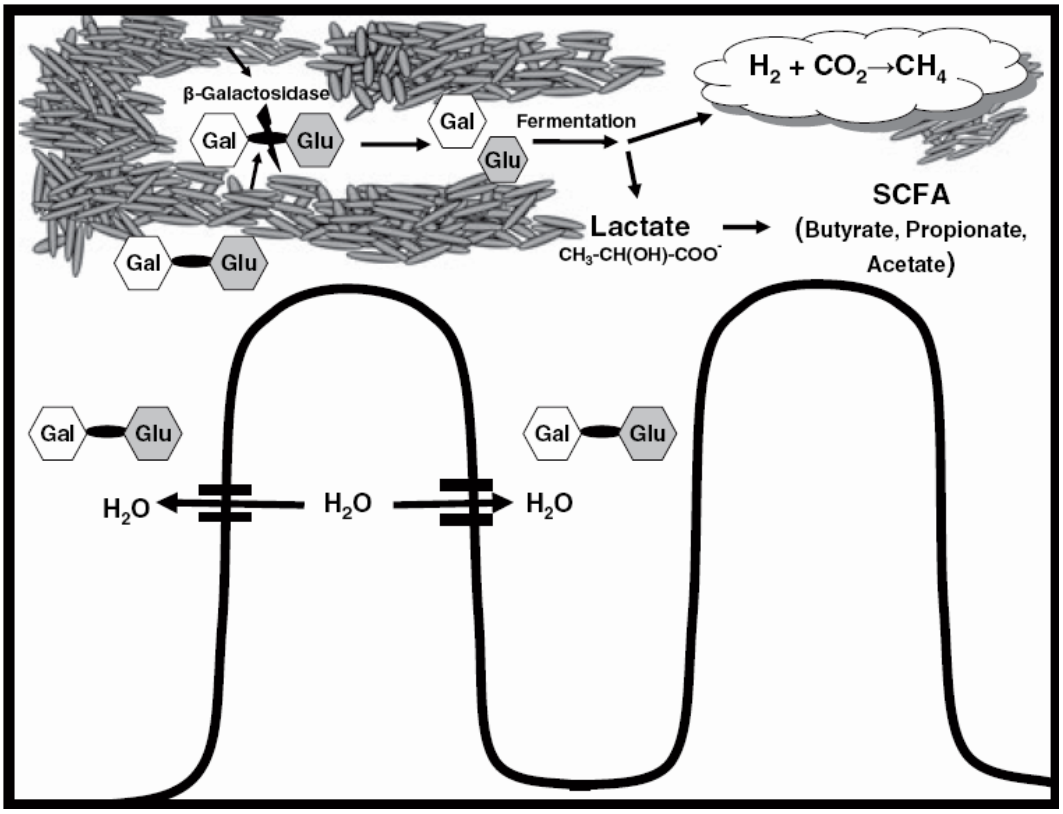

Abbildung 7: Metabolismus der Laktose bei Laktase-Nonpersistenz [LOMER et al., 2008]

Es entstehen zuerst Glukose und Galaktose, die von Kolonepithelzellen nicht resorbiert werden können. [HÖFFELER, 2009] Die Galaktose wird über den Leloir Weg zur Glukose umgewandelt, um dann fermentiert zu werden. Die Endprodukte der bakteriellen Fermentation (Abb. 8) sind einerseits die kurzkettigen Fettsäuren wie Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure und andererseits die Gase, Wasserstoff und CO_2 [HE et al., 2008 b].

Laktose und Fettsäuren sind osmotisch wirksam, was bedeutet, dass sie Wasser und Elektrolyte in das Darmlumen ziehen. Folge sind dünne Stühle und osmotische Diarrhoe. [LOMER et al., 2008]

Außerdem synthetisieren methanbildende Bakterien aus Wasserstoff und Kohlendioxid das Methangas (CO_2 + 4 H_2 → 2 H_2O + CH_4) [WILT et al., 2010]. Dadurch kann es zur Reduktion der Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft kommen und eine Laktosemaldigestion kann verschleiert werden. [LEDOCHOWSKI et al., 2003] Wasserstoff, Methan und CO_2 erhöhen den Druck im Darm und verursachen Blähungen sowie Meteorismus. [HÖFFELER, 2009; LOMER et al., 2008]

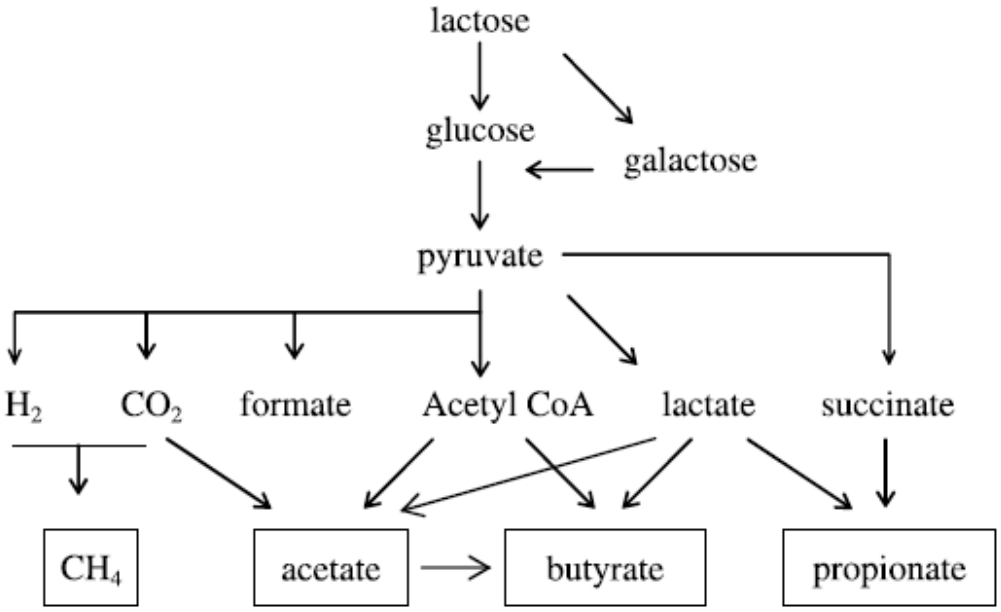

Abbildung 8: Fermentationsprodukte der Laktose [HE et al., 2008 b]

Die kurzkettigen Fettsäuren werden über folgende Wege aus dem Kolon entfernt:

- Absorption im Kolon
- Verwertung durch die Kolonepithelzellen (Buttersäure)

- Ausscheidung im Stuhl

- Aufnahme und Verwertung durch die Bakterien [HE et al., 2008 b].

50% aller produzierten kurzkettigen Fettsäuren entfallen auf die Essigsäure. Sie wird teilweise in der Leber verwertet oder im Gewebe metabolisiert. Die Buttersäure stellt einen wichtigen Nährstoff für die Epithelzellen des Kolons dar. Die absorbierten Buttersäure und Propionsäure werden in der Leber verstoffwechselt. [HE et al., 2008b] Die Absorption der Fettsäuren regt die Absorption von Natrium und Chlorid und die Sekretion von Bikarbonat an.

Manche Zwischenprodukte der Laktosefermentation, wie zum Beispiel Laktat, Ethanol und Succinat, werden zur kurzkettigen Fettsäuren (Abb. 8) verstoffwechselt. Laktat ist selten im Stuhl zu finden. Wenn es sehr schnell produziert wird, kann man das Laktat auch im Plasma finden.

Die entstandenen Gase können entweder über den Darm in die Blutbahn gelangen, um dann über die Lunge ausgeschieden zu werden, oder sie werden in Form von Blähungen ausgeschieden oder werden zur Synthese anderer Stoffe wie Essigsäure verwendet. [VENEMA, 2012]

Theoretisch erzeugt die Fermentation von 50 g Laktose ca. 17 l Wasserstoff. Dabei wird der größte Teil der Gase von den Bakterien aufgenommen und verwertet. Während das Kohlendioxid sehr schnell von der Darmmukosa absorbiert wird, geht dies bei Wasserstoff und Methan langsamer vor sich. [WILT et al., 2010]

Ob die Fermentation der unverdauten Laktose zur Laktoseintoleranz führt, hängt einerseits von der Fähigkeit der Darmflora, Laktose zu fermentieren und andererseits von der Fähigkeit des Kolonepithels die Fermentationsmetabolite zu entfernen ab. Eine ineffiziente Beseitigung der unverdauten Laktose und/oder ihrer Zwischenprodukte, Glukose und Galaktose, kann zur Erhöhung der osmotischen Last im Kolon führen. Eine niedrige Absorptionskapazität des Darmepithels sowie eine niedrige Verwertungskapazität der Darmflora führen zu einer ineffizienten Beseitigung der Endprodukte und tragen somit zur Entstehung der Intoleranzsymptomatik bei. [VENEMA, 2012]

4.4 Klinik

Nicht alle Menschen mit Laktasemangel haben klinische Beschwerden. Bei Vorliegen von Symptomen spricht man von einer Laktoseintoleranz.

Typische Symptome der Laktoseintoleranz sind: Bauchschmerzen, Meteorismus, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Blähungen, Borborygmi sowie systemische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schwindel. [LOMER et al., 2008]

Die Beschwerden sind abhängig von:

- der individuellen Zusammensetzung der Darmflora,
- der Menge der aufgenommenen Laktose,
- der Restaktivität der Laktase,
- dem Alter und dem Geschlecht,
- der Geschwindigkeit der Darmpassage,
- der Geschwindigkeit der Magenentleerung und
- der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms.

4.5 Differentialdiagnostik

Um den Patienten erfolgreich behandeln zu können, sind andere Ursachen der Milchunverträglichkeit auszuschließen.

Diese sind: Kuhmilchallergie, Reizdarmsyndrom, Histaminunverträglichkeit, Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa usw. [LEDOCHOWSKI et al., 2003]

4.6 Diagnostik

Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Methoden der Diagnostik. Zur direkten Methode zählt Dünndarmbiopsie, bei der man die Aktivität der Laktase an einer Biopsieprobe nachweist. Zu den indirekten Methoden gehören Laktosebelastungstest, H_2-Atemtest, ^{13}C-Laktose-Atemtest und Genotypisierung.

Indirekte Methoden der Diagnostik

Laktosetoleranztest (Laktosebelastungstest)

Der Patient bekommt 50 g Laktose im Wasser aufgelöst oral verabreicht und durch Blutabnahme wird der Blutglukosespiegel bestimmt. Die erste Blutabnahme erfolgt vor der Laktosebelastung. Weitere Messungen erfolgen alle 15 Minuten über 2 Stunden nach der oralen Laktoseeinnahme. Steigt die Blutglukose um mindestens 20 mg/dl über den Ausgangswert an, kann man annehmen, dass Laktase in ausreichendem Maß vorhanden ist. [KERBER et al., 2008]

Bei Erwachsenen beträgt die Sensitivität 75%-94% und die Spezifität 77–96% [RASINPERÄ et al., 2004]. Diese Methode ist relativ einfach durchzuführen und ist kosteneffizient. Allerdings ist sie auch zeitintensiv und belastend für den Patienten. [BÜLLER und GRAND, 1990]

H_2-Atemtest

Bei diesem Test handelt es sich um ‚die' Methode zur Diagnostik der Laktoseintoleranz. Dabei wird 50g Laktose oral eingenommen, um danach die Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft zu messen. Die erste Messung erfolgt vor Laktoseeinnahme (Referenzwert). Nach Laktosebelastung misst man den Wasserstoffgehalt in der Ausatemluft nach 15, 30, 60, 120 und 180 Minuten. Steigt der Wasserstoffgehalt in der Ausatemluft um mehr als 20 ppm über dem Referenzwert, liegt Laktoseintoleranz vor. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die den Test verfälschen können: Rauchen, schlechte Mundhygiene, ‚Non-H_2-Producer'

(trotz Erkrankung, falsch negativer Befund), starke körperliche Belastung, Einnahme von Antibiotika, Kolektomie, Koloskopie in den letzten 4 Wochen sowie eine bakterielle Fehlbesiedelung des Darms. [KERBER et al., 2008]

Der Wasserstoffatemtest ist einfach durchzuführen, billig und leicht verfügbar, dafür aber auch zeitintensiv (Dauer: 180 min) und belastend für den Patienten. [BÜLLER und GRAND, 1990] Die Sensitivität liegt bei 69-100% und die Spezifität bei 89-100%. [AROLA, 1994, RASINPERÄ et al., 2004]

^{13}C-Atemtest

Es wird das Verhältnis $^{13}CO_2$: $^{12}CO_2$ in der Atemluft mit Hilfe der Massen- oder Infrarotspektrometrie gemessen. Gemessen wird sowohl vor als auch nach 15, 30, 90 und 120 min nach Einnahme von 50g ^{13}C- markiertem Milchzucker. Steigt der DOB-Wert (Delta-over-baseline-Wert) über 2.0 an, ist die Laktaseaktivität ausreichend und es liegt keine Laktoseintoleranz vor.

Genotypisierung

Es handelt sich bei dieser Methode um eine relativ neue Diagnostikmethode der Laktoseintoleranz. Dieser Test sagt aus, ob bei der getesteten Person eine Laktose-Persistenz oder eine Laktose-Nonpersistenz vorliegt. Als Probenmaterial nimmt man Epithelzellen aus einem Mundhöhlenabstrich oder Leukozyten aus Vollblut. Man sucht mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nach SNPs C/T-13910 und G/A -22018, die mit Laktose-Persistenz in Europa assoziiert sind. Es ist zu beachten, dass mit dieser Methode sekundäre Laktoseintoleranz nicht erfasst wird. Deshalb sollte man bei positiver Symptomatik und einem negativen Testergebnis zusätzlich einen H_2-Atemtest durchführen lassen [KERBER et al., 2008]. Die Spezifität der Genotypisierung liegt bei 86%, die Sensitivität bei 96%. [OBERMAYER-PITSCH, 2008]

Direkte Methoden der Diagnostik

Intestinale Biopsie

Die beste Methode, adulte Hypolaktasie zu diagnostizieren, ist die enzymatische Messung der Laktaseaktivität in der Biopsieprobe. Die gemessene Laktaseaktivität wird mit der Aktivität anderer Dünndarmdisaccharidasen, wie zum Beispiel Saccharase, verglichen, um den sekundären Laktasemangel auszuschließen.

Da es sich um eine invasive Methode handelt, ist sie nicht die Methode der ersten Wahl. [TROELSEN, 2005]

4.7 Therapie

Nur Personen, die unter den Symptomen der Laktoseintoleranz leiden, sollten therapeutisch behandelt werden. Dabei ist es wichtig zwischen primärem und sekundärem Laktasemangel zu unterscheiden.

Im Falle eines sekundären Mangels kann eine erfolgreiche Therapie durch eine kurzfristige laktosefreie Diät herbeigeführt werden. Sobald die Darmmukosa geheilt ist, kann wieder normal gegessen werden [MONTALTO et al., 2006].

Im Falle eines primären Laktasemangels sollte zunächst eine 2-3 wöchige laktosefreie Diät gehalten werden, damit sich die Darmmukosa erholen kann. Durch die Reduktion oder durch den kompletten Verzicht auf die Laktose kann bei den meisten Patienten eine Beschwerdefreiheit erreicht werden. Im nächsten Schritt kann durch langsames Austesten, indem die Betroffenen stufenweise Lebensmittel mit steigendem Laktosegehalt zu sich nehmen, eine individuelle Toleranzgrenze für Laktose ermittelt werden.

Nicht jede Person, die an Laktoseintoleranz leidet, muss gänzlich auf die Milchprodukte verzichten. In vielen Fällen ist eine Restaktivität der Laktase vorhanden und der Patient kann eine bestimmte Menge an Milchzucker vertragen [KERBER et al., 2008]. Die meisten laktoseintoleranten Menschen

vertragen 9-12g Laktose (entspricht 200 ml oder einem Glass Milch) [DE VRESE et al., 2001].

Bei der Beurteilung des Lebensmittellaktosegehalts ist es hilfreich, die Lebensmittel in verschiedene Gruppen einzuteilen:

- **laktosefreie Lebensmittel**: Das sind alle Lebensmittel, die keine Milch oder Milchprodukte enthalten. Dazu gehören: Fleisch, Fisch, Obst, Gemüse, Reis, Kartoffel, Nudel, Tee, Gewürze, Kaffee, Sojaprodukte usw.

- **fast laktosefreie Lebensmittel** (<1g Laktose / 100g): Butter, Hartkäsesorten und fast alle Weichkäsesorten sind gut verträglich, da ein Großteil der Laktose in der Molke bzw. in der Buttermilch bleibt und die Rest-Laktose im Käse während der Reifung abgebaut wird (Tab. 6).

	Nahrung	Laktosegehalt in g
Fast laktosefrei	Bergkäse, Edamer	0-0,1
(< 1g Laktose /100g)	Camembert	0,1
	Parmesan	0,06
	Feta-Käse	0,5
	Butter	0,6

Tabelle 6: Laktosegehalt fast laktosefreien Nahrungsmittel [modifiziert nach LEDOCHOWSKI et al., 2003]

- **mittlerer Laktosegehalt** (1-4,5g Laktose / 100g): Topfen, Sauermilch, Buttermilch, Joghurt, Frischkäse, Sahne; die Verträglichkeit dieser Lebensmittel kann individuell stark variieren und ist abhängig von der verzehrten Laktosemenge, der individuellen Laktosetoleranz und vom Reifegrad gesäuerter Milchprodukte (Tab. 7).

