



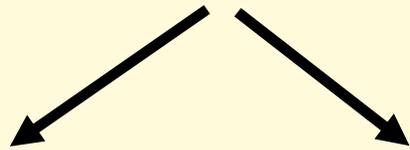
Laktoseintoleranz und Fruktoseunverträglichkeit

10.Mai 2012, 19.00 Uhr

Dr. rer. nat. Sabine Schütt

Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Immunologisch bedingt



Allergie

**Autoimmun-
erkrankung**

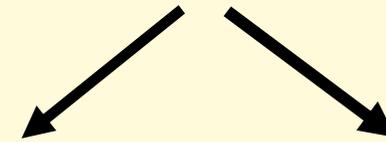
Typ I-Allergie

**Pollenassoziierte
Kreuzallergien**

Typ IV-Allergie

Zöliakie

Nicht immunologisch bedingt



Enzymdefekt

Malabsorptionen

Laktoseintoleranz

Fruktoseintoleranz

Histaminintoleranz

**Fruktose-
malabsorption**

Sonstige

Pseudoallergien

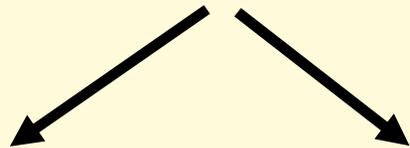
**Dysbiosen
erhöhte Darmpermeabilität**

Intoxikationen

Pankreasinsuffizienz

Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Immunologisch bedingt



Allergie

**Autoimmun-
erkrankung**

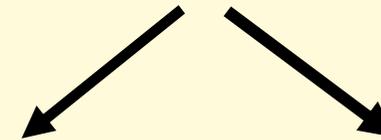
Typ I-Allergie

Pollenassoziierte
Kreuzallergien

Typ IV-Allergie

Zöliakie

Nicht immunologisch bedingt



Enzymdefekt

Malabsorptionen

Laktoseintoleranz

Fruktoseintoleranz

Histaminintoleranz

Fruktose-
malabsorption

Sonstige

Pseudoallergien

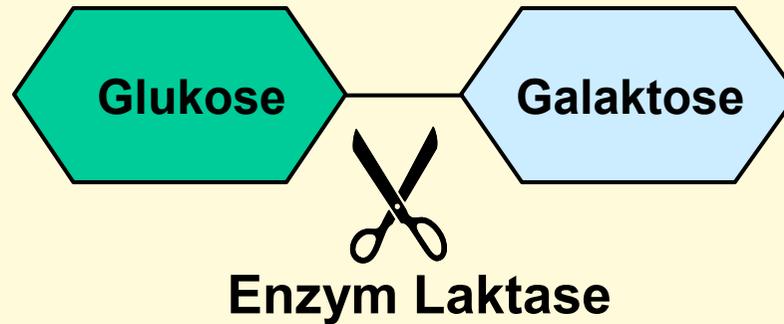
Dysbiosen
erhöhte Darmpermeabilität

Intoxikationen

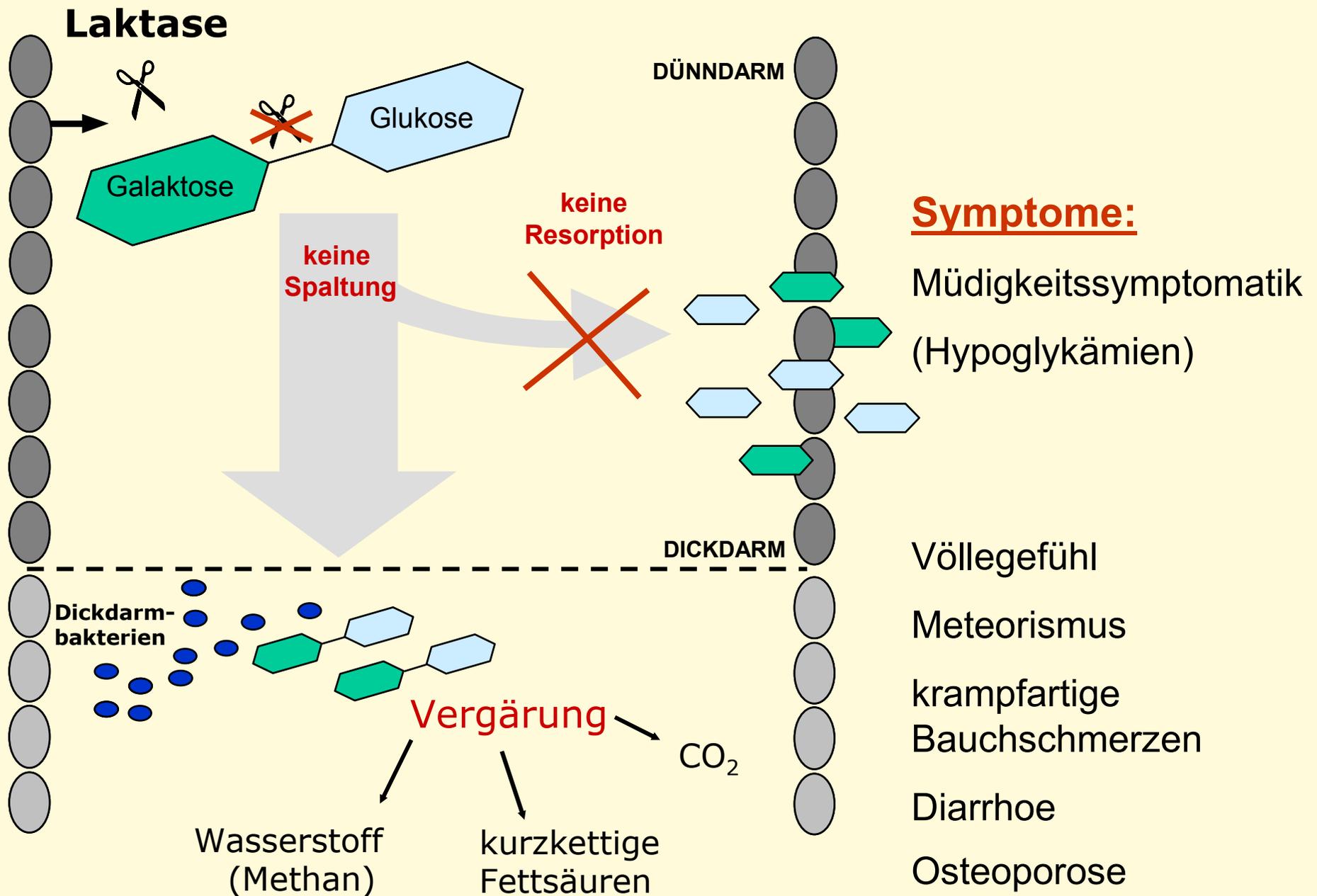
Pankreasinsuffizienz

Laktoseintoleranz
=
Mangel am Milchzucker-spaltenden
Enzym Laktase

Laktose (Milchzucker)



Pathomechanismus



Formen der Laktoseintoleranz

primär

=

**genetisch bedingter
adulter Laktasemangel**

Laktaseproduktion lässt im
Verlaufe des Lebens nach

weitaus häufiger!!