	Nahrung	Laktosegehalt in g
Mittlerer Laktosegehalt	Naturjoghurt (3,6% Fett)	4,5
(1-4,5g Laktose/100g)	Magerjoghurt (1 % Fett)	3,3-4,1
	Schlagobers	3,3
	Topfen (20% Fett)	2,7-3,6
	Sauerrahm	3,2

Tabelle 7: Laktosegehalt einiger Nahrungsmittel [modifiziert nach LEDOCHOWSKI et al., 2003]

- **laktosereiche Lebensmittel** (>4,5 g Laktose / 100g): Milch, Molke, Kakao, Kaffeesahne, Pudding, Milchpulver, Eiscreme, Milchschokolade (Tab. 8).

	Nahrung	Laktosegehalt in g
Laktosereich	Magermilch	4,8-5
(>4,5 g Laktose/100g)	Vollmilch	4,6
	Vollmilchpulver	35
	Molke	4,7
	Eiscreme	6,7
	Milchschokolade	9,5

Tabelle 8: Laktosegehalt laktosereicher Nahrungsmittel [modifiziert nach LEDOCHOWSKI et al., 2003]

Falls eine strikt laktosefreie Diät notwendig ist, ist auf versteckte Laktose in Lebensmitteln zu achten, wie zum Beispiel in Wurst, Schokolade, Süßigkeiten, Tabletten, Fertigsoßen usw. [LOMER et al., 2008]

Um die eigene Laktosetoleranzgrenze zu erhöhen, gibt es verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen (Abb.9) [MONTALTO et al., 2006].

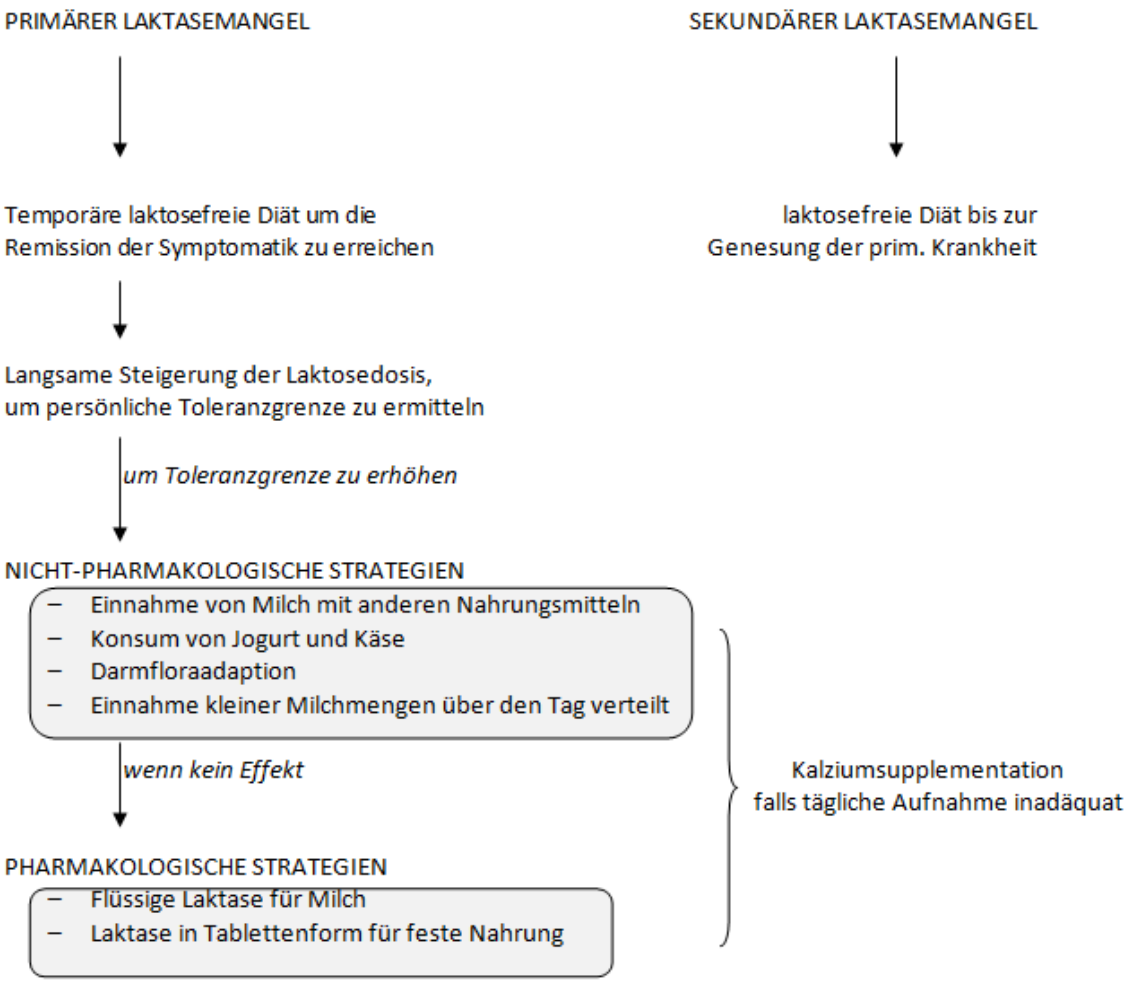

Abbildung 9: Therapeutische Maßnahmen bei Laktoseintoleranz [MONTALTO et al., 2006]

Da laktoseintoleranten Personen generell eine bestimmte Laktosemenge vertragen können (9-12g Laktose), wird ihnen empfohlen, den Verzehr von laktosehaltigen Lebensmitteln über den ganzen Tag zu verteilen. Bestimmte Milchprodukte, wie Käse, Joghurt oder Sauermilch, werden von

Laktoseintoleranten gut vertragen und können auch die klinischen Symptome mindern. Ein chronischer Milchkonsum verbessert die Adaption der Dickdarmflora. Außerdem sollte Milch mit den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Magenentleerung nach dem Essen langsamer verläuft und somit die Beschwerden reduziert werden. [DE VRESE et al., 2001, MONTALTO et al., 2006, VESA et al., 2000]

Sollten diese Maßnahmen keine Erfolge erzielen, kann zu pharmakologischen Mitteln geraten werden. [MONTALTO et al., 2006] Enzympräparate sind bakterielle oder aus Hefe gewonnene β-Galaktosidasen in Tropfen- oder Tablettenform. [BÜLLER und GRAND, 1990] Flüssige Laktase gibt man kurz vor dem Verzehr in die Milch rein. Diese Maßnahme hat sich als praktisch und effektiv erwiesen. β-Galaktosidasen in Tabletten- oder Kapselform werden zur festen Nahrung eingenommen. [MONTALTO et al., 2006] Sie sind aber nicht imstande, die Laktose in den Lebensmitteln vollständig zu hydrolysieren, und somit können die Resultate individuell variieren. [BÜLLER und GRAND, 1990]

Es werden immer mehr laktosefreie Milchprodukte in Geschäften angeboten. Die Milch wird bereits in der Molkerei durch enzymatische Spaltung fast laktosefrei gemacht. Durch die Spaltung steigt die Konzentration der Glukose und Galaktose, wodurch die laktosefreien Produkte etwas süßlicher als die konventionellen Produkte schmecken. [LEDOCHOWSKI et al., 2003]

Milch und Milchprodukte sind hervorragende Kalziumquellen. Der komplette Verzicht auf Milch kann zu verminderter Knochendichte und Osteoporose führen. Aus diesem Grund sollte man darauf achten, dass Kalzium in ausreichender Menge supplementiert wird. [LOMER et al., 2008]

Laktosedosierung

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der konsumierten Laktosedosis und dem Schweregrad der klinischen Symptome. Eine kleine Laktosedosis (weniger als 12g Laktose) ruft bei den meisten laktoseintoleranten Patienten keine

Symptome hervor, während eine Dosis zwischen 20 und 50 g erhebliche Symptome hervorrufen kann. [BROWN-ESTERS et al., 2012]

Um die Symptomatik zu lindern, ist es empfehlenswert, den Verzehr kleiner Milchmengen über den ganzen Tag zu verteilen. [DE VRESE et al., 2001]

Adaption

Die Laktaseaktivität ist bei den Säugetieren nicht induzierbar. Das bedeutet, dass die Laktaseaktivität und somit die Laktoseverdauung durch den Laktosekonsum nicht verstärkt werden. Es wurde beobachtet, dass bei anhaltendem Laktosekonsum die Wasserstoffproduktion und die Symptome gemindert werden. Der unverdaute Milchzucker kann die Darmflora, die Funktionen des Dickdarms (Motilität, Transitzeit und pH Wert), die Wasserstoffproduktion sowie die Laktosefermentation beeinflussen, und dadurch die Symptome der Laktoseintoleranz lindern. [DE VRESE et al., 2001]

Bei anhaltendem Laktosekonsum erhöht die Darmflora ihre Fähigkeit Laktose zu fermentieren [SAVIANO et al., 2001].

In einer Blindstudie zu den Auswirkungen der täglichen Laktoseaufnahme auf die Symptomatik und die Adaption der Dickdarmflora, wurde zwanzig zufällig ausgewählten Personen mit Laktosefehlverdauung, zehn Tage lang entweder Laktose oder Glukose verabreicht. Die verabreichte Zuckerdosis wurde von 0,6 auf 1g x kg^{-1} x d^{-1} langsam erhöht. Gleichzeitig wurden Wasserstoff-Atemtests durchgeführt und die Symptome der Intoleranz dokumentiert. Die Studie hat ergeben, dass der tägliche Laktosekonsum zur Aktivitätssteigerung der fäkalen β-Galaktosidasen und zur verminderten Produktion vom Wasserstoff führt. [HERTZLER und SAVAIANO, 1996]

Die Ergebnisse einer zweiten französischen Doppelblindstudie, zum Vergleich der Auswirkungen der Laktose und der Saccharose auf die bakterielle Adaption und die klinische Toleranz, bestätigte die Resultate der ersten Studie. [BRIET et al., 1997]

Die veränderte Darmflora kann zur Verminderung der Wasserstoffproduktion oder zur verstärkten Resorption der Darmgase beitragen. [MONTALTO et al., 2006]

Bei japanischen Laktoseintoleranten konnten Ito und Kimura beobachten, dass die Einnahme von 15 g Laktose pro Tag die Darmflorazusammensetzung bereits innerhalb von sechs Tagen veränderte: die Menge an Laktobakterien, Enterokokken und kurzkettigen Fettsäuren im Stuhl wurde erhöht und die Zahl der Clostridien und der Bacteroides wurde reduziert. [ITO und KIMURA, 1993]

Gastrointestinaler Transit

Weitere Versuche ergaben, dass Vollmilch weniger Beschwerden bei Laktoseintoleranten hervorruft als fettreduzierte Milch [LEICHTER, 1973]. Das Fett verlangsamt die Magenentleerung und verlängert die jejunale Transitzeit, und somit auch die Kontaktzeit zwischen der Laktase und der Laktose. [BROWN-ESTERS et al., 2012; DE VRESE et al., 2001] Die langsamere Fermentation der Laktose begünstigt eine effizientere Beseitigung der Fermentationsgase und reduziert dadurch die klinischen Symptome [SAVIANO et al., 2001]. Laktose wird generell besser verdaut, wenn sie beispielsweise in Milch und nicht etwa in Wasser oder in einer Schokoladenmilch konsumiert wird. Der Grund dafür könnte die verzögerte Magenentleerung, infolge der Erhöhung des Energiegehalts und der Osmolalität, sein. [VESA et al., 2000]

Wie bereits im Kapitel 4.7 erwähnt, wird Berichten zufolge Laktose besser vertragen, wenn sie mit anderen Nahrungsmitteln eingenommen wird, da die Magenentleerung nach dem Essen verzögert ist und dadurch die klinischen Symptome reduziert werden. [DE VRESE et al., 2001]

Fermentierte Milchprodukte

Laktoseintolerante Personen verdauen und vertragen die Laktose aus Joghurt besser als etwa die gleiche Menge an Laktose aus Milch. [VESA et al., 2000] Zahlreiche Studien haben eine verbesserte Laktoseverdauung und eine Reduktion des Wasserstoffs in der Ausatemluft nach dem Joghurtverzehr gezeigt. [DE VRESE et al., 2001, ONWULATA et al., 1989]

Joghurt entsteht durch die Fermentation von Milch mit Hilfe der Milchsäurebakterien, Lactobacillus debrueckii bulgaricus und Streptococcus thermophilus. [HE et al., 2008 a] Durch Fermentation werden 25-50% der Laktose verwertet. Der Laktosegehalt im Joghurt wird dadurch auf 4% reduziert. [BROWN-ESTERS et al., 2012]

Die im Joghurt enthaltenen Milchsäurebakterien besitzen β-Galaktosidasen, die in den Bakterien die Magenpassage unbeschadet überstehen und im Dünndarm durch die Gallensäuren freigelassen werden [DE VRESE et al., 2001]. Die bakteriellen β-Galaktosidasen hydrolysieren einerseits die Laktose in den fermentierten Milchprodukten und andererseits die verzehrte Laktose im Dünndarm. [MONTALTO et al., 2006] Die Bakterien müssen dabei nicht lebendig sein, sollten aber eine intakte Zellwand besitzen, die als mechanischer Schutz gegen Magenenzyme dient [DE VRESE et al., 2001].

Fermentierte Milchprodukte verzögern die Magenentleerung und verlangsamen die Darmpassage, bedingt durch ihre höhere Viskosität und den niedrigeren pH Wert als bei der Milch. Dadurch wird die osmotische Last der Laktose reduziert und die Einwirkzeit der Rest-Darmlaktase verlängert. Diese Eigenschaft des Joghurts erklärt, warum auch pasteurisierter Joghurt, der keine aktiven mikrobiellen Enzyme enthält, die Verdauung des Milchzuckers verbessern kann. [DE VRESE et al., 2001]

Probiotika

Die probiotischen Bakterien, wie z.B. Lactobacillus acidophilus und Bifidobakterien, weisen eine niedrige Laktaseaktivität auf. Sie entfalten ihre Wirkung erst im Dickdarm und sind resistenter gegenüber den Gallensäuren als die konventionellen Joghurtkulturen. Dadurch wird die Freisetzung der Laktase aus den probiotischen Bakterien im Dünndarm gestört, und in Folge wird die Laktose schlechter verdaut. Nichtdestotrotz können auch die probiotischen Bakterien die Symptome der Laktoseintoleranz lindern. [DE VRESE et al., 2001] Die Supplementation mit den Probiotika führt dazu, dass der pH-Wert im Kolon verändert, die bakterielle Laktaseaktivität gesteigert, sowie die Zusammensetzung und der Metabolismus der Darmflora modifiziert werden. [HE et al., 2008 a] Die Auswirkung auf die Darmflora und die Dickdarmfunktion ist bei den verschiedenen Bakterienstämmen unterschiedlich. [MONTALTO et al., 2006]

In einer Studie wurde der Einfluss bestimmter probiotischer Stämme (*Lactobacillus casei* Shirota und *Bifidobacterium breve* Yakult) auf die klinische Symptomatik und die Wasserstoffproduktion bei den Laktoseintoleranten mit dem Einfluss des Laktaseenzyms verglichen. Nach 3 Monaten wurde kontrolliert, ob die günstigen Effekte nach Einstellen des Probiotikakonsums anhielten. Die Studiengruppe setzte sich aus 27 Patienten (19 Frauen und 8 Männer)zusammen, die 4 Wochen lang das probiotische Produkt konsumierten. Die Studie hat ergeben, dass die getestete probiotische Kombination die Symptome und die Wasserstoffproduktion bei den Testpersonen signifikant reduziert hat. Diese Wirkung war auch nach 3 Monaten nachweisbar. Es wurde angenommen, dass der positive Einfluss durch die Kombination der verschiedenen probiotischen Stämme zur Stande gekommen ist. [ALMEIDA et al., 2012]

Levri et al. haben in ihrer Studie festgestellt, dass die Probiotika nicht generell die Symptome der Laktoseintoleranz bei Erwachsenen lindern können. Allerdings zeigten manche Bakterienstämme einen positiven Einfluss auf die Laktoseverdauung und die Symptomatik. [LEVRI et al., 2005]

He et al. berichteten, dass eine 2-wöchige Einnahme von Kapseln mit Bifidobacterium longum oder von mit Bifidobacterium animalis angereichertem Joghurt die Intoleranzsymptome verbessert haben. [HE et al., 2008 a]

Tierexperimente zeigten, dass auch Kefirkulturen die Laktoseverdauung verbessern können. [DE VRESE et al., 2001]

5 Laktoseintoleranz und Krankheit

Milch und Milchprodukte enthalten komplexe Inhaltsstoffe, die verschiedene Krankheiten beeinflussen können. Einige Krankheiten, die mit Milch in Verbindung stehen sind: Adipositas, Diabetes mellitus, Katarakt, Osteoporose, verschiedene Krebsarten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen usw. [SHRIER et al., 2008]

5.2 Osteoporose

Viele Menschen, die an der Laktoseintoleranz leiden, verzichten auf Milch und Milchprodukte, die Hauptquellen für Kalzium. Das kann zur verminderten Kalziumaufnahme und zur reduzierten Kalziumabsorption führen.

Das Kalzium, das in der Milch enthalten ist, spielt eine sehr wichtige Rolle in der Entwicklung der Knochendichte und der Knochenspitzenmasse.