lebenslang

sekundär

=

erworbene Ursachen

**Laktasemangel durch Schädigungen
des Dünndarms:**

Zöliakie, Morbus Crohn

strahleninduzierte Enteritis

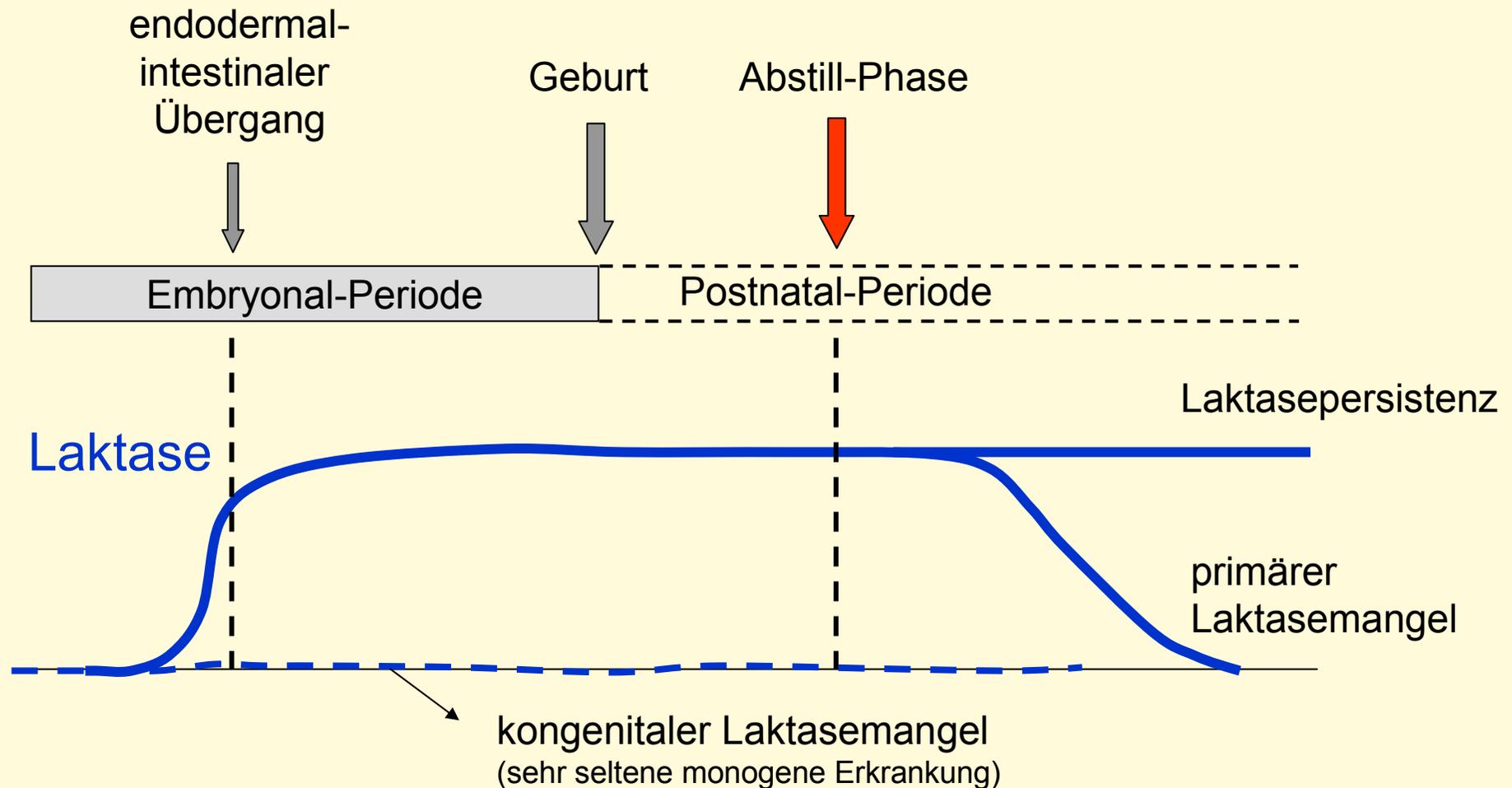
infektiöse Enteritis

zu geringe Kontaktzeit bei
beschleunigter Darmassage
(Kurzdarmsyndrom, nach Gastrektomie)

vorübergehend

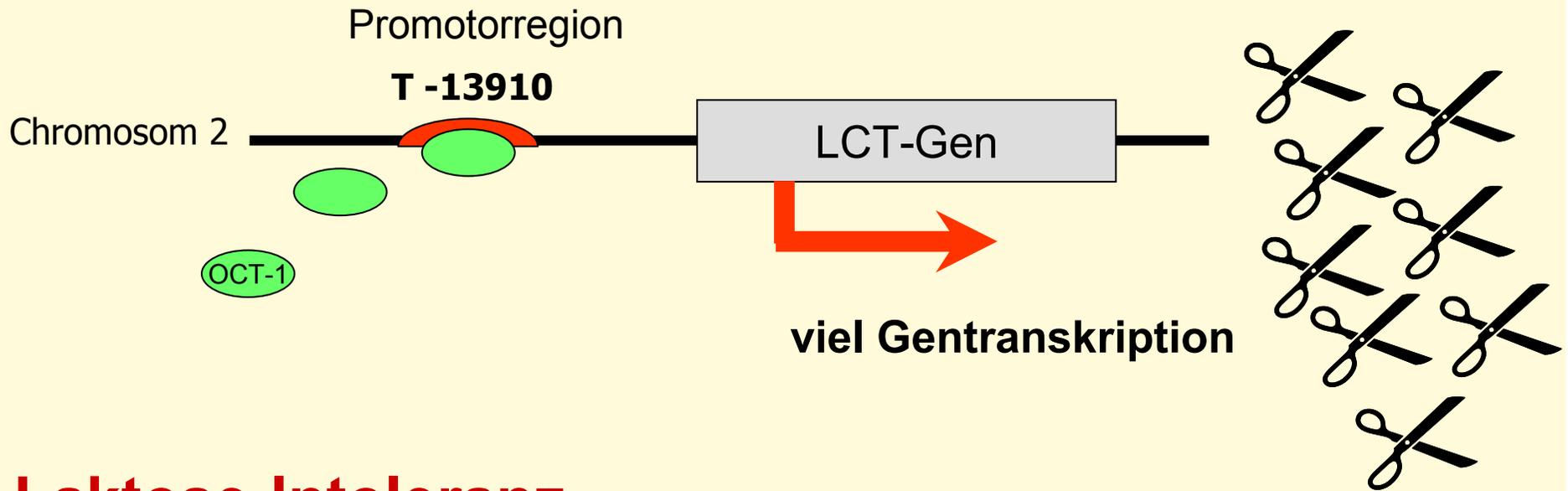
Laktasemangel ist der weltweit häufigste Enzymmangel.

Ca. $\frac{3}{4}$ der Weltbevölkerung verlieren – so wie die meisten Säugetiere – nach dem Abstillen die Fähigkeit, Laktose aufzuspalten.