Eine verminderte Kalziumaufnahme bei den laktase-nonpersistenten Menschen kann zu einer Verschlechterung der Knochendichte führen [ENATTAH, 2005]. In einer finnischen Untersuchung an perimenopausalen Frauen (Alter 38-57) kamen die Wissenschaftler zur Ansicht, dass die laktoseintoleranten Frauen eine verminderte Knochendichte und ein erhöhtes Frakturrisiko haben. [HONKANEN et al., 1997]

In einer österreichischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte bei laktoseintoleranten Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Laktosetoleranten signifikant reduziert war. Sie untersuchten 258 postmenopausale Frauen auf ihren Genotyp. 24% der untersuchten Probandinnen hatten einen C/C-13910 Genotyp. Bei diesen Frauen wurde um 7-11% verminderte Hüft- und Wirbelsäulen-Knochendichte und eine um 55% verringerte Kalziumaufnahme aus der Milch festgestellt. Die Rate der vorgekommenen Frakturen war signifikant erhöht. [OBERMAYER-PITSCH et al., 2004]

Ein wichtiger Punkt der Laktoseintoleranz ist die Abnahme der Knochendichte im fortgeschrittenen Alter, verursacht durch die verminderte Kalziumzufuhr und die verringerte Kalziumabsorption im Alter. Deswegen sollte besonders bei den älteren Patienten auf eine Supplementation mit ausreichender Menge an Kalzium geachtet werden. Dies ist auch eine wichtige Zielgruppe für das Osteoporose-Screening.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der verminderten Laktaseaktivität ist die Beeinflussung der Knochenspitzenmasse bei Kindern und Jugendlichen. In einer italienischen Studie konnte gezeigt werden, dass die laktoseintoleranten Jugendlichen eine reduzierte Knochenspitzenmasse verglichen mit den laktosetoleranten Jugendlichen aufwiesen. [OBERMAYER-PITSCH, 2008]

In der Rotterdam-Studie wurden über 6000 Probanden auf ihren Genotyp untersucht. Die C-Homozygoten hatten einen signifikant niedrigeren Serumkalziumspiegel und eine verminderte Kalziumaufnahme. Allerdings wurde kein Zusammenhang zwischen der Laktoseintoleranz und dem erhöhten Frakturrisiko bzw. der Knochendichte gefunden. [KOEK et al., 2010]

5.3 Kolorektales Karzinom

Kolorektales Karzinom gehört zu den häufigsten Karzinomarten weltweit. Es ist wissenschaftlich belegt, dass die Ernährung die Kolonkarzinomentstehung beeinflusst z.B. führt der Verzehr von Alkohol und rotem oder verarbeitetem Fleisch zur Risikoerhöhung.

Es gibt Hypothesen, dass Milchprodukte, bedingt durch ihren hohen Kalziumgehalt, eine Schutzwirkung besitzen. Kalzium bindet entzündungsfördernde sekundäre Gallensäuren und Fettsäuren im Darm, es reduziert die Proliferationsrate der Zellen und fördert die Zelldifferenzierung. Bestimmte Käsesorten mit einem hohen Fettgehalt können, durch die Erhöhung des Gallensäurenspiegels im Kolon, das kolorektale Karzinomrisiko erhöhen. [AUNE et al., 2012]

In einer Fall-Kontrollstudie mit 963 Patienten und 773 gesunden Probanden kam eine finnische Arbeitsgruppe zur Ansicht, dass die C-Homozygoten ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an Kolonkarzinom zu erkranken. [RASINPERÄ et al., 2005]

In einer Metaanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Milchproduktverzehr und dem kolorektalen Karzinom untersucht. Die 19 Studien hatten insgesamt 1,2 Millionen Teilnehmer und es wurden etwa 11 500 Kolonkarzinome diagnostiziert. Die Auswertung dieser Analyse ergab, dass das Dickdarmkrebs-Risiko bei Frauen und bei Männern durch hohe Milchzufuhr deutlich reduziert wurde. Die konsumierte Milchmenge war indirekt proportional zu dem Kolonkarzinomrisiko. Personen mit einem Milchproduktverzehr von mehr als 400 g pro Tag hatten ein um 17% geringeres Risiko am Kolonkarzinom zu erkranken (RR= 0.83 ,95% CI: 0.78–0.88). Der Milchkonsum von 200g pro Tag senkte das Risiko um 9% (RR= 0.91, 95% CI: 0.85–0.94).

Für Käse, Magermilch, Joghurt und andere Milchprodukte konnte kein signifikanter Einfluss auf die Karzinomentstehung nachgewiesen werden. [AUNE et al., 2012]

5.4 Fruktosemalabsorption

Viele Patienten, die an Laktoseintoleranz leiden, haben gleichzeitig eine Fruktoseunverträglichkeit. Diese ist durch einen Defekt des intestinalen Transportsystems GLUT-5 gekennzeichnet. Dadurch kann der Fruchtzucker unzureichend oder gar nicht resorbiert werden. [LEDOCHOWSKI et al., 2003] Im Kolon angelangt wird der Zucker von den Darmbakterien fermentiert. [HE et al., 2008 b] Infolgedessen kommt es zur Verstärkung der klinischen Symptome wie Diarrhoe, Blähungen und Bauchschmerzen.

Für die Fruchtzuckermalabsorption ist es typisch, dass es nach einer laktosefreien Diät zu keiner Besserung der Beschwerden kommt.

Die meisten Laktasepräparate enthalten Zuckeralkohole, wie Sorbit oder Xylit, als Füllstoffe. Zuckeralkohole haben die Eigenschaft, das Dünndarmtransportsystem GLUT-5 zu blockieren. Bei Vorliegen einer Laktoseintoleranz und einer Fruktoseunverträglichkeit kommt es nach der Einnahme von Enzympräparaten zur Besserung der Laktoseintoleranz, aber zur Verschlechterung der Fruktoseunverträglichkeit. Deshalb ist es wichtig, dass jeder laktoseintolerante Patient auf das Vorliegen einer gleichzeitig bestehenden Fruktoseunverträglichkeit untersucht wird. [LEDOCHOWSKI et al., 2003]

6 LAKTASEPERSISTENZ

In den frühen 1970ern hat man herausgefunden, dass Laktasepersistenz eine genetische Ursache hat und dass sie autosomal dominant vererbt wird. In den 80ern fand man weitere Beweise für genetische Ursachen, spezifisch betreffend die *cis*-Elemente. Es wurden verschiedene Polymorphismen, T–13910, G–13915, C–14010, entdeckt, die mit Laktasepersistenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen assoziiert sind. Die SNPs sind im Intron 13 des MCM6 (LCT-benachbartes Gen) lokalisiert und regulieren die LCT-Transkription. [INGRAM et al., 2009 b]

Die weltweite Häufigkeit der Laktasepersistenz beträgt 35%. Besonders häufig ist sie in Europa, in Nordamerika und bei nomadischen Völker Afrikas (Sudan, Tansania, Kenia) und des Nahen Ostens (Saudi-Arabien). [GERBAULT et al., 2011] Niedrige Häufigkeit findet man unter asiatischer und afrikanischer Bevölkerung (ca. 1% bei Chinesen, 5-20% in Westafrika). [TISHKOFF et al., 2007]

6.1 Laktasepersistenz in Europa

Prävalenz

Die Prävalenz für Laktasepersistenz ist im Nordwesten Europas am höchsten und sie nimmt nach Süden und Osten stetig ab. Besonders hoch ist die Häufigkeit in Schweden und Dänemark. In Skandinavien beträgt sie ca. 90%, in Österreich 70-75%, 50% in Spanien und Frankreich, in der Türkei 30% und auf Sizilien 30%. (Abb. 10) [SWALLOW, 2003]

Die Laktasepersistenzhäufigkeit in Europa korreliert gut mit der Häufigkeit des T-13910 Allels. Im Ost- und Südeuropa liegt die Häufigkeit des Allels bei 6-36%, in Zentral- und Westeuropa bei 56-67% und in Skandinavien und auf britischen Inseln 89-96%. Das T-13910 Allel wird als Marker für Laktasepersistenz bei der europäischen Bevölkerung verwendet. [ITAN et al., 2009]

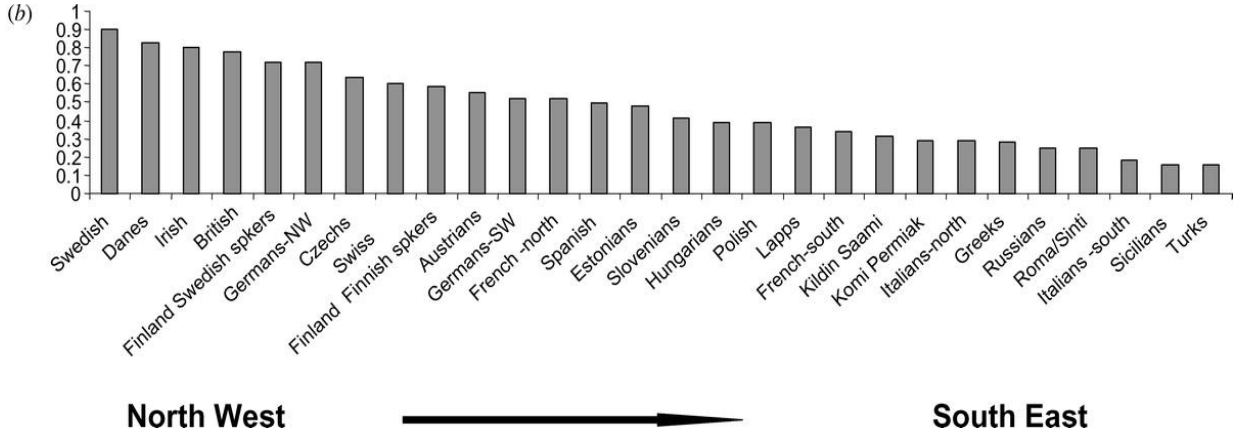

Abbildung 10: Prävalenz der Laktasepersistenz in Europa [SWALLOW, 2003]

Genetik

2002 haben Enattah *et al.* zwei SNPs identifiziert, die in Finnland mit Laktase-Persistenz und Nicht-Persistenz assoziiert sind. Es handelt sich um den T/C Polymorphismus auf der Position -13910 und den G/A Polymorphismus auf der Position -22 018 (Abb. 11). Die beiden SNPs befinden sich im Minichromosome maintenance-6 Gen (MCM6), dem LCT-benachbarten Gen. MCM6 Gen ist ein Zellzyklus regulierendes Gen.

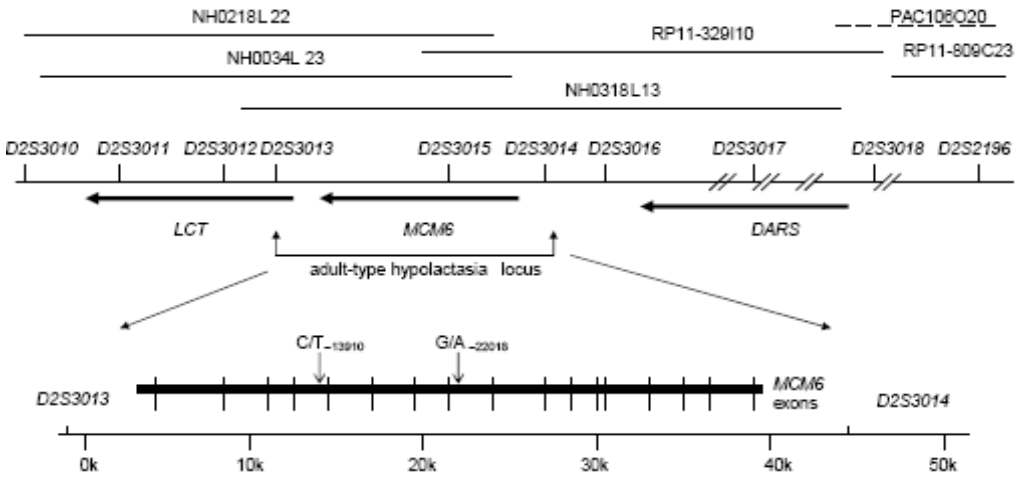

Abbildung 11: Lage der LCT und MCM6 Gene und der SNPs [ENATTAH et al., 2002]

Das C/T $_{-13\ 910}$ SNP ist im Intron 13 auf Position -13 910 lokalisiert. In der Studie waren alle Probanden mit niedriger Laktaseaktivität C/C homozygot, während alle laktosetoleranten Probanden entweder C/T heterozygot oder T/T homozygot waren (Tab. 9).

	Phänotyp	Genotyp			
		CC	**CT**	**TT**	**Total**
Family members		**C/T–13910**			
	lactase non-persistence	45	0	0	45
	lactase persistence	0	32	13	45
Case-control samples					
Finnish	lactase non-persistence	59	0	0	59
	lactase persistence	0	63	74	137
Non-Finnish	lactase non-persistence	40	0	0	40
	lactase persistence	0	5	0	5
		G/A –22018			
Family members	lactase non-persistence	45	0	0	45
	lactase persistence	0	32	13	45
Finnish	lactase non-persistence	53	6	0	59
	lactase persistence	0	63	74	137
Non-Finnish	lactase non-persistence	39	1	0	40
	lactase persistence	0	5	0	5
Gesamt	**lactase non-persistence**				**144**
	lactase persistence				**187**

Tabelle 9: Verteilung der Genotypen bei bekanntem Phänotyp

[modifiziert nach ENATTAH et al., 2002]

Der zweite gefundene SNP war der G/A-Polymorphismus im Intron 9 auf Position -22018. A-22018 ist zu 97% mit Laktose-Persistenz assoziiert. [ENATTAH et al, 2002]

Die C/T-13910 Region fungiert als starker Enhancer. Das T- Allel verstärkt die Promotorwirkung und somit die Expression des LCT besser als das C- Allel, weil Transkriptionsfaktoren stärker an die T-Variante binden. T-13910 Enhancer verstärkt die LCT-Expression 9mal stärker als der Laktase-Promotor allein.

Eine Zellkulturstudie von Lewinsky et al. hat ergeben, dass an das T-13910 Allel Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel Oct-1, binden. Oct-1 zeigt höhere Affinität für die T als für die C-Variante und das Andocken des Oct-1 an die T-13910 verstärkt die Enhanceraktivität des T-13910 Allels, aber nur wenn Oct-1 mit HNF1α exprimiert wird.

Der Transkriptionsfaktor HNF1α bindet an den Laktasepromotor und ist wichtig für die Aktivität des Promotors. Er interagiert mit Cdx-2, GATA Faktoren und Oct-1 (Abb. 12).

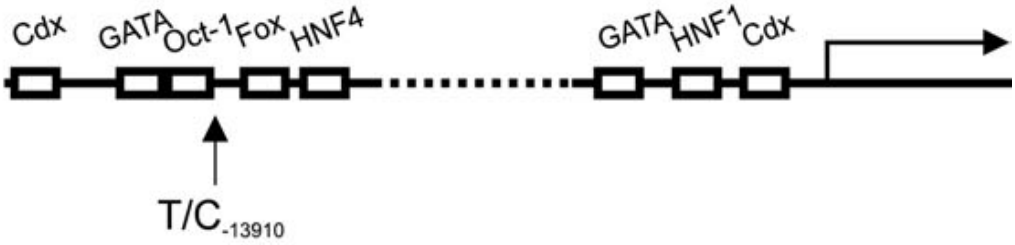

Abbildung 12: T/C-13910 Enhancer Region und des LPH Promotors. Struktur der -13910 Enhancer Region und des LPH Promotors mit den Bindungsstellen für Fox, Oct-1, HNF4α, GATA 6 und Cdx-2 im Enhancer und für GATA, HNF1α und Cdx-2 im Promotor [LEWINSKY et al., 2005]

Oct-1/HNF1α Co-Expression erhöht die Aktivität des T-13910 Enhancers um das 133fache und des C-13910 Enhancers um das 112fache. Der Unterschied wird durch die schwächere Bindung von Oct-1 an das C-Allel erklärt. [LEWINSKY et al., 2005]

Eine neueste Studie hat gezeigt, dass auch *in vivo* T-13910 die Transkription des Laktase-Gens beeinflusst. In der Studie wurden transgene Mäuse benutzt, die als Träger von mutierten T-13910 Polymorphismus oder vom ursprünglichen C-13910 Polymorphismus fungiert haben. Die Studie zeigte, dass der Abfall der

Laktaseaktivität nach der Entwöhnung durch das humane T-13910 SNP verhindert wurde. Mäuse mit C-13910 Polymorphismus hatten verminderte Laktaseaktivität nach der Stillphase. [FANG et al., 2012]

6.2 Laktasepersistenz in Afrika

Prävalenz

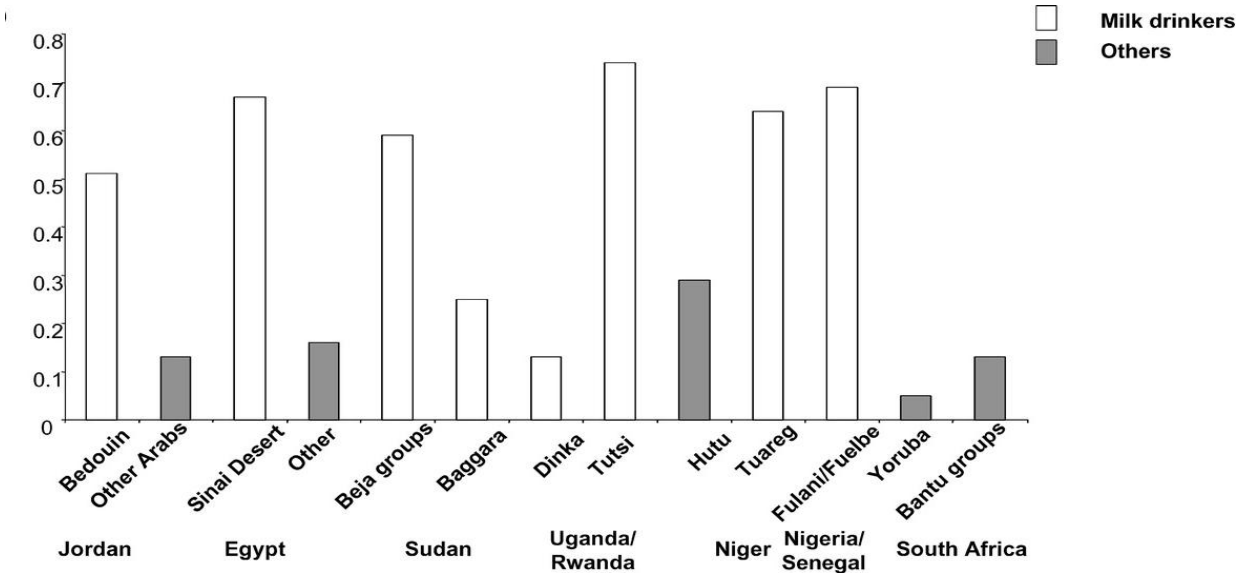

Abbildung 13: Prävalenz der LP in Afrika und im Nahen Osten
[SWALLOW, 2003]