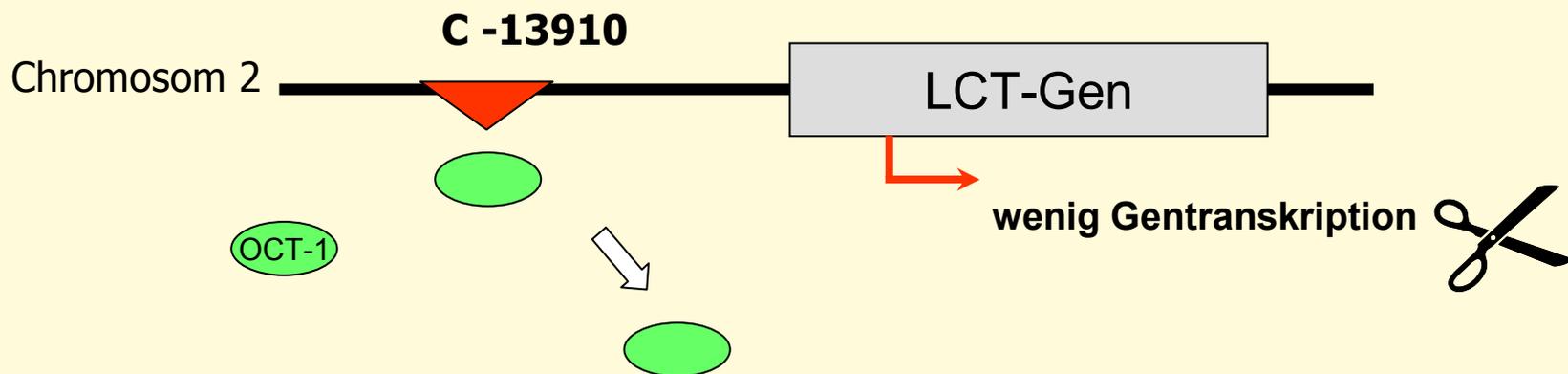


Laktase-Expression im Darm. modifiziert nach Born et al., 1995

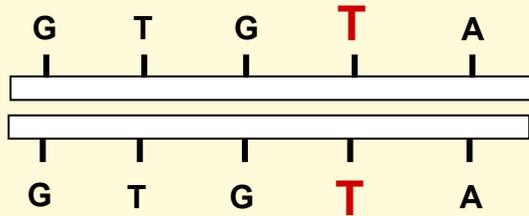
Laktose-Toleranz



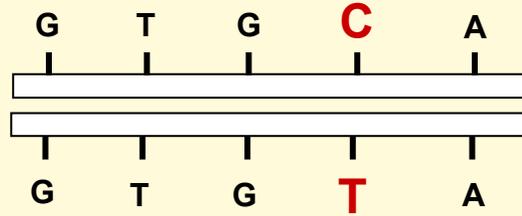
Laktose-Intoleranz



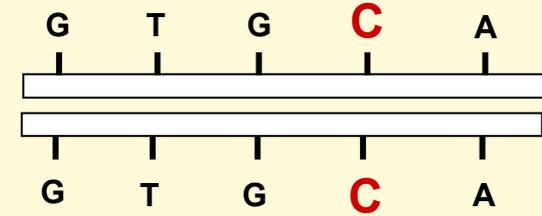
Die primäre Laktoseintoleranz ist mittels Gentest diagnostizierbar.



Genotyp – 13910 T/T

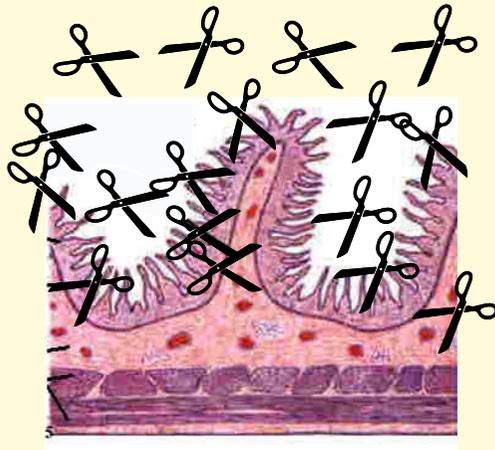


Genotyp –13910 T/C



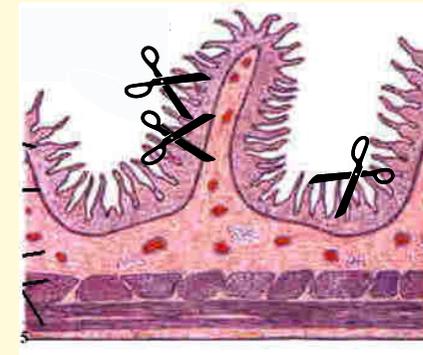
Genotyp –13910 C/C

viel Laktase



keine genetisch bedingte Laktoseintoleranz

kaum Laktase



genetische Anlage zum primären Laktasemangel

Bei entsprechender klinischer Symptomatik bestätigt der Nachweis einer C/C-Homozygotie eine primäre Laktoseintoleranz.

Molekulardiagnostik/-Genetik

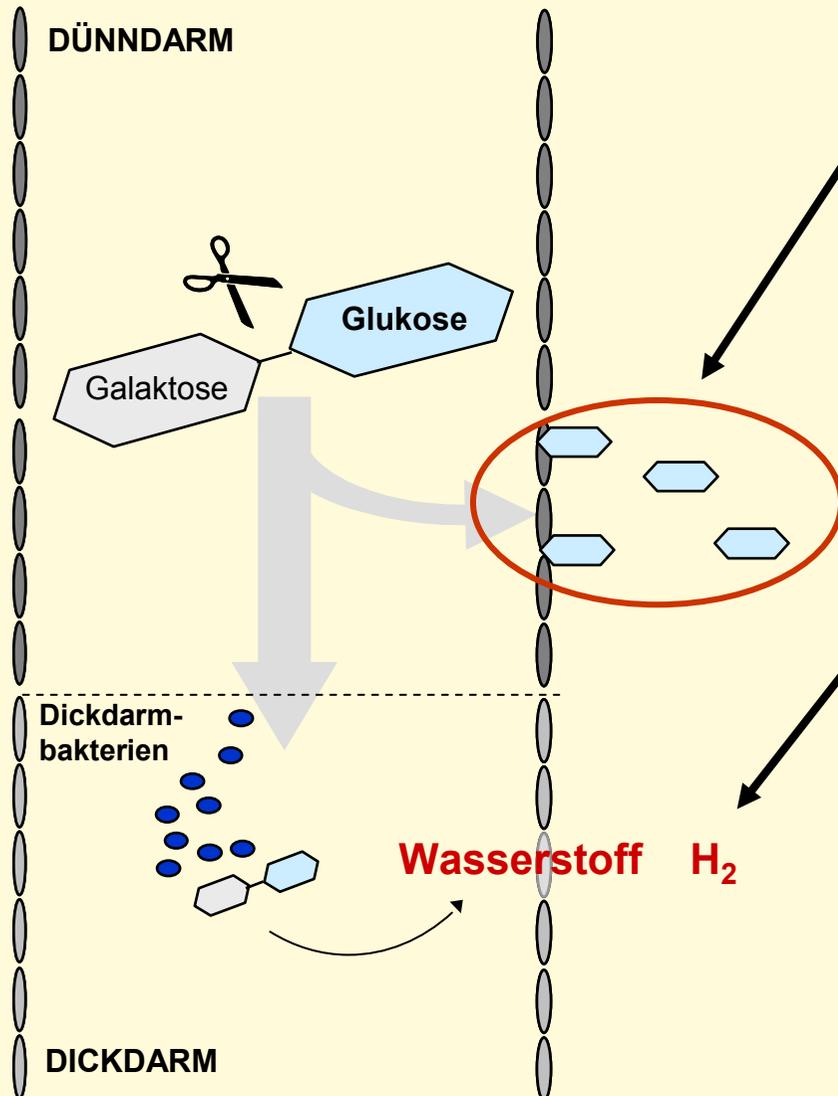
Laktoseintoleranz-Gen (C-13910T)

C/C

Der nachgewiesene homozygote Genotyp C/C bestätigt bei entsprechender klinischer Symptomatik eine primäre Laktoseintoleranz. Bei diesem genetisch bedingten Laktasemangel sind eine Laktose-freie Diät oder die Substitution von Laktase die einzigen Therapieoptionen.