In Afrika ist die Laktasepersistenz sehr unregelmäßig verteilt. Sie tritt relativ häufig unter den Nomadenvölkern, die Viehzucht betreiben (90% Tutsi, 50% Fulani) auf, während die benachbarten Nicht-Nomadenvölker niedrigere Laktasepersistenz-Häufigkeit haben. In Ruanda schwankt die LP-Häufigkeit zwischen 90% beim Tutsi-Volk und 2% beim Bashi-Volk. [LEONARDI et al., 2012]

Genetik

Um die Häufigkeit des T-13910 Allels in Afrika festzustellen, haben Mulcare et al. 1671 Personen aus sieben verschiedenen afrikanischen Ländern (Sudan, Nigeria, Uganda, Senegal, Kamerun, Malawi und Äthiopien) untersucht. Der T-13910 Polymorphismus trat relativ oft (<14%) bei gewissen westafrikanischen Völkern, die Milchwirtschaft betreiben, wie zum Beispiel Fulani und Hausa aus Kamerun, auf. Ansonsten war der SNP bei der afrikanischen Bevölkerung, die südlich der Sahara lebt und eine relativ hohe Laktasepersistenz-Häufigkeit aufweist, selten (0-5%) zu finden. [MULCARE et al., 2004]

Die Schlussfolgerung daraus, dass das T-13910 nicht als weltweite Ursache der LP betrachtet werden kann, führte zur Annahme, dass die Laktasepersistenz in Afrika entweder mit anderen Polymorphismen assoziiert sein muss, oder dass das T-13910 nicht die tatsächliche Ursache für Laktasepersistenz ist.

In der nachfolgenden Studie von Ingram et al. wurde die Häufigkeit des T-19310 Allels (Tab. 10) bei der afrikanischen und der arabischen Bevölkerung erneut untersucht. Die Studie bestätigte die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchung von Mulcare et al.

Population	N	beobachtete Häufigk. des LP Allels (%)	berichtete Häufigk. der LP (%)
Beni Amir	100	0,5	64,1
Saudische Beduinen	56	0,0	59,2
Fulani	91	39,0	53,3
Französen	24	45,8	52,4
Jordanische Beduinen	26	5,8	51,5
Israelische Beduinen	19	2,6	51,5
Jaali	96	0,5	31,6
Süditaliener	29	10,3	18,7
Israelische urbane Araber	83	2,4	13,8
Palästinensische Araber	19	2,6	13,8

Tabelle 10: Häufigkeit des T-13910 Allels verglichen mit der berichteten LP-Häufigkeit [modifiziert nach INGRAM et al., 2007]

Daraus folgt, dass das T-13910 Allel nicht die Ursache für die Laktasepersistenz in Afrika und dem Nahen Osten sein kann.

Ingram et al. haben in ihrer Studie 15 verschiedene Gruppen aus Afrika und dem Nahen Osten auf ihren Laktasepersistenz - Status mittels des H_2-Atemtests untersucht. Außerdem hat man die -13.9 kb Region auf der Suche nach neuen Polymorphismen sequenziert.

Sie fanden 3 neue Polymorphismen (Tab. 11), die mit Laktasepersistenz im Zusammenhang stehen:

- C/G Polymorphismus auf Position -13907,
- T/C Polymorphismus auf Position -13913 und
- T/G Polymorphismus auf Position -13915.

Land	Population	Viehzucht	N	T-13910	C-13913	G-13915	G-13907	berichtete Häufigkeit der LP
Sudan	Beni Amir	J	82	0,5	0,0	**24,4**	6,1	64,1
	Shaigi	N	9	0,0	0,0	5,6	0,0	21
	Dounglawi	N	6	0,0	0,0	0,0	8,3	10
	Jaali	N	88	0,5	0,6	**14,2**	0,6	31,6
Kamerun	Fulani	J	63	**39,0**	2,4	0,0	0,0	53,3
	Shuwa Araber	J	16	0,0	0,0	6,3	0,0	-
Äthiopien	Afar	J	10	0,0	0,0	**15**	**20**	-
	Somalier	J	9	0,0	5,6	5,6	5,6	-
S. Arabien	Beduinen	J	46	0,0	1,1	**49**	0,0	59,2
Jordanien	Beduinen	J	23	6,5	0,0	**39,1**	0,0	51,5
Israel	Beduinen	J	19	2,6	0,0	**13,2**	0,0	51,5
	urbane Araber	N	81	2,4	0,0	5	0,0	13,8
	Palästinenser	N	18	2,8	0,0	0,0	0,0	13,8
	Druze	N	14	3,6	0,0	**10,7**	0,0	-

Tabelle 11: Die Häufigkeit der neuen SNPSs im Intron 13 in Prozent [modifiziert nach INGRAM et al., 2007]

G-13915 ist der am meisten verbreitete Polymorphismus in Ostafrika und dem Nahem Osten. G-13907 ist häufig im Sudan und in Äthiopien (Afar Volk), wobei C-13913 der seltenste von den neuen Polymorphismen ist, mit der größten Häufigkeit beim westafrikanischen Fulani-Volk. [INGRAM et al., 2007]

Tishkoff et al. haben eine großangelegte Studie in Ostafrika (Tansania, Sudan und Kenia) durchgeführt und dabei 470 Afrikaner auf ihren Genotyp/Phänotyp untersucht. Die Laktasepersistenz wurde mittels Laktosetoleranztest ermittelt und auf der Suche nach neuen SNPs hat man die Introns 13 und 9 des MCM6 entschlüsselt.

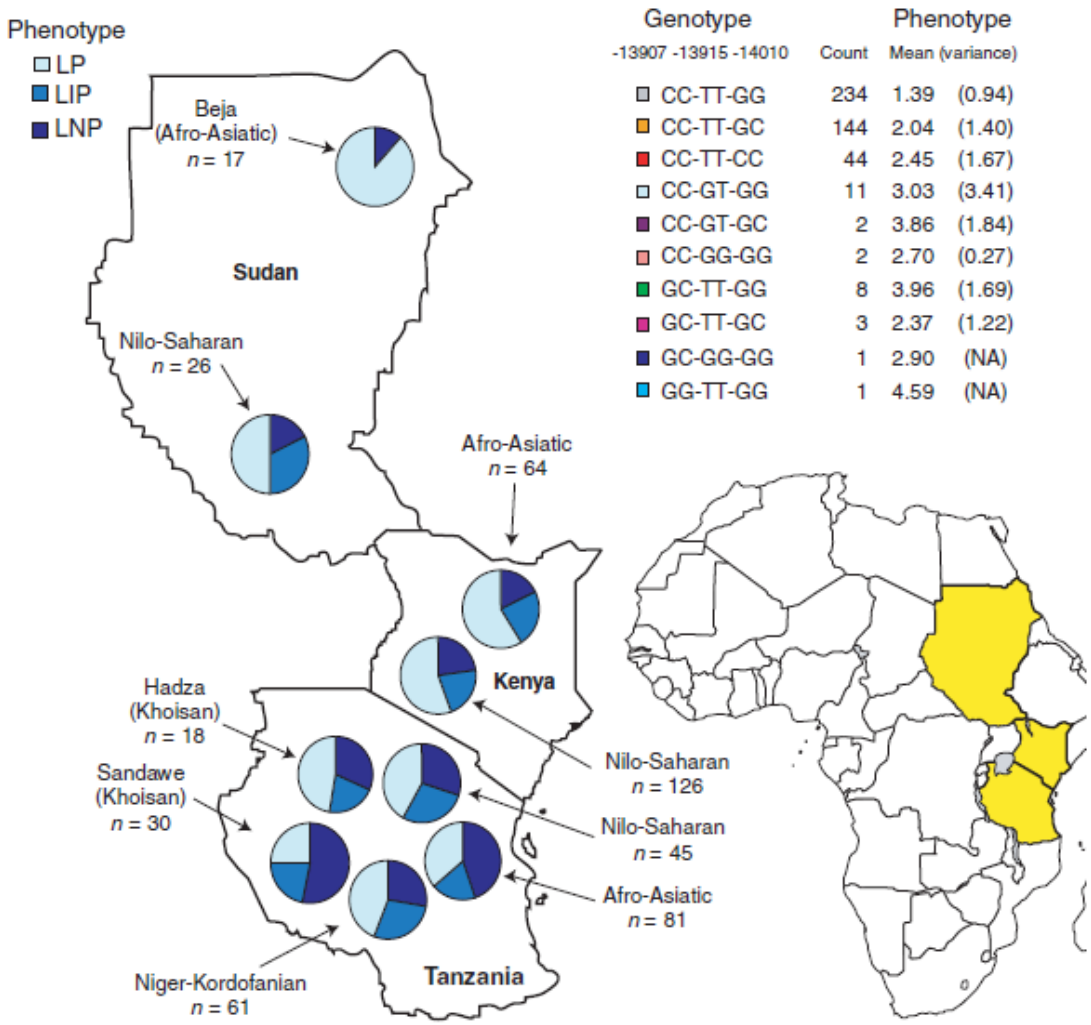

Abbildung 14: Phänotypverteilung in Sudan, Kenia und Tansania (LP=Laktasepersistenz; LIP=intermediäre LP; LNP=Laktase-Nonpersistenz) [TISHKOFF et al, 2007]

Die Laktasepersistenz war am häufigsten im Sudan bei dem nomadischen Volk Beja (88%) und am seltensten im Jäger-Sammler Stamm Sandawe aus Tansania (26%) zu finden (Abb. 14).

Abgesehen von den bereits erwähnten T/G-13915 und C/G-13907, hat man einen neuen Polymorphismus identifiziert, der mit Laktasepersistenz assoziiert ist. Es handelt sich um den G/C Polymorphismus auf Position -14010.

In Abbildung 15 sind die Häufigkeiten der Genotypen in Sudan, Tansania und Kenia dargestellt.

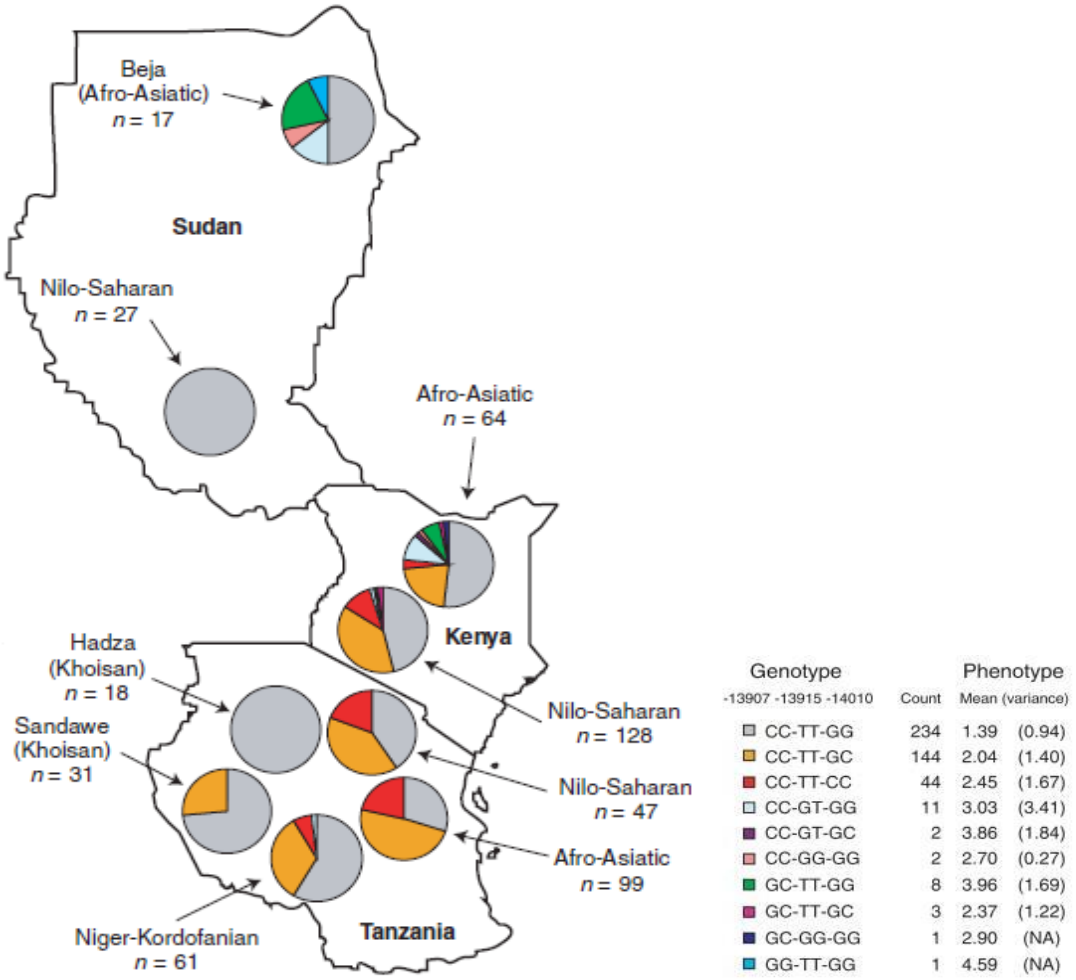

Abbildung 15: Verteilung von Genotypen in Sudan, Kenia und Tansania [TISHKOFF et al., 2007]

Die C-14010 Variante ist häufig bei der nilo-saharischen Bevölkerung aus Kenia (32%) und aus Tansania (39%) und bei der afro-asiatischen Bevölkerung aus Tansania (46%). Der Polymorphismus fehlt komplett bei der nilo-saharischen Bevölkerung aus dem Sudan und dem Volk der Hadza. G-13915 findet man häufig bei der afro-asiatischen Bevölkerung aus Kenia (9%), wobei die G-13907 Variante häufig im Beja Volk aus Sudan (21%) vorkommt.

In der nachfolgenden Zellkulturstudie wurde nachgewiesen, dass alle drei Polymorphismen die Transkription des LPH-Gens in vitro verstärken. Sie verstärken die Expression des LCT um 20-30% verglichen mit den ursprünglichen Allelen. C-14010, G -13915 und G-13907 Allele zeigten untereinander keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Expression. [TISHKOFF et al., 2007]

Die neuen Polymorphismen sind alle im Intron 13 des MCM6 Gens lokalisiert (Abb.16), in einer Region die als Enhancer der LCT Expression fungiert. [INGRAM et al., 2009 a]

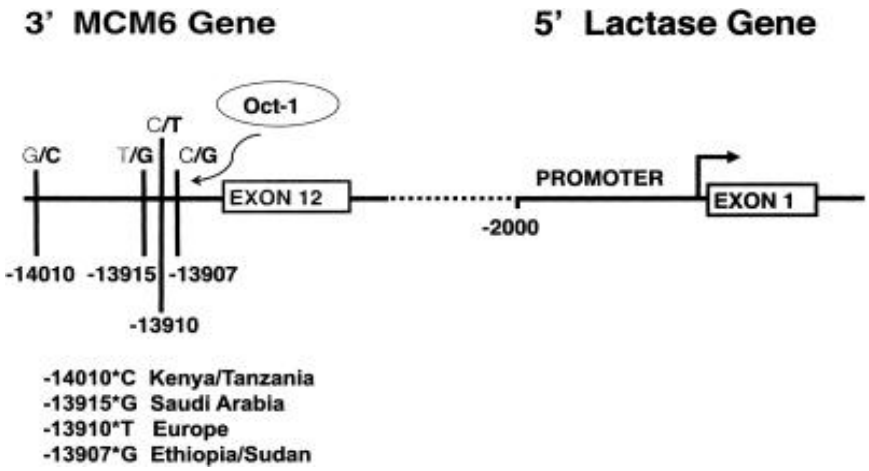

Abbildung 16: LCT und MCM6 und die Lokalisierung der SNPs im Intron 13

[SIBLEY und AHN, 2011]

Das Experiment mit Zellkulturen von Tishkoff et al. wurde von Sibley und Ahn wiederholt. Sie haben die humanen Kolonkarzinomzellen mit Laktase SNP/Promotor Konstrukt transfiziert, um die Promotor-Aktivität zu prüfen. Die G-13907 und G-13915 SNPs zeigten signifikante Erhöhung der Aktivität des Laktasepromotors. C-14010 SNP zeigte im Test keine Erhöhung der Aktivität. [SIBLEY und AHN, 2011]

In der Studie von Jensen et al. wurde erneut der Einfluss des C-14010 Polymorphismus auf die Laktase-Expression untersucht. Das C-14010 Allel zeigte eine 1,5fache Erhöhung der Aktivität verglichen mit dem ursprünglichen G-14010 Allel, was auch in der Studie von Tishkoff berichtet wurde. [JENSEN et al., 2011]

G-13915 und C-13913 sind innerhalb der Bindungsstelle des Oct-1 lokalisiert (Abb. 17). G-13907 ist nur 3 Nukleotide außerhalb der Region positioniert. In vitro wurde nachgewiesen, dass die G-13915 und G-13907 Allele mit dem Transkriptionsfaktor Oct-1 interagieren können. [INGRAM et al., 2007; OLDS et al., 2011]

ANCESTRAL TGGCAATACAGATAAGATAATGTAGCCCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC

*-13915*G* TGGCAATACAGATAAGATAA**G**GTAGCCCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC

*-13913*C* TGGCAATACAGATAAGATAATG**C**AGCCCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC

*-13910*T* TGGCAATACAGATAAGATAATGTAG**T**CCCTGGCCTCAAAGGAACTCTCC

*-13907*G* TGGCAATACAGATAAGATAATGTAGCCC**G**TGGCCTCAAAGGAACTCTCC

Abbildung 17: Sequenzvergleiche zwischen ursprünglichen und mutierten Sequenzen (fett) innerhalb des Intron 13 des MCM6. Oct-1 Bindungsstelle ist grau markiert.

[INGRAM et al., 2007]

Eine zweite Oct-1 Bindungsstelle wurde in der 5' Region des LCT Enhancers, C-14010, entdeckt (-14021 bis -14009). Außerdem fand man in der Region die HNF1α Bindungsstelle (-14007 bis -13993). Oct-1 bindet stärker an die C-14010 Variante als an das ursprüngliche G-14010 Allel.

Man vermutet, dass Oct-1 eine Schlüsselrolle in der Regulation der entwicklungsbedingten Expression des LCT besitzt. Oct-1 gehört zu den Transkriptionsfaktoren der POU-Familie. [JENSEN et al., 2011]

6.3 Laktasepersistenz im Nahen Osten

Prävalenz

Die Laktasepersistenz ist häufig bei den Beduinen aus Saudi-Arabien, Jordanien und Sinai, den Völkern mit traditioneller Kamelzucht (Abb. 13 und 18). [ENATTAH et al., 2008]

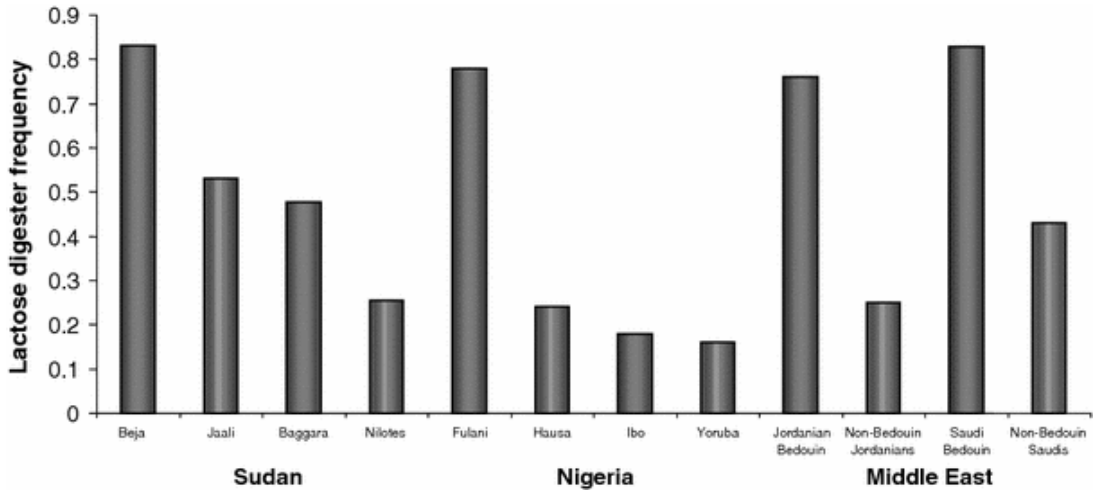

Abbildung 18: Prävalenz der LP in Afrika und im Nahen Osten

[INGRAM et al., 2009 b]

Genetik

In der Studie von Ingram et al. aus dem Jahr 2007 untersuchte man Beduinenvölker aus Jordanien, Saudi-Arabien und Israel/Palästina und fand heraus, dass das T-13910 Allel im Nahen Osten sehr selten zu finden ist. Außerdem haben sie einen neuen Polymorphismus, G-13915, entdeckt, der häufig im Nahen Osten vorkam und mit Laktasepersistenz korrelierte. [INGRAM et al., 2007]

Enattah et al. haben diesen Befund in ihrer Studie aus dem Jahr 2008 bestätigt. Sie fanden außerdem einen neuen Polymorphismus im Exon 17 des MCM6 Gen, den C-3712 (Abb. 19).

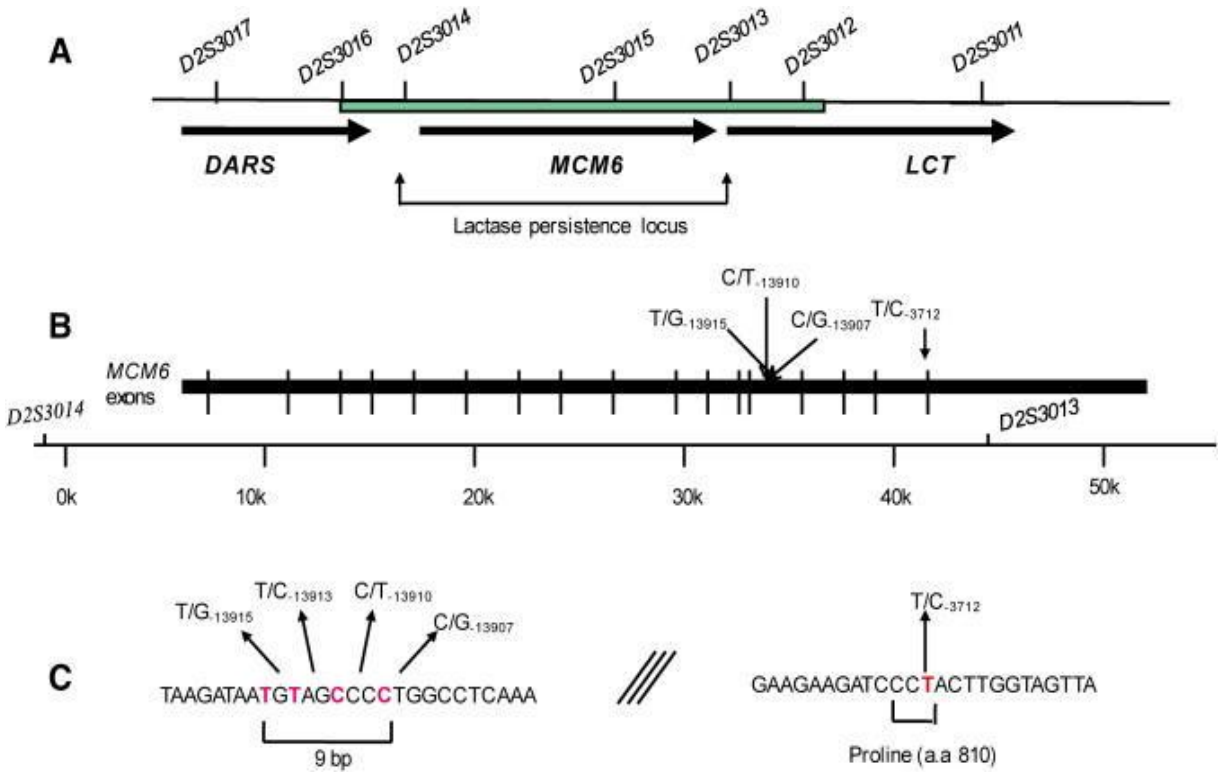

Abbildung 19: MCM6 Gen und LP assoziierte SNPs im Intron 13 und Exon 17

[ENATTAH et al., 2008]

Die Häufigkeit der T/G-13915 Variante liegt in Saudi-Arabien zwischen 72% und 88% und stimmt mit der Laktasepersistenz-Häufigkeit in dieser Region überein. Die Häufigkeit des C-3712 Allels liegt bei etwa 60% (Tab. 12). Es ist auch zu erwähnen, dass die beiden SNPs sehr selten bei den benachbarten Völkern, wie z.B. Jordaniern, vorkommen.

		Genotyp T/G-13915			Allel	Genotyp T/C-3712			Allel	
Population	n	TT	TG	GG	G-13915 (%)	TT	TC	CC	C-3712 (%)	**LP in %**
Saudis	124	27	54	43	57	27	54	43	57	78,2
Jordanier	56	50	6	0	5,4	NU	NU	NU	NU	
Marokkaner	12	10	2	0	8,3	10	2	0	8,3	16,6
Saharawi	11	7	4	0	18,2	7	4	0	18,2	36,4
Araber[a]	19	16	2	1	10,5	16	2	1	10,5	15,8
Mahas[b]	15	11	3	1	16,7	11	3	1	16,7	26,7
Somalier	62	60	2	0	1,6	60	2	0	1,6	

Tabelle 12: Häufigkeit von Genotypen der T/G-13915 und der T/C-3712 SNPs im Nahen Osten (NU=nicht untersucht; [a] aus Syrien, Irak, Libanon und Palästina; [b] Volk aus dem Nordsudan) [modifiziert nach ENATTAH et al, 2008]

Das G-13915 Allel liegt in der Oct-1 Andockstelle. Die Funktionsanalyse in vitro zeigte, dass die beiden Polymorphismen die Expression des Laktasegens verstärken, wenn beide Transkriptionsfaktoren, Oct-1 und HNF1α, exprimiert werden. [ENATTAH et al., 2008]

6.4 Laktasepersistenz in Indien

Prävalenz

In Indien tritt die Laktasepersistenz am häufigsten im Norden und im Westen des Landes auf, während sie im Süden und im Osten die niedrigste Prävalenz hat. Die durchschnittliche Häufigkeit von Laktasepersistenz liegt bei 19,6%. [GALLEGO ROMERO et al., 2012]

Genetik

In der indischen Studie von Babu et al. wurden 153 gesunde Probanden aus Nord- und Südindien auf die Prävalenz von Laktosemaldigestion bzw. Laktasepersistenz untersucht. Die Daten wurden mittels eines Laktosetoleranztests (LTT) und eines Wasserstoff-Atemtests bestimmt. Außerdem wurde, zum ersten Mal in Indien, die -13.9 kb Region auf der Suche nach dem C/T-13910 Polymorphismus sequenziert. Die Resultate der Laktosetoleranz- bzw. der Wasserstoff-Atemtests waren bei 88,2% bzw. 78,9% der Südinder und bei 66,2% bzw. 57,1% der Nordinder abnormal. 86,6% der Südinder und 67,5% der Nordinder waren C/C homozygot.

Die Untersuchung ergab, dass die Häufigkeit der Laktosemaldigestion, aufgrund der genetischen Unterschiede, im Süden Indiens höher als im Norden des Landes lag. [BABU et al., 2010]

Die neueste Studie dazu aus dem Jahr 2012 hat diese Ergebnisse bestätigt. Gallego Romero et al. haben 2284 Personen auf ihren Genotyp untersucht. Außerdem hat man die -13.9 kb Region auf der Suche nach neuen Polymorphismen entschlüsselt.

Der C/T-13910 Polymorphismus war der am häufigsten auftretende Einzelnukletidpolymorphismus in Indien und er korrelierte gut mit der Laktasepersistenz. Das Allel trat am öftesten in Westindien (Abb. 20) und unter

der indo-europäisch sprechenden Bevölkerung (18,4%). Die durchschnittliche Häufigkeit des T-13910 Polymorphismus lag in Indien bei 10,3%.

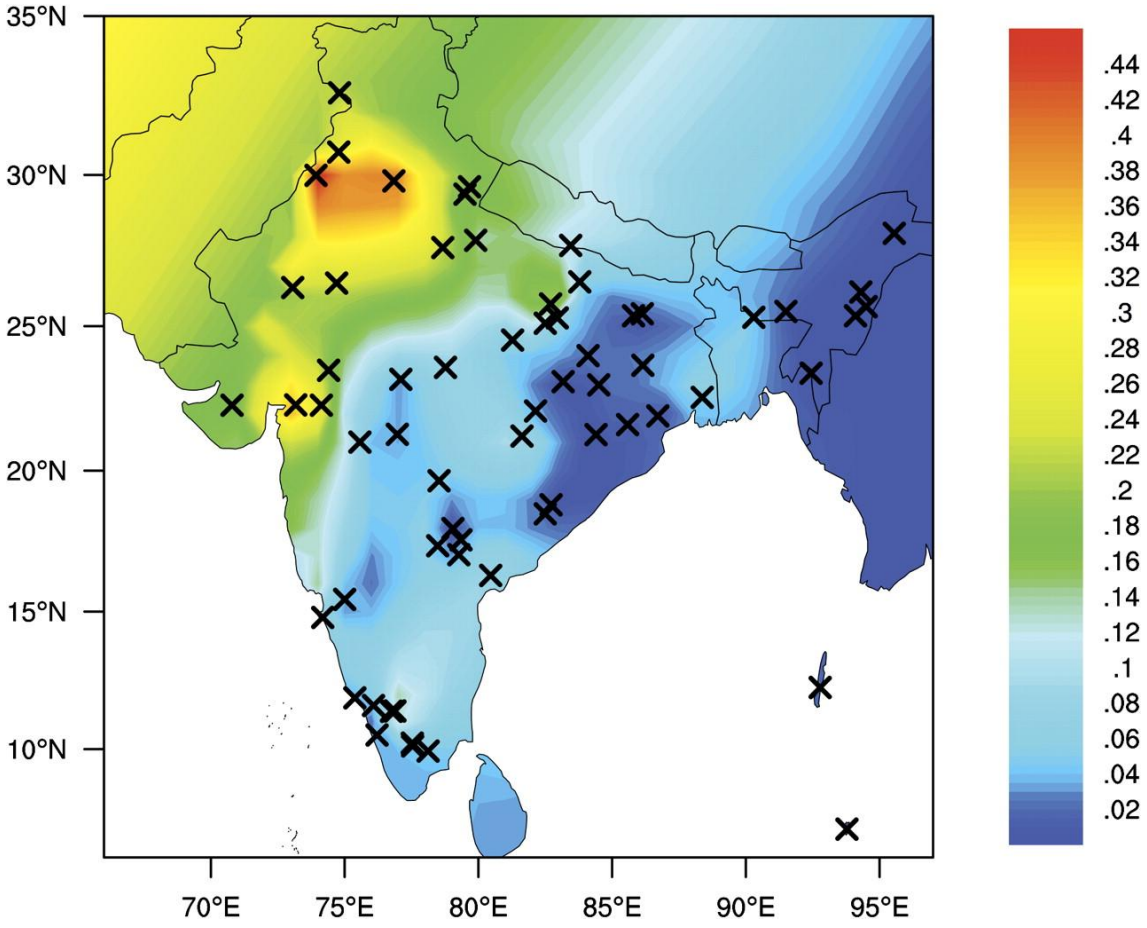

Abbildung 20: Verbreitung des C/T-13910 SNPs in Indien [GALLEGO ROMERO et al., 2012]

Die Verbreitung des Allels wies einen Nord-Süd und einen West-Ost Gradienten (Abb. 20) auf. Außerdem zeigten sich deutliche Unterschiede in der Allelhäufigkeit zwischen den benachbarten Gruppen. Der Polymorphismus fehlte bei einem Drittel der indischen Bevölkerung.

Abgesehen von dem C/T-13910 SNP wurden 7 andere Polymorphismen gefunden: G/C-13779, C/T-13801, G/A-13879, T/C-13915, C/T-14011, A/G-14012 und T/C-14026.

Die G/C-13779 Mutation trat häufig im östlichen Kerala auf, besonders bei Jäger-Sammler Volk Kattunaikkan (14,6%) und im Nilgiri Gebirge. Die sechs anderen SNPs hatten eine Gesamthäufigkeit von circa 1%. [GALLEGO ROMERO et al., 2012]

7 ENTSTEHUNG DER LAKTASEPERSISTENZ

7.1 Hypothesen zur Laktasepersistenz-Entstehung

Die Laktasepersistenz zeigt eine stark unterschiedliche geografische Verteilung und ist besonders häufig in Europa, bei nomadischen Stämmen Afrikas und der Arabischen Halbinsel mit intensiver Viehhaltung und Milchkonsum. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Laktosetoleranz und Milchwirtschaft/ Milchkultur. Verschiedene Wissenschaftler haben Hypothesen aufgestellt, wie die Laktasepersistenz entstanden sein könnte.