Für die Nachkommen des C/C-homozygot getesteten Patienten besteht ebenfalls die Möglichkeit, selbst laktoseintolerant zu werden. Daher ist der Gentest auch für Angehörige sinnvoll.

Diagnostik bei Verdacht auf Laktoseintoleranz



Laktosebelastungstest

50 g Laktosegabe \Rightarrow
pathologisch:

kein Anstieg des
Blutglukosespiegels nach 30, 60, 90
und 120 min

Laktose-H₂-Atemtest

50 g Laktosegabe \Rightarrow
pathologisch:

messbarer Anstieg der H₂-
Konzentration in der Aus-Atemluft

Genetischer Test

einmalige Blutabnahme

Laktose-Toleranztest

1. Glucosewert: nüchtern
- 2.-5. Glucosewert: 30, 60, 90, 120 Min. nach oraler Gabe von 50 g Laktose

Glucose i. Hämolysat (1. Wert)	82	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (2. Wert)	110	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (3. Wert)	102	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (4. Wert)	91	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (5. Wert)	77	mg/dl

Die Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Laktoseintoleranz.

Laktose-Toleranztest

1. Glucosewert: nüchtern
- 2.-5. Glucosewert: 30, 60, 90, 120 Min. nach oraler Gabe von 50 g Laktose

Glucose i. Hämolysat (1. Wert)	78	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (2. Wert)	80	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (3. Wert)	80	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (4. Wert)	79	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (5. Wert)	76	mg/dl

Der Befund spricht für eine Laktoseintoleranz.

Zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Form empfehlen wir den molekulargenetischen Laktoseintoleranztest (2 ml EDTA-Blut/Patienteneinwilligung). Bei der primären genetisch bedingten Form sind eine Laktosefreie Diät oder die Substitution von Laktase die einzigen Therapieoptionen, während eine sekundär verursachte Laktoseintoleranz möglicherweise reversibel ist.

Keine Laktoseintoleranz

Eine normale Funktion der Laktase in der Dünndarmmukosa liegt vor, wenn ein Blutglukoseanstieg von mehr als 25 mg/dl in einem der Werte Nr. 2 bis 5 vorliegt.

Laktoseintoleranz

kein Blutglukoseanstieg

Diagnostik bei Verdacht auf Laktoseintoleranz

Laktose-Belastungstest

- ✓ weist sicher eine derzeitige Laktoseintoleranz nach
- ✓ Laktosebelastung !
- ✓ zeitaufwändig (3-4 h)
- ✓ muss nüchtern erfolgen
- ✓ Cave: Darmbesiedlung mit Methan-bildenden Bakterien (falsch negativ)
- ✓ keine Ursachenklärung

Laktoseintoleranz-Genetest

- ✓ keine Laktosebelastung
- ✓ unabhängig vom Entnahmezeitpunkt und Begleiterkrankungen
- ✓ Unterscheidung zwischen primär und sekundär

Laktoseintoleranz

(Klinik, positiver Belastungstest)

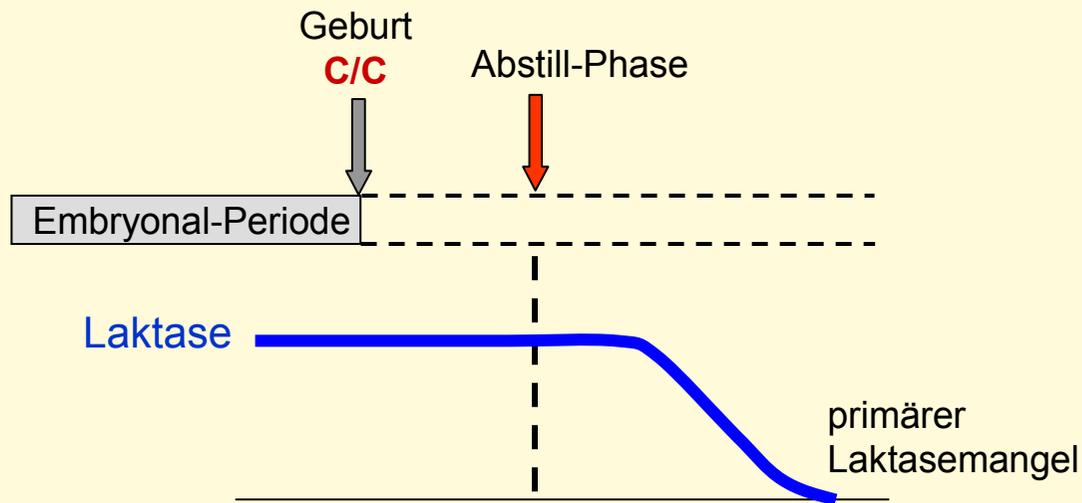


Bei Kindern sollte bei Verdacht auf eine Laktoseintoleranz differentialdiagnostisch auch an eine Milcheiweiß-Allergie gedacht werden.

Milcheiweiß-Allergie:

- Symptomatik: unspezifische Magen-Darmbeschwerden
- Manifestation: bevorzugt im Kindesalter, verliert sich oft spontan
- Ursache: Typ I-Allergie durch spezifische IgE-Antikörper gegen Milcheiweißproteine
- Diagnostik: Nachweis spezifischer IgE-AK im Serum

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Allergiediagnostik f2 Milcheiweiß RAST-Klasse 5 (SEHR HOCH): 50 - 100 kU/l	72.3	kU/l	< 0.35



Kind, 4 Jahre alt

Molekulardiagnostik/-Genetik

Laktoseintoleranz-Gen (C-13910T)

C/C

Der nachgewiesene homozygote Genotyp C/C bestätigt die genetische Veranlagung zu einer primären Laktoseintoleranz. Das bedeutet, dass die Produktion des milchzuckerspaltenden Enzyms Laktase im Verlaufe des Lebens nachlässt. Somit stellt im Kleinkindesalter das positive Ergebnis C/C eine genetische Prädisposition dar, aber nicht zwingend die Diagnose, ob zum jetzigen Zeitpunkt bereits eine Laktoseintoleranz ausgebildet ist. Die Diagnosesicherung kann durch einen Laktosebelastungstest erfolgen.

Bei Kindern sollten auch Nahrungsmittelallergien differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Therapie bei Laktoseintoleranz

- ◆ Substitution von Laktase in Tablettenform oder
- ◆ Reduktion der Laktosezufuhr
Laktosefreie Kost: 1 g Laktose/Tag
Laktosearme Kost: 8-10 g Laktose/Tag
- ◆ achten auf Zutaten wie Milchzucker/Laktose, Magermilchpulver oder Molkenpulver
- ◆ Milch und Milchprodukte sind u.a. Kalziumlieferanten
→ bei Meiden von Milchprodukten ggf. Kontrolle des Kalziumspiegels
- ◆ Achtung! Laktose ist als Füll- oder Trägerstoff in Medikamenten und Lebensmitteln enthalten (Laktosegehalt 0.03 – 0.5 g)



Laktose wird Nahrungsmitteln als Trägersubstanz für Aromen oder als Emulgator zugesetzt.