Hypothese des ariden Klimas

Diese Hypothese stammt von Cook und al-Torki. Sie nahmen an, dass in Wüstenregionen (Afrika und Naher Osten), wo Wasser und Nahrung knapp sind, nomadische Völker bessere Überlebenschancen hatten, wenn sie Milch als Nahrungsquelle und als saubere, keimfreie Flüssigkeitsquelle nutzen konnten. Dieses Szenario ist besonders relevant für Wüstennomaden, deren Hauptmilchquelle Kamelmilch ist. Kamele können 2 Wochen ohne Futter und Wasser überleben. Der Vorteil der laktasepersistenten Menschen wurde offensichtlicher während der Seuchenausbrüche, wie zum Beispiel Cholera, als die laktoseintoleranten Individuen Milch als Wasserquelle nicht nutzen konnten, ohne ihren Zustand zu verschlimmern. Allerdings kann diese Hypothese nicht die Vorteile des Milchtrinkens in Nordeuropa erklären. [INGRAM et al., 2009]

Kalziumabsorptionshypothese

Diese Hypothese stammt von Flatz und Rotthauwe aus dem Jahre 1973. Sie versuchten damit die hohe Prävalenz der Laktasepersistenz in Nordeuropa zu erklären. In dieser Region ist die Versorgung mit Vitamin D aufgrund geringer Sonneneinstrahlung unzureichend. Vitamin D wird in der Haut unter Einwirkung der UV-Strahlung gebildet und es ist in die Absorption von Kalzium im Darm

involviert. Da Kalzium zum Aufbau von Knochen benötigt wird, kann Vitamin D Mangel zur Entstehung von Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen führen.

Die Aussage der Hypothese war, dass die Laktose die Absorption von Kalzium steigern könnte und somit das Auftreten von Rachitis und Osteomalazie vermindern, was als starker selektiver Faktor gewertet werden kann.

Kritik an dieser Hypothese kam von Simoons, der zeigen konnte, dass laktoseintolerante Menschen genauso gut Kalzium absorbieren können wie die Laktasepersistenten, und dass diese Hypothese mit historischen, osteoarchäologischen oder medizinischen Beweisen nicht untermauert werden kann. [ENATTAH, 2005; INGRAM et al., 2009]

Laktasepersistenz/Milchwirtschaft Coevolution

Diese ist die am meisten akzeptierte Hypothese. Sie wurde von Simoons (1969) und McCracken (1970) unabhängig voneinander entwickelt und besagt, dass die Milchabhängigkeit ein starker Selektionsfaktor für Laktasepersistenz war. Die Menschen mit Laktasepersistenz hätten die Milch als Nahrungsmittel nutzen können, und hätten damit wahrscheinlich bessere Überlebenschance und mehr Nachwuchs.

Es stellt sich die Frage, was zuerst entstanden ist: die Laktasepersistenz und dadurch die Milchviehzüchtung oder die Milchviehzüchtung zuerst?

> Die *Kulturhistorische Hypothese* besagt, dass zuerst die Milchwirtschaft entstanden ist und die Allele der Laktasepersistenz sehr selten waren. Auf Grund der positiven Selektion haben die Allele sich parallel zum Milchkonsum sehr schnell verbreitet. Als Bestätigung der Hypothese können Somalier als Beispiel angeführt werden. Viele Nichtpersistente unter Somaliern konsumieren größere Mengen an Milch ohne Nebeneffekte, aufgrund der veränderten Darmflora. Dies unterstützt die

Hypothese, dass die Milchwirtschaft vor der genetischen Anpassung entstanden ist.

Die *‚Reverse-Cause' Hypothese* besagt, dass sich die Milchwirtschaft in den Populationen entwickelt hat, in denen die Laktasepersistenz bereit sehr hoch war. [BURGER et al., 2007; ENATTAH, 2005; INGRAM et al., 2009]

Die Frage, was zuerst entstanden ist, die Mutation oder die Milchwirtschaft, konnte von Burger et al. aufgeklärt werden. Sie haben in einer aufwendigen Studie DNA aus archäologischen humanen Resten isoliert und auf Vorhandensein von T-13910 und A-22018 Allelen analysiert. Acht Skelette waren aus dem frühen Neolithikum (mit geschätzten Alter von 5800-5000 v.Ch.) und einer aus dem Mesolithikum (2267± 116 cal. v.Ch.) und stammten aus Mittel- und Osteuropa. Ein mittelalterliches Skelett diente zur Kontrolle. Alle untersuchten Proben, außer dem mittelalterlichen Skelett, enthielten C auf Position -13910 bzw. G auf Position -22018. Dies bedeutet, dass die Menschen aus frühem Neolithikum größtenteils nicht laktasepersistent waren. Die Studie von Burger et al. unterstützt die ‚kulturhistorische' Hypothese. [BURGER et al., 2007]

Schwedische Wissenschaftler haben zehn neolithische Skelette aus der schwedischen Jäger-Sammler Population auf die LP-SNPs untersucht. Neun von den zehn untersuchten Individuen waren homozygot für das C-13910-Allel und einer war heterozygot. [MALMSTRÖM et al., 2010]

Als die ersten domestizierten Rinder, Ziegen und Schafe vor 8800 Jahren nach Europa gebracht wurden, waren die meisten Bauern nicht in der Lage, deren Milch zu verdauen. Archäologische Untersuchungen belegen, dass die Milchwirtschaft in Europa vor 7500-7900 Jahren in Ungarn und vor 6100 Jahren in Großbritannien entstanden ist. [BURGER et al., 2007]

Es bleibt die Frage, wie es zu der heutigen Verbreitung in Europa gekommen ist.

7.2 Entstehung der Laktase-Persistenz in Europa

Das Alter des T-13910 Allels, das als Marker für Laktasepersistenz in Europa gilt, wurde zwischen 2200 und 20700 Jahre [BERSAGLIERI et al., 2004] und zwischen 7500 und 12300 Jahre [COELHO et al., 2005] geschätzt. Das stimmt überein mit den archäologischen Daten, die die Entstehung der Milchwirtschaft in Europa vor 8800 Jahren datieren.

Die T-13910 Allele haben sich demnach innerhalb weniger tausenden Jahre von fast 0 % auf 60-70 % Häufigkeit verbreitet. Dies war nur durch starke positive Selektion im Bereich des LCT Gens möglich. Das junge Alter, die hohe Frequenz und die ungewöhnliche Länge des Haplotyps führen zu der Annahme, dass es sich bei der beobachteten Selektion des LCTs um die stärkste bis jetzt im Genom untersuchte Selektion handelt. [BERSAGLIERI et al., 2004]

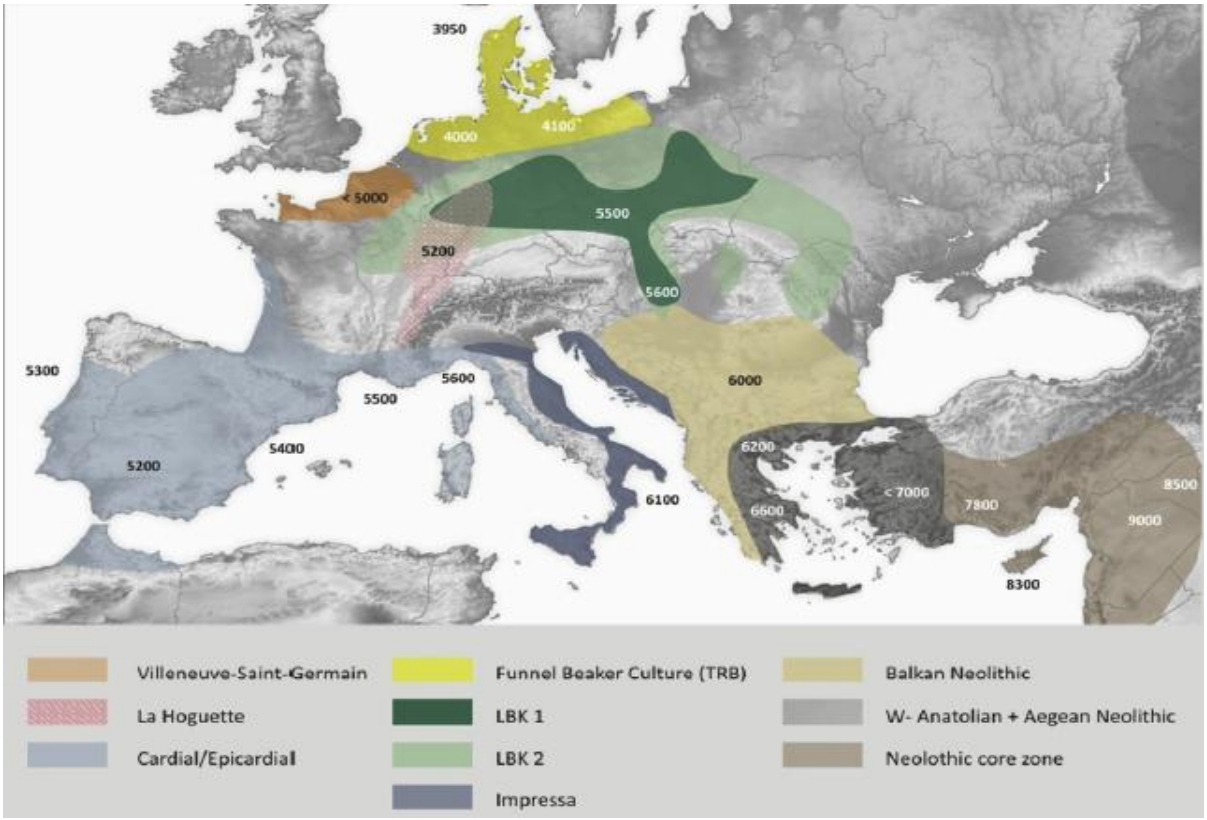

Abbildung 21: Verbreitung des Neolithikums [LEONARDI et al., 2012]

Neolithisierung ist ein kultureller Prozess, der durch den Übergang von einer semi-nomadischen Lebensweise als Jäger und Sammler zu einer sesshaften Lebensweise als Ackerbauer und Viehzüchter definiert ist. Der Beginn des neolithischen Überganges fand vor etwa 12000 Jahren statt. Er hat sich zuerst im Nahen Osten und in Anatolien entwickelt, um sich dann in Richtung des Mittleren Ostens, Europa, Afrika und Kaukasus zu verbreiten (Abb. 21). [LEONARDI et al., 2012]

Früher hat man angenommen, dass die ersten europäischen Farmer von den ansässigen Jäger und Sammlern stammten. Die Untersuchung von mitochondrialer DNA von späten mesolithischen europäischen Jäger-Sammlern, frühen neolithischen Bauern und modernen Europäern hat ergeben, dass die ersten Bauer nicht von den ansässigen Jägern und Sammlern abstammen. Die ersten europäischen Bauern sind vor etwa 7500 aus dem Nahen Osten und Anatolien nach Europa eingewandert. [BRAMANTI et al., 2009]

Die Domestizierung von Schafen, Kühen und Ziegen fand vor ca. 10500 Jahren in südöstlichem Anatolien und im Nahen Osten statt. Erst danach stand die Milch den Menschen zum Verzehr zur Verfügung. Vor 9000 Jahren wurden die gezähmten Tiere nach Westanatolien und vor 8500 Jahren nach Griechenland und auf den Balkan gebracht. [LEONARDI et al., 2012]

Knochenfunde von Ziegen, Schafen und Kühen aus Südosteuropa lassen vermuten, dass das Vieh nicht nur geschlachtet sondern auch gemolken wurde. Analysen der Milchfette haben ergeben, dass die Milchwirtschaft bereits vor 8500 Jahren in Westen der heutigen Türkei entstanden ist. [EVERSHED et al., 2008] Das beweisen auch die Reste der Milchproteine in Keramikgefäßen, die im heutigen Rumänien und Ungarn gefunden wurden und deren Alter man auf 7450-7900 Jahre schätzt.

Die ersten Einwanderer konnten die Milch nicht verdauen und haben sie zu Joghurt oder Käse verarbeitet. Einige der neuen Bauern haben wahrscheinlich die T-13910, den Marker der Laktasepersistenz, besessen. Sie konnten die Milch als Nahrungsmittel nutzen und deswegen die Hungernöte und Missernten besser

überstehen und hatten wahrscheinlich mehr Nachwuchs. Niedrigere Mortalitätsraten und mehr Kinder haben dazu geführt, dass sich die Laktasepersistenz schnell über weite Teile Europas verbreiten konnte. Da immer mehr Menschen Milch verdauen konnten, ist es sinnvoll geworden, die Milchwirtschaft zu fördern und Milchverarbeitung zu entwickeln. [GERBAULT et al., 2011; ITAN et al., 2009]

Durch aufwendige Computersimulationen konnte demonstriert werden, dass die Laktasepersistenz/Milchwirtschaft Koevolution vor etwa 7500 Jahren in einer Region zwischen dem Zentralbalkan und Mitteleuropa (Abb. 22) entstanden ist, wahrscheinlich unter Menschen der Linearbandkeramik Kultur. Innerhalb von 500 Jahren hat sich die Linearbandkeramik Kultur von Südosteuropa nach Zentral- und Nordwesteuropa auf einer Fläche von einer Million km^2 ausgebreitet. [ITAN et al., 2009]

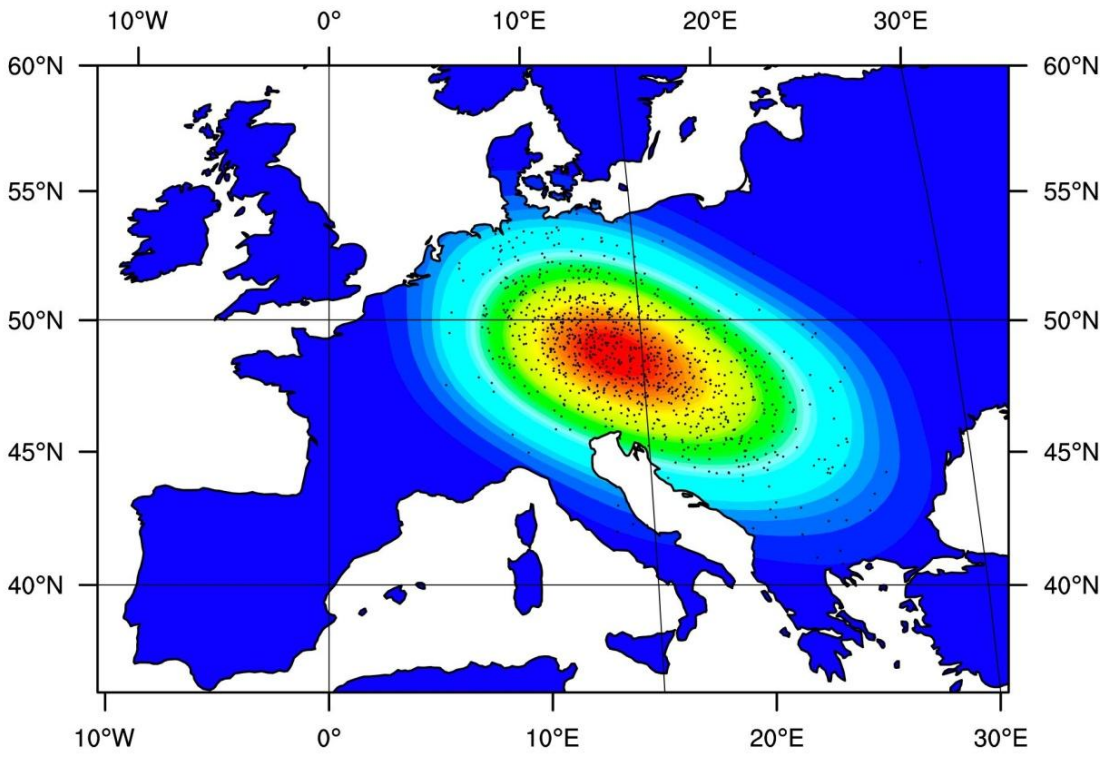

Abbildung 22: Ursprung der LP/Milchwirtschaft Co-Evolution [ITAN et al., 2009]

Schwedische Forscher haben die DNA aus vier humanen Skeletten analysiert und die Daten mit denen heute lebender Menschen verglichen. Die 5000 Jahre alten archäologischen Reste stammen von drei neolithischen Jäger-Sammlern und einem neolithischen Bauern, die zur gleichen Zeit in Schweden gelebt haben. Die DNA-Untersuchungen haben ergeben, dass die DNA des neolithischen Bauern der DNA der heutigen Südeuropäerinnen gleicht, wobei die Jäger-Sammler DNA eine starke Ähnlichkeit mit der DNA der heutigen Nordeuropäerinnen hat. Dies bestätigt die These, dass Bauern im Neolithikum aus Südosteuropa Richtung Norden wandernten. [SKOGLUND et al., 2012]

7.3 Entstehung der Laktase-Persistenz in Afrika

G-13907, G-13915 und C-14010 Polymorphismen stehen im Zusammenhang mit Laktasepersistenz/Nichtpersistenz und sind häufig in Afrika zu finden. Alle diese Polymorphismen haben verschiedene geographische Verbreitung. Die Entdeckung neuer Polymorphismen in Afrika lässt vermuten, dass die Laktasepersistenz mehrere Ursprünge hat, und dass die Entwicklung in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unabhängig voneinander verlaufen ist. [INGRAM et al., 2009 b]

G-13915 ist häufig im Sudan, in Äthiopien und auch im Nahen Osten. Man nimmt an, dass dieses Allel seinen Ursprung im Nahen Osten hat, und sich dann von dort nach Afrika verbreitete. Es besteht die Möglichkeit, dass der Polymorphismus durch die arabische Expansion vor 1400 Jahren nach Afrika gebracht wurde. Diese Annahme stimmt überein mit der Tatsache, dass muslimische Bevölkerungsgruppen, wie zum Beispiel Beni Amir und Jaali aus dem Sudan oder Shuwa Araber aus Kamerun Träger des Allels sind.