Diese Nahrungsmittel enthalten z.B. Laktose:

alle Milchsorten

Frischmilch, H-Milch

auch gekochte Milch !

Milchprodukte, Molke

Frischkäse

Magerquark

abgepackte Wurstwaren

Fertigtütensuppen

Fertigsoßen

Paniermehl

Kuchen

Speiseeis

Schokolade

Ketchup

Senf

Mayonnaise

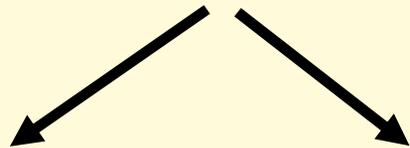
Süßstofftabletten

Margarine

Fertiggerichte

Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Immunologisch bedingt



Allergie

**Autoimmun-
erkrankung**

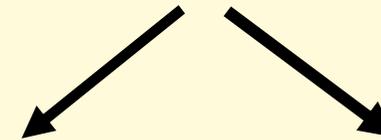
Typ I-Allergie

**Pollenassoziierte
Kreuzallergien**

Typ IV-Allergie

Zöliakie

Nicht immunologisch bedingt



Enzymdefekt

Malabsorptionen

Laktoseintoleranz

Fruktoseintoleranz

Histaminintoleranz

**Fruktose-
malabsorption**

Sonstige

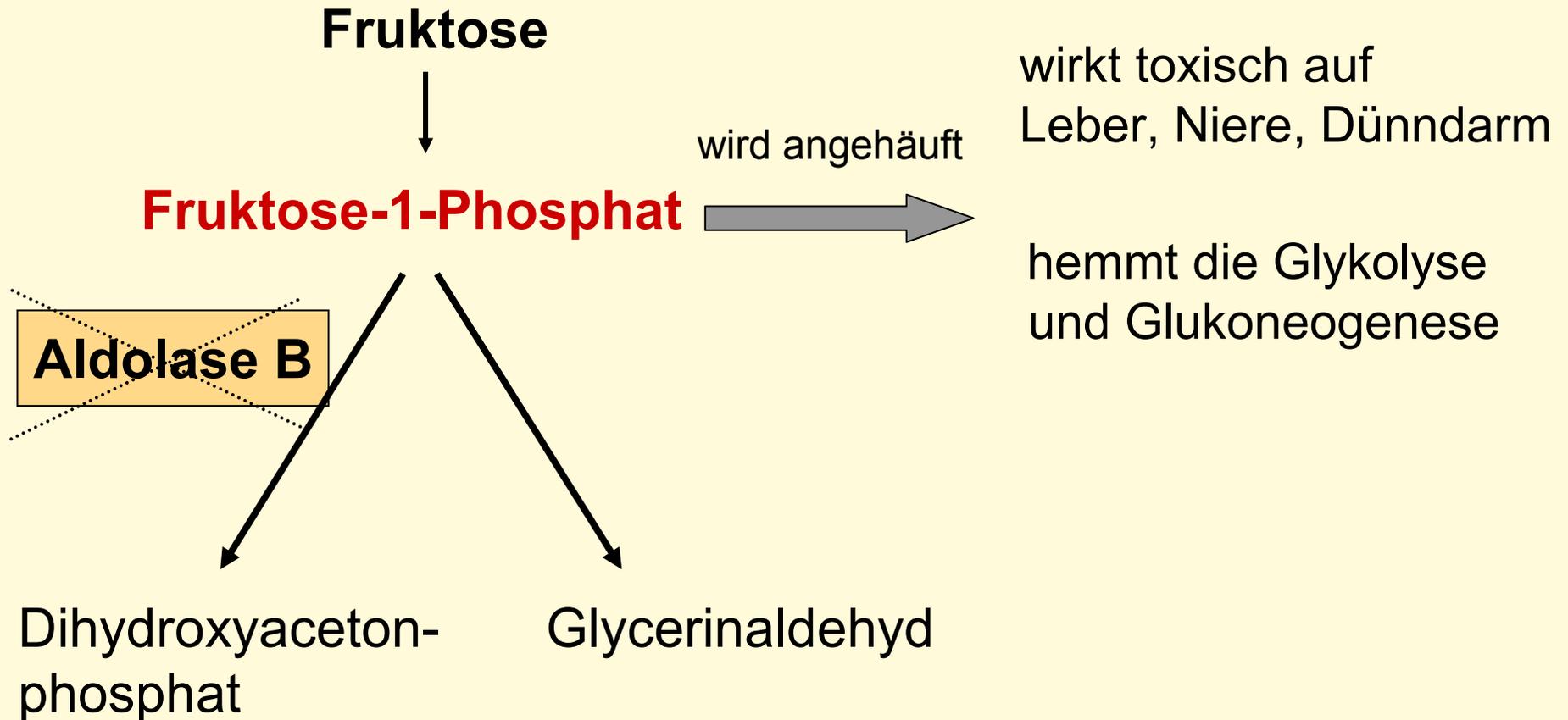
Pseudoallergien

**Dysbiosen
erhöhte Darmpermeabilität**

Intoxikationen

Pankreasinsuffizienz

Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)



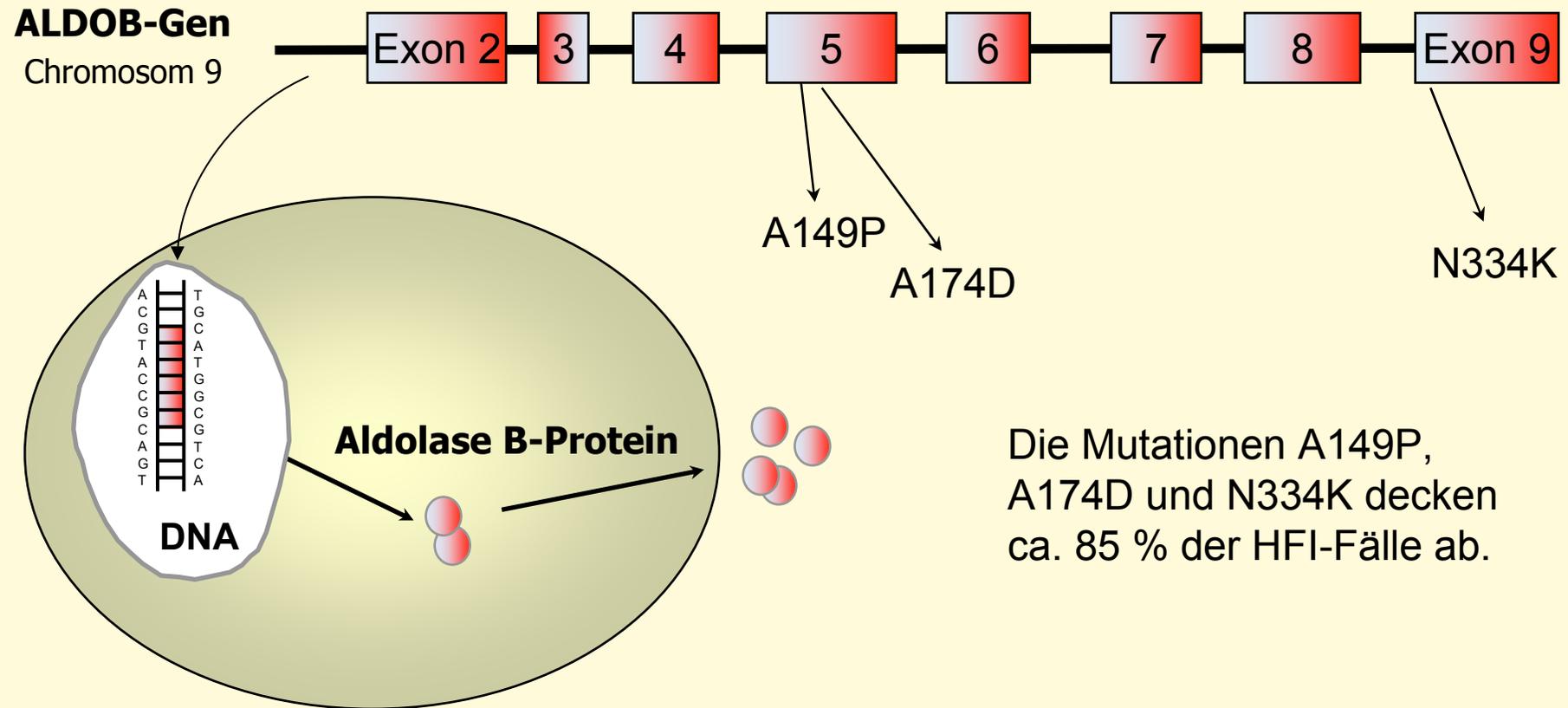
Symptome der Hereditären Fruktoseintoleranz (HFI)

- ◆ Oberbauchschmerzen
- ◆ Übelkeit
- ◆ Diarrhoe
- ◆ Müdigkeit
- ◆ Hypoglykämie
- ◆ Hepatopathie
- ◆ Heißhunger
- ◆ Gedeihstörungen

- ◆ Zittern
- ◆ starkes Schwitzen
- ◆ unklare Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Molekulardiagnostik Aldolase-B-Gen

27 Punktmutationen, 2 Insertionen und 12 Deletionen sind bekannt.



Identifizierung von pathogenen Mutationen im Aldolase-B-Gen gilt als beweisend für eine HFI.

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschl. 13.11.1972/FR	Tagesnummer 0331212121	Versicherung Kasse	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22 12247 Berlin (Steglitz) Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332
Eingang: 16.01.2012	Ausgang: 23.01.2012	Material: EDTA-Blut		

Molekulargenetische Untersuchung des Aldolase-B-Gens bei Verdacht auf Hereditäre Fruktoseintoleranz - HFI (OMIM: 229600)

Methode:

Mittels PCR und anschließender Sequenzierung wurden aus genomischer DNA des o.g. Patienten die acht kodierenden Exons (2-9) des humanen Aldolase-B-Gens, einschließlich der Exon/Introngrenzen auf Mutationen getestet.

Ergebnis:

Auffälliger Befund - homozygote Trägerschaft für die Mutation A174D

ALDOB:c.524C>A;p.Ala174Asp (homozygot)

Es konnte die Mutation Codon 174 GCC (Alanin) zu GAC (Asparaginsäure) = A174D homozygot, d.h. auf beiden Allelen nachgewiesen werden.

Beurteilung:

Die Mutation A174D im Exon 5 ist als krankheitsverursachende genetische Variante beschrieben.

Die hereditäre Fruktoseintoleranz wird autosomal rezessiv vererbt wird.

Da der Patient auf beiden Allelen die Mutation A174D trägt, lässt sich daher durch diesen Befund die Verdachtsdiagnose einer hereditären Fruktoseintoleranz bestätigen.

ERSTDIAGNOSE EINER HEREDITÄREN FRUKTOSEINTOLERANZ IM ERWACHSENENALTER

47 jähriger Mann, überwiesen zum Laktose- und Fruktose-H₂-Atemtest

Anamnese:

- seit Kindheit gastrointestinale Symptomatik (abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Diarrhoen)
- schon als Kind Süßigkeiten gemieden
- bisher 5mal kurz anhaltende Ohnmacht ohne Ursachenklärung

- Erhöhung GPT ++ 87 U/l (normal < 45 U/l)
- Erhöhung γ GT ++ 72 U/l (normal < 55 U/l)
- Nierenwerte unauffällig, Blutbild unauffällig
- sonographisch geringgradig erhöhte Echogenität der Leber

- durchgeführter Laktose-H₂-Atemtest unauffällig

ERSTDIAGNOSE EINER HEREDITÄREN FRUKTOSEINTOLERANZ IM ERWACHSENENALTER

47 jähriger Mann, überwiesen zum Laktose- und Fruktose-H₂-Atemtest

Fruktose-H₂-Atemtest wurde 30 min nach Fruktosegabe abgebrochen!

Übelkeit

starke abdominelle Schmerzen → Infusion 500 ml 5 %-Glukose

Zittern

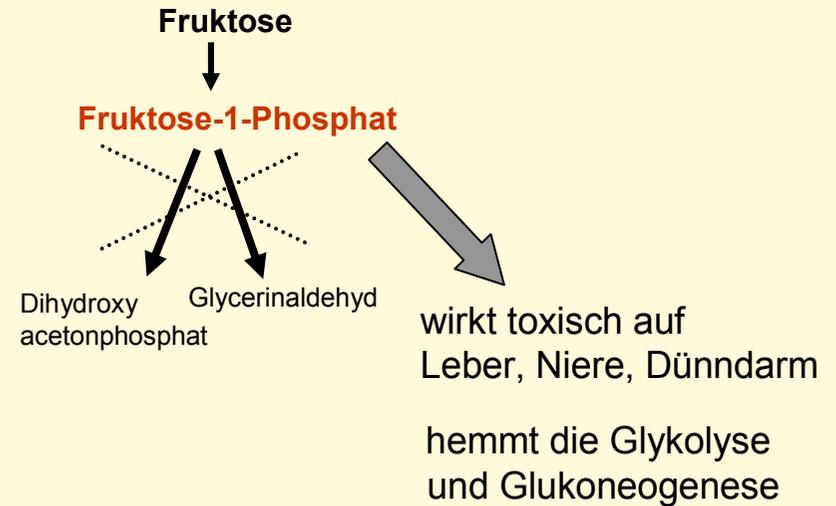
Verwirrtheit

Glukose im Serum 55 mg/dl

Genetische Untersuchung bestätigte eine hereditäre Fruktoseintoleranz, Patient trug die Mutation A149P homozygot.

retrospektiv: Fruktose-induzierter Leberparenchymschaden →
rasche Besserung der Leberfunktionsparameter unter Fruktose-freier Diät.

Vor der Durchführung eines Fruktosebelastungstestes oder der Gabe Fruktose-haltiger Infusionen zunächst Ausschluss einer HFI mittels molekulargenetischer Untersuchung!



Dtsch Med Wochenschr. 1990 Apr 6;115(14):539-41.

[Adults with hereditary fructose intolerance: risks of fructose infusion].

Anasth Intensivther Notfallmed. 1987 Aug;22(4):194-7.

[Acute liver and kidney failure following sorbitol infusion in a 28-year-old patient with undiagnosed fructose intolerance].

Hepatic and renal failure associated with amiodarone infusion in a patient with hereditary fructose intolerance.

Crit Care Resusc. 2002 Jun;4(2):112-5.

Hepatic and renal failure associated with amiodarone infusion in a patient with hereditary fructose intolerance.

Anaesthesist. 1984 Nov;33(11):573-8.

[Death following fructose and sorbitol infusions].