Die G-13907 Variante findet man häufig in Äthiopien (Afar), aber auch im Sudan, in Kenia und in Tansania. Dieses Allel findet man nicht im Nahen Osten und deswegen vermutet man einen anderen Ursprung (Äthiopien). [INGRAM et al., 2007]

Die C-14010 Variante ist in Kenia und Tansania verbreitet. Diese Variante wurde kürzlich bei der Xhosa Bevölkerung in Südafrika entdeckt. [TORNIAINEN et al., 2009] Das Alter des C-14010 Allels wurde zwischen 1200 und 23200 Jahren geschätzt. Man kennt den genauen Ursprung dieser Mutation nicht. Es gibt zwei Vermutungen: afro-asiatische Bevölkerung (Bauer und Viehzüchter), die vor 5000 Jahren aus Äthiopien nach Kenia und Tansania emigriert ist oder nilo-saharische Viehzüchter, die vor 3000 Jahren aus dem Sudan nach Kenia und Tansania eingewandert sind.

Archäologische Funde weisen darauf hin, dass die Domestikation des Rindes ihren Ursprung in Südägypten vor 9000 Jahren hatte. Im Nahen Osten fand die Domestikation vor 7000-8000 Jahren statt. Die Viehzucht hat sich erst vor 4500 Jahren südlich der Sahara im Norden von Kenia und vor 3300 Jahren im Süden von Kenia und Nordtansania verbreitet. Die Fähigkeit, als Erwachsener Milch zu verdauen, hatte mehrere Vorteile: hoher ernährungsphysiologischer Nutzen der Milch (Kohlenhydrate, Fett, Proteine und Kalzium) und die Flüssigkeitsquelle in trockenen Regionen. Im Anbetracht der Laktoseintoleranz-Symptomatik (Wasserverlust verursacht durch Diarrhöe) hatten die Individuen mit Laktasepersistenz –Allel einen starken selektiven Vorteil.

Die G-13907, G-13915 und C-14010 Polymorphismen kommen bei der nilo-saharischen Sudanesen und Hadza nicht vor. Deswegen nimmt man an, dass weitere Polymorphismen, die mit Laktasepersistenz assoziiert sind, in Afrika zu finden sind. Der Hadza Stamm aus Tansania ist ein Jäger-Sammler Volk mit Laktasepersistenz-Häufigkeit von über 50%. [TISHKOFF et al., 2007]

7.4 Entstehung der Laktase-Persistenz im Nahen Osten

G-13915 und C-3712 SNPs sind häufig im Nahen Osten. Das Alter der beiden Allele wurde in Saudi-Arabien auf 4000 Jahre geschätzt. Die Domestikation des Kamels auf der arabischen Halbinsel fand vor etwa 6000 Jahren statt. Das geschätzte Alter des G-13915 Allels von 4000 Jahren spricht dafür, dass die

Entstehung der Laktasepersistenz im Zusammenhang mit der Domestikation des Kamels steht. [ENATTAH et al., 2008]

Man nimmt an, dass G-13915 Allel seinen Ursprung im Nahen Osten hat, und sich dann von dort nach Afrika verbreitete. Es wäre möglich, dass der Polymorphismus durch die arabische Expansion vor 1400 Jahren nach Afrika gebracht wurde. Die Häufigkeit des G-13915 SNP ist in der urbanen arabischen Bevölkerung aus Israel und Palästina sehr niedrig. [INGRAM et al., 2007]

7.5 Die Entstehung der Laktasepersistenz in Indien

Wissenschaftler haben versucht zu klären, ob das indische T-13910 Allel vom europäischen SNP abstammt, oder ob es das Produkt der Konvergenzevolution ist. Die Haplotypanalyse hat ergeben, dass die indische und die europäische C/T-13910 Mutation einen gemeinsamen Ursprung haben [GALLEGO ROMERO et al., 2012]. Während die Domestikation der Rinder in Europa vor etwa 8000 Jahren stattgefunden hat [BURGER et al., 2007], erfolgte die Domestikation des Zebu-Rindes, einem weitentfernten Verwanden des europäischen Rindes, vor 7000 Jahren im Industal [MEADOW 1993]. Deshalb wird angenommen, dass sich das T-13910 Allel aus Europa Richtung Zentralasien, dem Nahen Osten, Pakistan und Indien verbreitet hat.

Es besteht eine relativ niedrige Häufigkeit des Polymorphismus in Indien und ein Drittel der indischen Bevölkerung weist das Allel nicht auf. Der Polymorphismus ist besonders unter Bevölkerungsgruppen die Viehzucht betreiben häufig und es besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Viehzucht und der Laktasepersistenz. [GALLEGO ROMERO et al., 2012]

7.6 Vorteile der Laktasepersistenz

Die Milch ist eine gute Energiequelle und eine gute Quelle für Proteine und Fette. Besonders die Kinder profitieren von der Milch als Nahrungsquelle. Die

Kindersterblichkeitsrate im Neolithikum war sehr hoch und wurde durch den Milchverzehr stark gesenkt.

In Regionen, wo Wasser knapp ist, kann die Milch als keimfreier Wasserersatz dienen.

Die Milch enthält viel Kalzium und eine geringe Menge an Vitamin D, was zur Prävention von Rachitis und Osteomalazie in nördlich gelegenen Erdregionen mit geringer Sonneneinstrahlung genutzt werden kann. [GERBAULT et al., 2011]

8 LAKTASEPERSISTENZ UND KRANKHEIT

8.1 Diabetes mellitus 1 und 2

Da Milch fettreich ist, kann ein übermäßiger Konsum zur Adipositas und erhöhtem Diabetesrisiko führen. In der Studie, die von Meloni et al. auf Sardinien durgeführt wurde, hat man eine hohe Zahl an Laktose-toleranten unter den Diabetes 1 und 2 Patienten beobachtet. Sie hatten je 50 Probanden in der Kontrollgruppe, sowie der Diabetes 1 und der Diabetes 2 Gruppe untersucht. Als Diagnostikmethode benutzten sie den H_2-Atemtest. Sie fanden heraus, dass in der Kontrollgruppe die Prävalenz der Laktosetoleranz bei 14% lag, gegenüber 48% bei der Diabetes 1 Gruppe bzw. 52% in der Diabetes 2 Gruppe. Dies führte zur Annahme, dass Laktose-Persistenz zu höherem Milchkonsum führt, was wiederum ein erhöhtes Diabetesrisiko zur Folge hat. [MELONI et al., 2001]

8.2 Ovarialkarzinom und Katarakt

Außerdem führt der erhöhte Milchkonsum zur größeren Glukose- und Galaktosebelastung des Körpers. Es wird vermutet, dass Galaktose toxisch auf Eizellen wirkt, und dass sie zur Entstehung eines Ovarialkarzinoms beitragen kann. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Laktosetoleranz und erhöhtem Risiko, an Katarakt zu erkranken, zeigen. Andere konnten wiederum keine Beziehung zwischen Laktoseabsorption und Ovarialkarzinom bzw. Katarakt zeigen. [ENATTAH, 2005; MELONI et al., 1999; VESA et al., 2000]

Eine dänische Arbeitsgruppe untersuchte im Zeitraum von 1994 bis 1999 554 Frauen mit Ovarialkarzinom und 1554 gesunde Frauen auf ihr Milchkonsumverhalten. In der Fall-Kontrollstudie ist man zu dem Ergebnis gekommen, dass die Milchaufnahme in direktem Zusammenhang mit Ovarialkarzinomrisiko (OR= 1,11) steht. Der Zusammenhang war am stärksten bei Milch, gesäuerten Milchprodukten und Joghurt. Auch die Laktoseeinnahme, ohne Kalzium, wurde mit erhöhten Ovarialkarzinomrisiko assoziiert (OR=1,24).

Käseverzehr dagegen senkte das Ovarialkarzinomrisiko (OR=0,70). [FABER et al., 2012]

8.3 Myokardialer Infarkt

Man glaubt, dass ein exzessiver Milchkonsum zur erhöhen Triglyceriden und Cholesterin im Blut führen könnte, und somit das Risiko für Herzinfarkt steigt. Eine estnische Studie zeigte, dass Menschen, die einen akuten myokardialen Infarkt erlitten haben, mehr Milch konsumiert haben, als die Kontrollgruppe. Wissenschaftler fanden raus, dass das relative Risiko, einen myokardialen Infarkt zu erleiden, für Personen, die täglich 3 Gläser Milch oder mehr getrunken haben, um das Vierfache steigt, verglichen mit Menschen, die weniger Milch getrunken haben. Man muss aber dazu sagen, dass die Ursache für den Herzinfarkt multifaktoriell ist und dass die Aussage dieser Studie wahrscheinlich nicht relevant ist. [ENATTAH, 2005]

8.4 Prostatakarzinom

Die genaue Ursache für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist nicht bekannt. In skandinavischen Ländern ist das Prostatakarzinom das am häufigsten auftretende Karzinom bei Männern. Da die Laktasepersistenz in Nordeuropa sehr hoch ist, vermutet man, dass ein Zusammenhang zwischen dem Milchkonsum und der hohen Prostatakarzinominzidenz besteht.

Um diese Frage aufzuklären, haben skandinavische Wissenschaftler 2924 schwedische und 473 finnische Patienten sowie 1842 schwedische Kontrollprobanden auf ihren Genotyp untersucht. Zusätzlich hat man den Milchkonsum von 1499 schwedischen Patienten und 1130 gesunden Schweden analysiert. Die Studie hat ergeben, dass nur der Konsum von fettarmer Milch mit dem erhöhten Prostatakrebsrisiko verbunden ist (OR=1,73; 95% CI: 1,16-2,39) [TORNIAINEN et al., 2007].

Eine Meta-Analyse hat den Zusammenhang zwischen dem Milchkonsumverhalten und verschiedenen Krebsarten in 26 Ländern untersucht. Die Studie ergab, dass der Milchkonsum das Prostatakarzinomrisiko statistisch signifikant erhöht. Die Ursachen für das erhöhte Risiko könnten das Kalzium, die Wachstumsfaktoren oder das erhöhte Östrogen in Milch sein. [SHRIER et al., 2008]

9 SCHLUSSBETRACHTUNG

Die Domestikation der Rinder, Ziegen und Schafe fand vor etwa 10 000 Jahren im Nahen Osten statt. Analysen der Milchreste haben ergeben, dass Milch vor 7000-9000 Jahren in Anatolien und vor 6000 Jahren in England genutzt wurde. Die ersten europäischen Bauern sind vor etwa 7500 Jahren aus dem Nahen Osten und Anatolien nach Europa eingewandert. Die ersten europäischen Bauern waren allerdings nicht laktasepersistent. Mit Hilfe aufwendiger Computersimulationen konnte demonstriert werden, dass die Laktasepersistenz/Milchwirtschaft Koevolution vor etwa 7500 Jahren in einer Region zwischen Zentralbalkan und Mitteleuropa entstanden ist. Die Fähigkeit, Milch als Nahrungsmittel im Erwachsenenalter zu nutzen, war vom enormen selektiven Vorteil. Die Betroffenen konnten die Hungernöte und Missernten besser überstehen und hatten wahrscheinlich mehr Nachwuchs. Niedrigere Mortalitätsraten und mehr Kinder haben dazu geführt, dass sich die Laktasepersistenz schnell über weite Teile Europas verbreiten konnte.

Die Laktasepersistenz ist unter Menschen europäischer Abstammung, sowie in manchen afrikanischen und arabischen Völkern weit verbreitet. Erst im Jahr 2002 haben Enattah et al. den C/T-13910 Polymorphismus als mögliche Ursache der LP vorgeschlagen. Die Laktasepersistenz - Häufigkeit in Europa korreliert gut mit der Häufigkeit des T-13910 Allels. Allerdings gab es Zweifel an der Funktion des C/T-13910 SNP, als andere Studien zeigten, dass der Polymorphismus nicht als Ursache für LP in Afrika und im Nahem Osten gesehen werden kann. Es wurden in Afrika und im Nahen Osten weitere SNPs entdeckt, die mit LP in Zusammenhang gebracht werden. In Afrika sind es G/C-14010, T/G-13915 und C/G-13907 und im Nahen Osten T/C-3712 und T/G-13915. Dies veranschaulicht die ganze Komplexität der Polymorphismen, die für die Laktasepersistenz bei Nicht-Europäern verantwortlich sind.

Da alle SNPs unterschiedliche geografische Verteilung haben, vermutet man, dass die Laktasepersistenz mehrere Ursprünge hat, und dass die Entwicklung in

verschiedenen Bevölkerungsgruppen unabhängig voneinander verlaufen ist. Laktasepersistenz ist ein Beispiel der konvergenten Evolution. T-13910 SNP entstand in Europa, G-13915 im Nahen Osten, während G-13907 und C-14010 in Ostafrika ihren Ursprung haben. Es ist noch relativ wenig über die Laktasepersistenz-Verbreitung und die LP-Ursache in Indien, China und Westafrika bekannt und sollte erforscht werden.

Alle SNPs, abgesehen von T/C-3712, sind im Intron 13 des MCM6 Gen lokalisiert. Das MCM6 Gen liegt 14 kb upstream des LCT Gens und ist für die Regulation des Zellzyklus zuständig. Funktionsanalysen haben ergeben, dass das Intron 13 Enhancerfunktion in vitro hat. Es besitzt Bindungsstellen für mehrere Transkriptionsfaktoren wie Oct-1, GATA-6, HNF 4α, FOX und Cdx-2. Diese Faktoren regulieren die Expression des Laktasegens (LCT) in den Dünndarmepithelzellen.

Es ist noch immer nicht genau bekannt, wie die SNPs die LCT-Expression regulieren oder wie sie miteinander interagieren. Neue Untersuchungen der molekularen Mechanismen, die in die entwicklungsbedingte Regulation der LCT-Expression involviert sind, sind notwendig, um diese Vorgänge besser verstehen zu können. Es wird angenommen, dass die Herunterregulierung des Laktasegens nach dem Stillen entweder durch die verminderte Produktion der aktivierenden Transkriptionsfaktoren oder durch verstärkte Bereitstellung von Repressoren des LPH Promotors geregelt wird.

Abschließend ist zu sagen, dass die Laktasepersistenz eines der führenden Beispiele der natürlichen Selektion bei Menschen ist und eines der ersten Beispiele für den Polymorphismus der Regulationselemente.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Das Enzym Laktase oder Laktase – Phlorizin Hydrolase (LPH) wird von den Dünndarmepithelzellen synthetisiert und ist verantwortlich für die Hydrolyse der Laktose zu Glukose und Galaktose. Die Laktaseaktivität ist besonders hoch während der ersten Lebensjahre. Nach der Stillzeit kommt es bei den meisten Menschen zu einer starken Reduktion der Laktaseproduktion. Diesen Zustand bezeichnet man als adulte Hypolaktasie und er kann bei bestimmten Personen zu Laktoseintoleranz führen. Unter Laktoseintoleranz versteht man Vorliegen von Symptomen wie Blähungen, Bauchschmerzen, Diarrhö nach Milchkonsum. Im Gegensatz dazu haben Menschen mit Laktasepersistenz eine hohe Laktaseproduktion während des ganzen Lebens.

Laktasepersistenz wird autosomal dominant vererbt und wird mit mehreren Einzelnukleotid-Polymorphismen in Verbindung gebracht. In Europa ist es C/T-13910 SNP, in Ostafrika G-13907, G-13915 und C-14010 und in Saudi-Arabien sind G-13915 und C-3712 SNPs häufig zu finden. Die SNPs sind im Intron 13 des MCM6 (LCT- benachbartes Gen) lokalisiert und regulieren die LCT-Transkription. Die Transkriptionsfaktoren wie z.B. Oct-1 binden viel stärker an die mutierte Variante und verstärken die Aktivität des Promotors.

Da alle SNPs unterschiedliche geografische Verteilung haben, vermutet man, dass die Laktasepersistenz mehrere Ursprünge hat, und dass die Entwicklung in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unabhängig voneinander verlaufen ist.

11 ABSTRACT

Lactase (lactase-phlorizin hydrolase) is an intestinal enzyme responsible for the hydrolysis of lactose into glucose and galactose. Lactase activity is high during the first years of childhood. In most people lactase gene expression declines after the weaning phase resulting in adult–type hypolactasia and often, but not always, in lactose intolerance with symptoms like flatulence, abdominal pain and diarrhea after consumption of milk. In contrast, individuals who are lactase persistent have a high lactase activity throughout their adulthood.

Lactase persistence is a dominant autosomal condition and has been correlated with several single nucleotide polymorphisms (SNP) in different populations: T-13910 SNP in Europeans, G-13907, G-13915 and C-14010 SNPs in East Africa pastoralist populations and G-13915 and C-3712 SNPs in the Arabian pastoralist population. The single nucleotide polymorphisms are located 14 kb upstream of the lactase gene (LCT) in intron 13 of the MCM6 gene and are involved in transcriptional regulation of the LCT gene. The transcriptions factors like Oct-1 bind more strongly to the mutated sequences than the ancestral sequence and enhance lactase promoter activity.

Each of the single nucleotide polymorphisms has different geographic distribution, and there is a suggestion that lactase persistence arose independently in several different populations.

12 LITERATURVERZEICHNIS

ALMEIDA et al., 2012

ALMEIDA CC, LORENA SLS, PAVAN CR, AKASAKA HMI, MESQUITA MA: Beneficial effects of long-term consumption of probiotic combination of Lactobacillus casei Shirota and Bifidobactreium breve Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients, Nutrition in clinical practice, 2012, 27(2), 247-251.

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.

AUNE et al., 2012

AUNE D, LAU R, CHAN DSM, VIEIRA R, GREENWOOD DC, KAMPMAN E, NORAT T: Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, Annals of oncology, 2012, 23, 37-45.