Da die Symptome individuell stark ausgeprägt sind und Betroffene instinktiv „Fruktose meiden“, sind sie symptomfrei.

Arch Intern Med. 1991 Apr;151(4):773-6.

Adult hereditary fructose intolerance.

69-jähriger Mann

World J Gastroenterol. 2009 May 21;15(19):2412-3.

Adult hereditary fructose intolerance.

50-jähriger Mann

Aust N Z J Med. 1995 Jun;25(3):259-60.

Hereditary fructose intolerance in an adult.

Wilson JD, Robertson T, Whiley M.

34-jährige Frau

Therapie bei Fruktoseintoleranz

- ◆ Fruktose-freie Diät
- ◆ Sorbit-freie Diät (E420)
 - wird im Stoffwechsel in Fruktose umgewandelt
- ◆ Saccharose-freie Diät
 - Disaccharid aus Fruktose + Glukose
- ◆ da fruktosereiche Obst- und Gemüsesorten gemieden werden
 - ggf. Vitamin-C-Zufuhr (erhöhte Infektanfälligkeit?)

- ◆ CAVE ! Keine Sorbit – (Fruktosehaltigen) Infusionen !
- ◆ CAVE ! Kein Fruktosebelastungstest !

Therapie bei Fruktoseintoleranz

.... da fruktosereiche Obst- und Gemüsesorten gemieden werden ggf. Vitamin-C-Zufuhr

Ann Endocrinol (Paris). 2007 Dec;68(6):456-9.

Doctor, my son is so tired... about a case of hereditary fructose intolerance.

Guery MJ, Douillard C, Marcelli-Tourvieille S, Dobbelaere D, Wemeau JL, Vantghem MC.

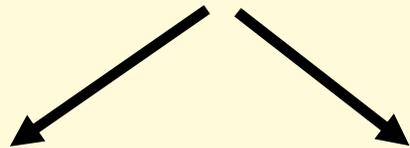
Abstract

We present the case of a 17-year-old male who was diagnosed at birth with hereditary fructose intolerance (HFI). The patient complained of morning-time asthenia and post-prandial drowsiness despite a correct sleep pattern. The physical examination and biological check-up only showed severe vitamin C deficiency (<10 mol/l; normal range: 26-84). The patient's tiredness was attributed to this vitamin C deficiency, which is a frequent side-affect of the fructose-free diet. A change in diet associated with a supplementation in vitamin C was advised, with an increase in vegetable intake, principally avoiding carrots, onions, leaks and tinned sweet-corn. This case offers the opportunity for a review of this rare disease.

- ◆ morgendliche Schwäche und Schläfrigkeit trotz ausreichend Schlaf
- ◆ deutliches Vitamin-C-Defizit

Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Immunologisch bedingt



Allergie

**Autoimmun-
erkrankung**

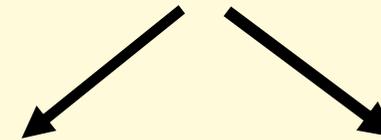
Typ I-Allergie

Pollenassoziierte
Kreuzallergien

Typ IV-Allergie

Zöliakie

Nicht immunologisch bedingt



Enzymdefekt

Malabsorptionen

Laktoseintoleranz

Fruktoseintoleranz

Histaminintoleranz

**Fruktose-
malabsorption**

Sonstige

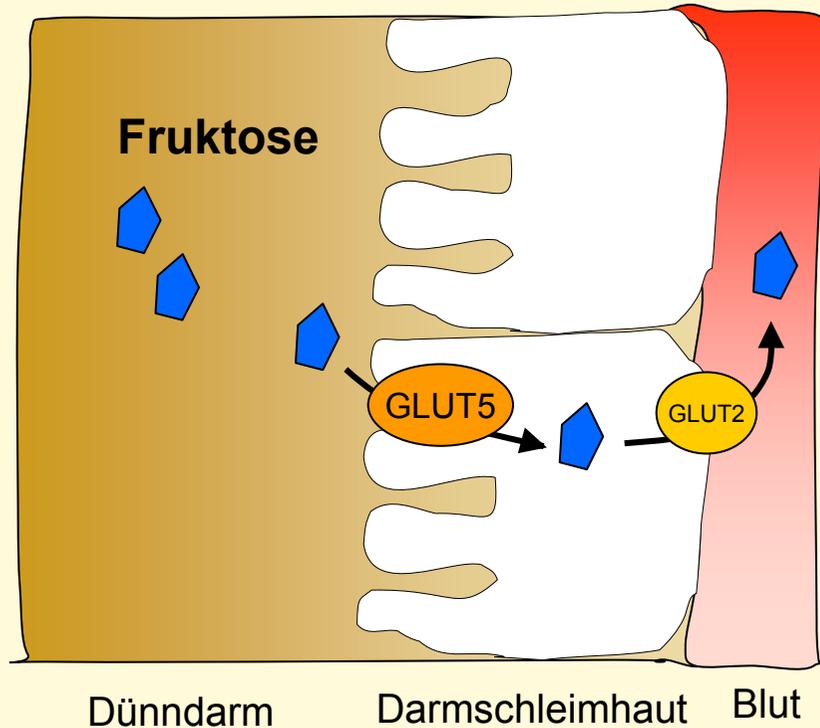
Pseudoallergien

Dysbiosen
erhöhte Darmpermeabilität

Intoxikationen

Pankreasinsuffizienz

Fruktosemalabsorption



Fruktose (Fruchtzucker) wird nicht oder nicht in ausreichenden Mengen resorbiert

Ursache:

Störung der Fruktoseresorption in den Dünndarmzellen (Enterozyten) → GLUT-5-Defekt

Folge:

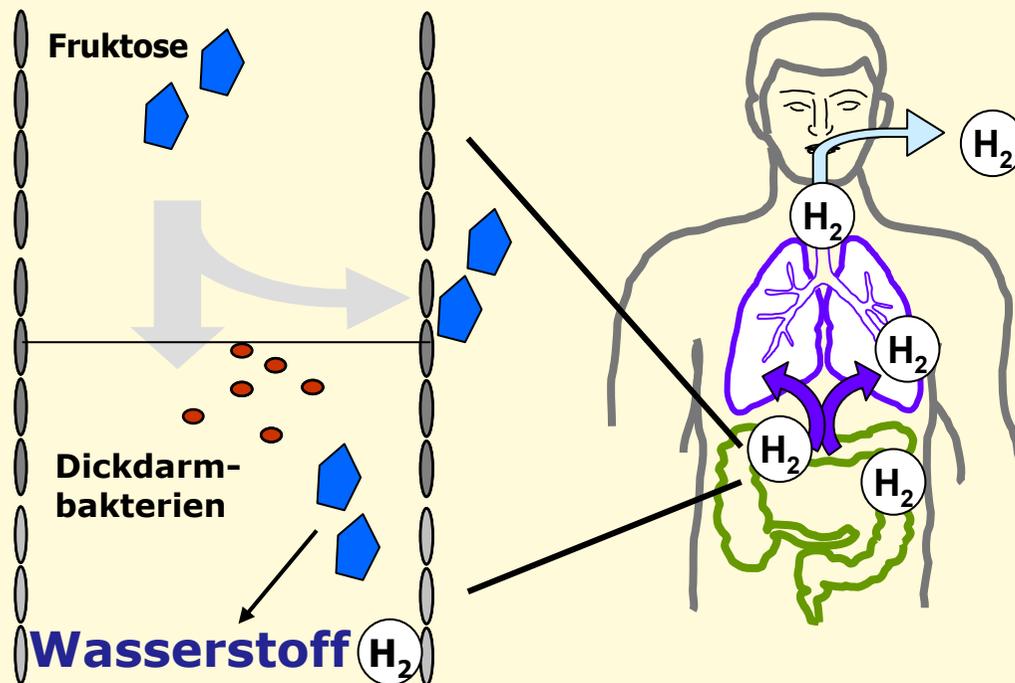
im Dickdarm wird Fruktose von Darmbakterien unter anderem zu Kohlendioxid und Wasserstoff verstoffwechselt

Substratspezifität	GLUT1	GLUT2	GLUT3	GLUT4	GLUT5
Glukose	+	+	+	+	-
Galaktose	+	+	+	?	?
Mannose	+	+	+	?	?
Fruktose	-	+	-	?	+
Xylose	-	-	+	?	?