BABU et al., 2010

BABU J, KUMAR S, BABU P, PRASAD JH, GHOSHAL UC: Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indians by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests, American journal of clinical nutrition, 2010, 91, 140-146.

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.

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.

BRAMANTI et al.,2009

BRAMANTI B, THOMAS MG, HAAK W, UNTERLAENDER M, JORES P, TAMBETS K, ANTANAITIS-JACOBS I, HAIDLE MN, JANKAUSKAS R, KIND CJ, LUETH F, TERBERGER T, HILLER J, MATSUMURA S, FORSTER P, BURGER J: Genetic Discontinuity between local Hunter-Gatherers and Central Europe's first Farmers, Science, 2009, 326, 137-140.

BRIET et al., 1997

BRIET F, POCHART P, MARTEAU P, FLOURIE B, ARRIGONI E, RAMBAUD JC: Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? Gut, 1997, 41, 632-635.

BROWN-ESTERS et al., 2012

BROWN-ESTERS O, NAMARA PM, SAVIANO D: Dietary and biological factors influencing lactose intolerance, International Dietary journal, 2012, 22, 98-103.

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.

COELHO et al., 2005

COELHO M, LUISELLI D, BERTORELLE G, LOPES AI, SEIXAS S: Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence, Human Genetics, 2005,117, 329–339.

DE VRESE et al., 2001

DE VRESE M, STEGELMANN A, RICHTER B, FENSELAU S, LAUE C, SCHREZENMEIR J: Probiotics – compensation for lactase insufficiency, American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 73, 421S-429S.

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.

ENATTAH et al., 2007

ENATTAH NS, TRUDEAU A, PIMENOFF V, MAIURI L, AURICCHIO S, GRECO L, ROSSI M, LENTZE M, SEO JK, RAHGOZAR S, KHALIL I, ALIFRANGIS M, NATAH S, GROOP L, SHAAT N, KOZLOV A, VERSCHUBSKAYA G, COMAS D, BULAYEVA K, MEHDI SQ, TERWILLIGER JD, SAHI T, SAVILAHTI E, PEROLA M, SAJANTILA A, JÄRVELÄ I; PELTONEN L: Evidence of still-ongoing convergence evolution of the

lactase persistence T-13910 alleles in humans, The American journal of human genetics, 2007, 81, 615-625.

ENATTAH et al., 2008

ENATTAH NS, JENSEN TGK, NIELSEN M, LEWINSKI R, KUOKKANEN M, RASINPERA H, EL-SHANTI H, SEO JK, ALIFRANGIS M, KHALIL IF, NATAH A, ALI A, NATAH S, COMAS D, MEHDI Q, GROOP L, VESTERGAARD EM, IMTIAZ F, RASHED MS, MEYER B, TROELSEN J, PELTONEN L: Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human population reflects different history of adaption to milk culture, The American journal of human genetics, 2008, 82, 52-72.

EVERSHED et al., 2008

EVERSHED RP, PAYNE S, SHERRATT AG, COPLEY MS, COOLIDGE J, UREM-KOTSU D, KOTSAKIS K, ÖZDOGAN M, ÖZDOGAN AE, NIEUWENHUYSE O, AKKERMANS PMMG, BAILEY D, ANDEESCU RR, CAMPBELL S, FARID S, HODDER I, YALMAN N, ÖZBASARAN M, BICAKCI E, GARFINKEL Y, LEVY T, BURTON MM: Earliest date for milk use in the Near East and southeastern Europe linked to cattle herding, Nature, 2008, 455, 528-531.

FABER et al., 2012

FABER MT, JENSEN A, SØGAARD M, HØGDALL E, HØGDALL C, BLAAKAER J, KJAER SK: Use of dairy products, lactose, and calcium and risk of ovarian cancer - Results from a Danish case-control study, Acta Oncologica, 2012, 51(4), 454-64.

FANG et al., 2012

FANG L, AHN JK, WODZIAK D, SIBLEY E: The human lactase persistence-associated SNP 213910*T enables in vivo functional persistence of lactase promoter–reporter transgene expression, Human genetics, 2012.

GALLEGO ROMERO et al, 2012

GALLEGO ROMERO I, MALLICK CB, LIEBERT A, CRIVELLARO F, CHAUBEY G, ITAN Y, METSPALU M, EAASWARKHANTH M, PITCHAPPAN R, VILLEMS R, REICH D, SINGH L, THANGARAJ K, THOMAS MG, SWALLOW DM, LAHR MM, KIVISILD T: Herders of Indian and European cattle share their predominant allele for lactase persistence, Molecular biology and evolution, 2012, 29, 249-260.

GERBAULT et al., 2011

GERBAULT P, LIEBERT A, ITAN Y, POWELL A, CURRANT M, BURGER J, SWALLOW DM, THOMAS MG: Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction, Philosophical transactions of the royal society B, 2011, 366, 863-877.

HE et al., 2008 a

HE T, PRIEBE MG, ZHONG Y, HUANG C, HARMSEN HJM, RAANGS GC, ANTOINE JM, WELLING GW, VONK RJ: Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects, Journal of Applied Microbiology, 2008, 104, 595-604.

HE et al., 2008 b

HE T, VENEMA K, PRIEBE MG, WELLING GW, BRUMMER RJM, VONK RJ: The role of colonic metabolism in lactose intolerance, European journal of clinical investigation, 2008, 38(8), 541-547.

HERZLER und SAVAIANO, 1996

HERZLER SR und SAVAIANO DA: Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance, American Journal of Clinical Nutrition, 1996, 64, 232-236.

HÖFFELER, 2009

HÖFFELER F., Das Erbe der frühen Viehzüchter: Geschichte und Evolution der Lactose(in)toleranz, Biologie unserer Zeit, 2009, 39, 378-387.

HONKANEN et al., 1997

HONKANEN R, KROGER H, ALHAVA E, TURPEINEN P, TUPPURAINEN M, SAARIKOSKI S: Lactose intolerance associated with fractures of weight-bearing bones in Finnish women aged 38-57 years, Bone, 1997, 21, 473-7.

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.

INGRAM et al., 2009 a

INGRAM CJE, RAGA TO, TAREKEGN A, BROWNING SL, ELAMIN MF, BEKELE E, THOMAS MG, WEALE ME, BRADMAN N, SWALLOW DM: Multiple rare variants as a cause of a common phenotype: Several different lactase persistence associated alleles in a single ethnic group, 2009, 69, 579-588.

INGRAM et al., 2009 b

INGRAM CJE, MULCARE CA, ITAN Y, THOMAS MG, SWALLOW DM: Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence, Human genetics, 2009, 124, 579-591.

ISHIBASHI et al., 1997

ISHIBASHI N, YAESHIMA T. und HAYASAWA H.: Bifidobacteria: their significance in human intestinal health, Malaysian Journal of Nutrition, 1997, 3, 149-159.

ITAN et al., 2009

ITAN Y, POWELL A, BEAUMONT MA, BURGER J, THOMAS MG: The origins of lactase persistence in Europe, PLOS Computational Biology, 2009, 5 (8), e1000491.

ITO UND KIMURA, 1993

ITO M und KIMURA M: Influence of Lactose on faecal microflora in Lactose Maldigesters, Microbial Ecology in Health and Disease, 1993, 6(2), 73-76.

JENSEN et al., 2011

JENSEN TGK, LIEBERT A, LEWINSKY R, SWALLOW D, OLSEN J, TROELSEN JT: The -14010*C variant associated with lactase persistence is located between an Oct-1 and HNF1α binding site and increases lactase promoter activity, Human Genetics, 2011, 130, 483-493.

KERBER et al., 2008

KERBER M, OBERKANINS C, EISENMANN A, DATTA B, LEDOCHOWSKI M: New findings on lactose intolerance; Ernährung, 2008, 32, 405-413.

KOEK et al., 2010

KOEK WNH, VAN MEURS JBJ, VAN DER EERDEN BCJ, RIVADENEIRA F, ZILLIKENS MC, HOFMAN A, OBERMAYER-PIETSCH B, LIPS P, POLS HAP, UITTERLINDEN AG, VAN LEEUWEN JPTM: The T-13910C Polymorphism in the Lactase Phlorizin Hydrolase Gene Is Associated With Differences in Serum Calcium Levels and Calcium Intake, Journal of bone and mineral research, 2010, 25(9), 1980-1987.

KUCHAY et al, 2011

KUCHAY RAH, THAPA BR, MAHMOOD A, MAHMOOD S: Effect of C/T-13910 cis-acting regulatory variant on expression and activity of lactase in Indian children and its implication for early genetic screening of adult-type hypolactasia, Clinica chimica acta, 2011, 412, 1924-1930.

LEDOCHOWSKI et al., 2003

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

LEICHTER, 1973

LEICHTER J: Comparison of whole milk and skim milk with aqueous lactose solution in lactose tolerance testing, American Journal of Clinical Nutrition, 1973, 26, 393-396.

LEONARDI et al., 2012

LEONARDI M, GERBAULT P, THOMAS MG, BURGER J: The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archeological and genetic evidence, International diary journal, 2012, 22, 88-97.

LEVRI et al., 2005

LEVRI KM, KETVERTIS K, DERAMO M, MERENSTEIN JH, D'AMICO F: Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review, Journal of Family Practice,2005, 54, 613–620.

LEWINSKY et al., 2005

LEWINSKY RH, JENSEN TGK, MØLLER J, STENSBALLE A, OLSEN J, TROELSEN J: T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro, Human Molecular Genetics, 2005, 14, 3945–3953.

LOMER et al., 2008

LOMER MCE, PARKES GC, SANDERSON JD: Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities, Alimentary pharmacology and therapeutics, 2008, 27, 93-103.

LÖFFLER, PETRIDES, HEINRICH, 2006

LÖFFLER G, PETRIDES P, HEINRICH P: Stoffwechsel von Lactose und Galactose. In: Biochemie und Pathobiochemie (Löffler, Petrides, Heinrich, Hrsg). Springer Verlag, Heidelberg, 2006, 542-543

MANTEI et al., 1988

MANTEI N, VILLA M, ENZLER T, WACKER H, BOLL W, JAMES P, HUNZIKER W, SEMENZA G: Complete primary structure of human and rabbit lactase-phlorizin hydrolase: implications for biosynthesis, membrane anchoring and evolution of the enzyme, EMBO Journal, 1988, 7, 2705-13.

MALMSTRÖM et al., 2010

MALMSTRÖM H, LINDERHOLM A, LINDEN K, STORA J, MOLNAR P, HOLMLUND G, JAKOBSSON M, GÖTHERSTRÖM A: High frequency of lactose intolerance in a prehistoric hunter-gatherer population in northern Europe, BMC Evolutionary Biology, 2010, 10, 89.

MEADOW, 1993

MEADOW RH: Animal domestication in the Middle East: a revised view from the eastern margin. In: Harappan civilization (Possehl, Hrsg.). Oxford University Press and India Book House, New Delhi, 1993, 295–320.

MELONI et al., 1999

MELONI GF, COLOMBO C, LA VECCHIA C, RUGGIU G, MANNAZZU MC, AMBROSINI G, CHERCHI PL: Lactose absorption in patients with ovarian cancer, American Journal of Epidemiology, 1999, 150, 183-186.

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 Northern Sardinian patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 73, 582-585.

MONTALTO et al., 2006

MONTALTO M, CURIGLIANO V, SANTORO L, VASTOLA M, CAMMAROTA G, MANNA R, GASBARRINI A, GASBARRINI G: Management and treatment of lactose malabsorption, World journal of gastroenterology, 2006, 12(2), 187-191.

MONTGOMERY et al., 2007

MONTGOMERY RK, KRASINSKI SD, HIRSCHHORN JN, GRAND RJ, Lactose and Lactase—Who Is Lactose Intolerant and Why?, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2007, 45, 131–137

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 NotPredict 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, GETHING MJH: The Pro Region of Human Intestinal Lactase-Phlorizin-Hydrolase, The Journal of Biological Chemistry, 1994, 43, 26933-26943

OBERMAYER-PIETSCH et al., 2004

OBERMAYER-PIETSCH B, BONELLI CM, WALTER DE, KUHN RJ, FAHRLEITNER-PAMMER A, BERGHOLD A, GOESSLER W, STEPAN V, DOBING H, LEB G; RENNER W: Genetic Predisposition for Adult Lactose Intolerance and Relation to Diet, Bone Density, and Bone Fractures, Journal of bone and mineral research, 2004, 19 (1), 20-23.

OBERMAYER-PIETSCH, 2008

OBERMAYER-PIETSCH B: Osteoporose und Laktoseintoleranz, Journal für Mineralstoffwechsel, 2008, 15(1), 22-25.

OLDS et al., 2011

OLDS LC, AHN JK, SIBLEY E: -13915*G DNA polymorphism associated with lactase persistence in Africa interacts with Oct-1, Human genetics, 2011, 129, 111-113.

ONWULATA et al., 1989

ONWULATA CI, RAO DR, VANKINENI P: Relative efficiency of yogurt, sweet acidophilus milk, hydrolyzed-lactose milk, and a commercial lactase tablet in alleviating lactose maldigestion, American journal of clinical nutrition, 1989, 49, 1233-1237.

RASINPERÄ et al., 2004

RASINPERÄ H, SAVILAHTI E, ENATTAH NS, KUOKKANEN M, TÖTTERMAN 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 et al., 2006

RASINPERÄ H, FORSBLOM C, ENATTAH NS, HALONEN P, SALO K, VICTORZON M, MECKLIN JP, JÄRVINEN H, ENHOLM S, SELLICK G, ALAZZOUZI H, HOULSTON R, ROBINSON J, GROOP PH, TOMLINSON I, SCHWARTZ S, AALTONEN LA, JÄRVELÄ I, THE FINNDIANE STUDY GROUP: The C/C_{-13910} genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population, Gut, 2005, 54(5), 643-647.

SAHI, 1978

SAHI T: Dietary lactose and the aetiology of human small-intestinal hypolactasia, Gut, 1978, 19, 1074-1086.

SAVAIANO et al., 2001

SAVAIANO D, HERTZLER S, JACKSON AJ, SUAREZ FL: Nutrient considerations in lactose intolerance. In: Nutrition in the prevention and treatment of disease (Coulston, Rock, Monsen, Eds.). Academic Press, San Diego, 2001, 563-575.

SHRIER et al., 2008

SHIER I, SZILAGYI A und CORREA JA: Impact of Lactose Containing Foods and the Genetics of Lactase on Diseases: An Analytical Review of Population Data, Nutrition and Cancer, 2008, 60(3), 292–300.

SIBLEY und AHN, 2011

SIBLEY E, AHN JK: Lactase persistence SNPs in African populations regulate promoter activity in intestinal cell culture, Transactions of the American clinical and climatological association, 2011, 122, 155-165.

SKOGLUND et al., 2012

SKOGLUND P, MALMSTRÖM H, RAGHAVAN M, STORA J, HALL P, WILLERSLEV E, GILBERT MTP, GÖTHERSTRÖM A, JAKOBSSON M: Origins and Genetic Legacy of Neolithic Farmers and Hunter-Gatherers in Europe, Science, 2012, 336, 466-469.

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.

TORNIAINEN et al., 2007

TORNIAINEN S, HEDELIN M, AUTIO V, RASINPERA H, AUGUSTSSON BÄLTER K, KLINT A, BELLOCCO R, WIKLUND F, STATIN P, IKONEN T, TAMMELA T, SCHEUTKER J, GRÖNBERG H, JÄRVELA I: Lactase Persistence, Dietary Intake of Milk, and the Risk for Prostate Cancer in Sweden and Finland, Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2007, 16(5),956–961.

TORNIAINEN et al., 2009

TORNIAINEN S, PARKER MI, HOLMBERG V, LAHTELA E, DANDARA C, JARVELA I: Screening of variants for lactase persistence/non-persistence in populations from South Africa and Ghana, BMC Genetics, 2009, 10(31).

TROELSEN, 2005

TROELSEN J T: Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression, Biochimica et Biophysica Acta, 2005, 1723, 19– 32.

VENEMA, 2012

VENEMA K: Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides, International diary journal, 2012, 22, 123-140.

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., 2006

WANG Z, MARAVELIAS C, SIBLEY E: Lactase gene promoter fragments mediate differential spatial and temporal expression patterns in transgenic mice, DNA and cell biology, 2006, 25 (4), 215-222.

WILT et al., 2010

WILT TJ, SHAUKAT A, SHAMLIYAN T, TAYLOR BC, MACDONALD R, TACKLIND J, RUTKS I, SCHWARZENBERG SJ, KANE RL, LEVITT M: Lactose intolerance and health, AHRQ Publication, 2010, 10, 24.

LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Amra Sarajlić
26.03.1977 in Doboj, Bosnien und Herzegowina
1160 Wien, Blumberggasse 20
amra.sara@gmail.com

Ausbildung:

2005- Diplomstudium der Biologie (Humangenetik) an der Uni Wien

2005-12 Diplomstudium der Ernährungswissenschaften an der Universität Wien

1997-04 Doktoratsstudium der Medizin; Abschluss im Dez 2004

1993-97 BORG, Honauerstraße 24, Linz (Informatikzweig)

Matura mit gutem Erfolg bestanden (13.06.97)

1992-93 Sprachklasse und 4. Klasse der HS 5, Linz

1991-92 Krankenschwesterschule, Doboj/ Bosnien-Herzegowina

1993-91 Volks-/Mittelschule, Doboj/Bosnien-Herzegowina

Besondere Kenntnisse:

Deutsch: sehr gut
Bosnisch, Kroatisch, Serbisch: sehr gut
Englisch: gut
Französisch: Grundkenntnisse
EDV-Kenntnisse: MS Office, Windows