Symptome der Fruktosemalabsorption

- ◆ Oberbauchschmerzen
- ◆ Übelkeit
- ◆ Blähungen
- ◆ Diarrhoe
- ◆ Fettstühle
- ◆ Völlegefühl
- ◆ Müdigkeit
- ◆ niedriger Serum-Tryptophanspiegel, Depressionen
- ◆ Zink – und Folsäuremangel
- ◆ verstärktes Sodbrennen

H₂-Atemtest zum Nachweis einer Fruktosemalabsorption



25 g Fruktosegabe

(Kinder 1g/kg
Körpergewicht)

→ Messung des H₂-Gehaltes
in der Atemluft alle 10 min
für 3 h

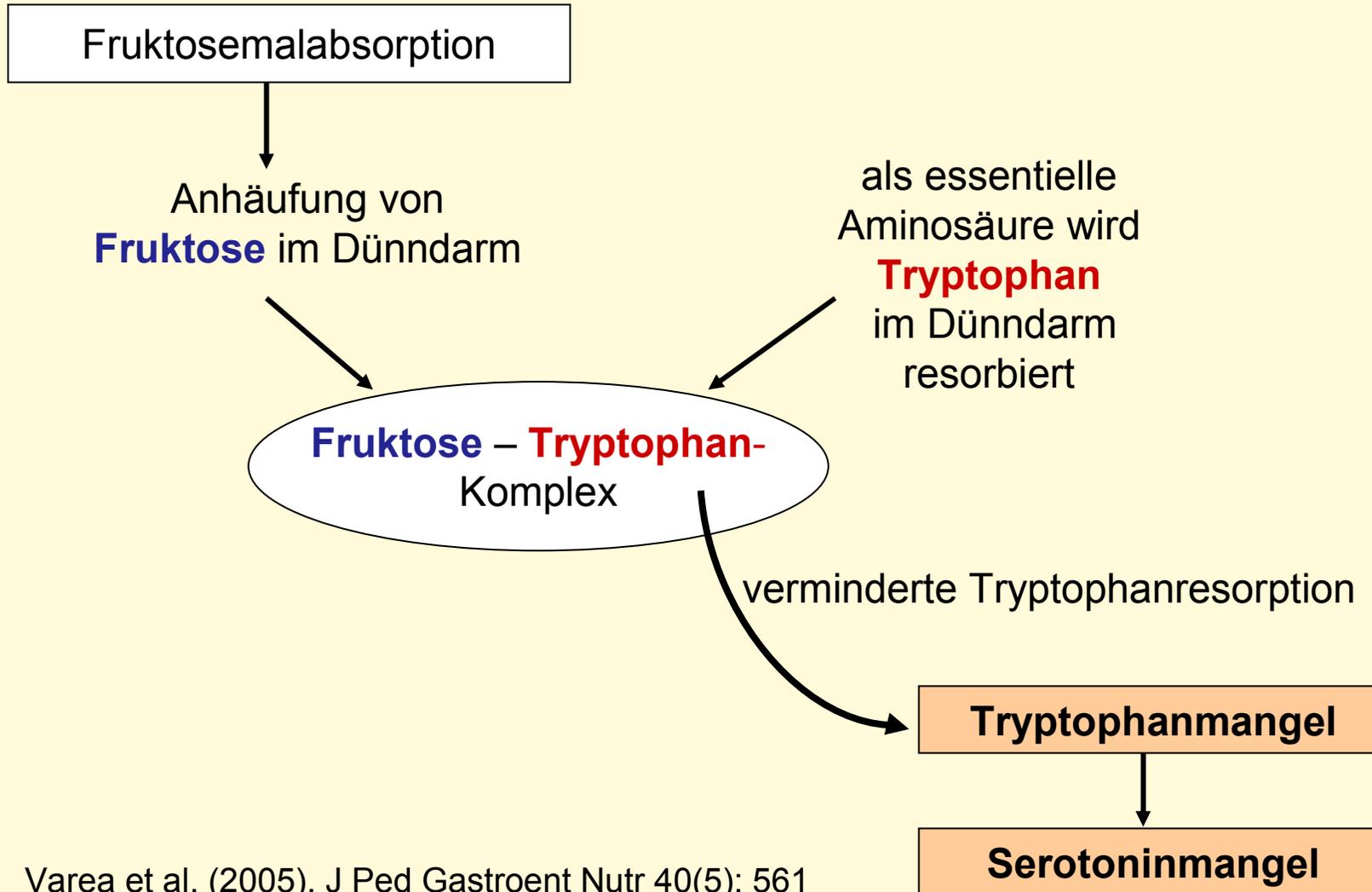
pathologisch: Anstieg von
20 ppm gegenüber Leerwert

**Vor der Durchführung einer Fruktosebelastung muss
eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)
sicher ausgeschlossen werden !!!**

Therapie bei Fruktoseunverträglichkeit

- ◆ Fruktose-arme Diät
- ◆ Sorbit-arme Diät (E420)
 - aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu Fruktose bindet und blockiert Sorbit an GLUT5-Transporter
 - wird im Stoffwechsel in Fruktose umgewandelt
- ◆ anfänglich auch Reduktion anderer nicht resorbierbarer Oligosaccharide (Stachyose, Verbascose, Inulin)
- ◆ da fruktosereiche Obst- und Gemüsesorten gemieden werden → ggf. Vitamin-C-Zufuhr (erhöhte Infektanfälligkeit?)
- ◆ gezielter Einsatz von Traubenzucker (Glukose)

Patienten mit Fruktosemalabsorption haben eine deutlich erhöhte Depressionsneigung.



Fortbildungsreihe Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Donnerstags 19.00 Uhr, Dauer ca. 45 Minuten

Nahrungsmittelallergien und Kreuzreaktionen – von der Anamnese zur Diagnostik

26. April 2012, 19.00 Uhr, Dr. Volker von Baehr

Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption

10. Mai 2012, 19.00 Uhr, Dr. Sabine Schütt

Zöliakie – eine autoimmun bedingte Unverträglichkeit von Gluten

24. Mai 2012, 19.00 Uhr, Dr. Sabine Schütt

Histaminintoleranz – Pathogenese, Diagnostik und Therapie

7. Juni 2012, 19.00 Uhr, Dr. Sabine Schütt

**Mastzellen – Bedeutung für die Immunabwehr beim
Gesunden sowie ihre Rolle bei Allergien, Urtikaria und
chronischen Entzündungen**

16. Mai 2012, 15.00 Uhr

Dr. Volker von Baehr