

1 Einführung

Nahrungsmittel besitzen eine zentrale Bedeutung in unserem täglichen Leben. Sowohl aus ernährungsphysiologischer Sicht wie auch als Genussmittel sind sie für fast alle Menschen im Hinblick auf eine befriedigende Lebensqualität unverzichtbar.

Neben diesen positiven Eigenschaften sind manche Lebensmittel für einige Menschen jedoch mit negativen Assoziationen verbunden, da ihr Verzehr bei ihnen physische und z. T. auch psychische Beschwerden verursacht. Diese Menschen leiden an einer oder mehreren Nahrungsmittelunverträglichkeit(en) (NMU). Die Häufigkeit verschiedener NMU scheint in den letzten Jahren explosionsartig zuzunehmen. Aufgrund dieser Entwicklung mag immer wieder der Eindruck entstehen, dass es sogar als „schick“ empfunden wird, z. B. an einer Lactoseintoleranz zu leiden, sodass manchen Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der öffentlichen Wahrnehmung bisweilen der Stellenwert von „Lifestyle-Erkrankungen“ zugeschrieben wird. Der Krankheitswert verschiedener NMU wird nicht nur von Laien, sondern auch in Fachkreisen oftmals kontrovers diskutiert und angezweifelt.

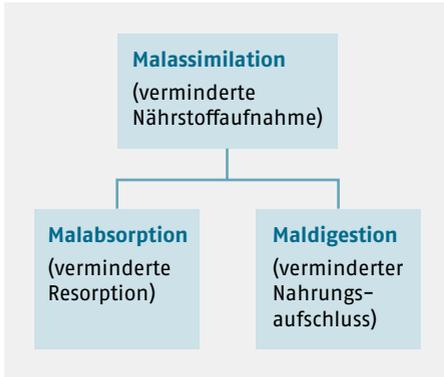
Zugleich folgt die zunehmende Häufigkeit von NMU einer deutlich wachsenden Prävalenz verschiedener Allergien in Deutschland, sodass NMU allgemein immer wieder mit allergischen Erkrankungen gleichgesetzt werden.

Diskussionen um das Thema „Nahrungsmittelunverträglichkeiten“ werden oft von einem erheblichen Maß an Unkenntnis und Verwirrung getragen. Um diesen inhaltlichen Nebel aufzuklären, ist es von grundlegender Bedeutung, bestimmte Begriffe zu definieren und einen systematischen Überblick über die NMU zu geben.

1.1 Begriffsbestimmungen

Üblicherweise geht eine Nahrungsmittelunverträglichkeit mit einer verminderten Verwertung bestimmter (unverträglicher) Nährstoffe einher. Eine solche reduzierte Nährstoffverwertung wird als **Malassimilation** bezeichnet. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache kann, unabhängig von der deutlich differenzierteren EAACI-Systematik (► Kap. 1.2), die folgende Unterscheidung getroffen werden (◉ Abb. 1.1):

- **Malabsorption:** Die Resorption der ggf. zuvor bereits aufgespaltenen Nahrungsbestandteile durch die Darmmukosa in die Blutbahn ist reduziert (typisches Beispiel: Fructosemalabsorption).
- **Maldigestion:** Die aufgenommene Nahrung kann, z. B. aufgrund einer unzureichenden enzymatischen Spaltung, nicht vollständig in ihre resorbierbaren Bestandteile aufgeschlossen werden (typisches Beispiel: Lactoseintoleranz). Dies gilt nicht für Nahrungsbestandteile wie Ballaststoffe, die per se für den menschlichen Gastrointestinaltrakt nicht resorbierbar sind.



○ **Abb. 1.1** Malassimilation, Malabsorption und Maldigestion

1.2 Systematik

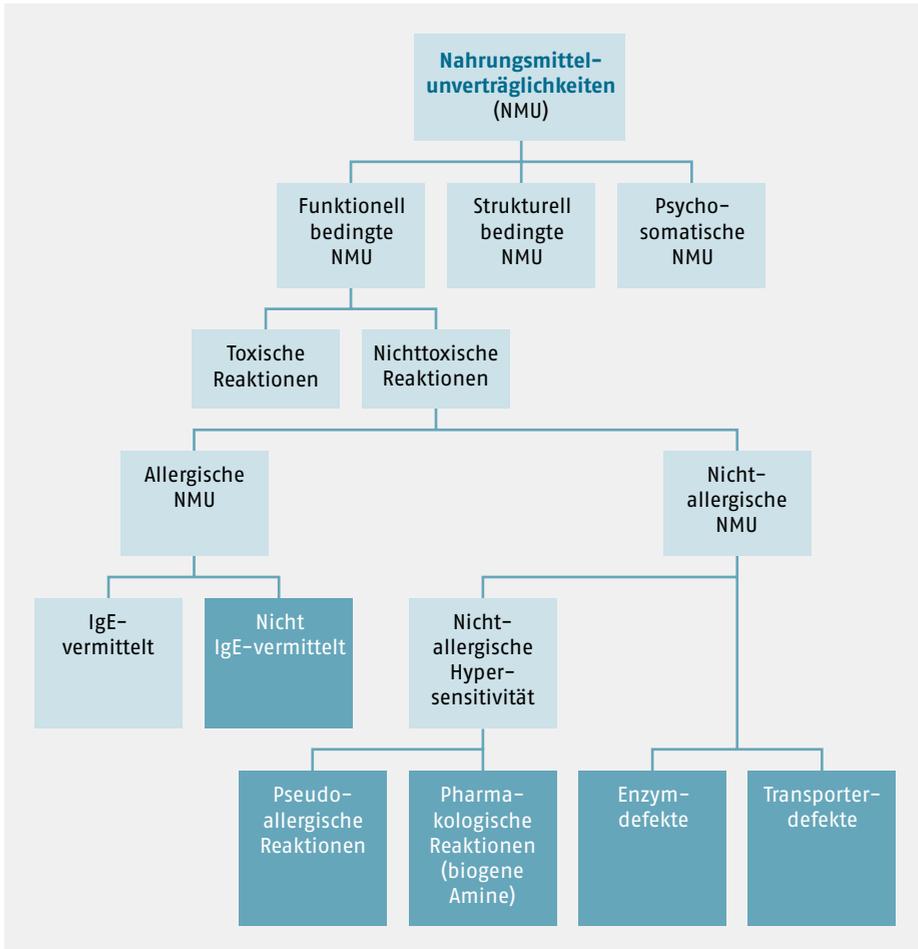
Von der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) stammt neben verschiedenen Begriffserläuterungen auch eine Systematik zur Klassifizierung der NMU, die sich an den auslösenden Mechanismen orientiert. ○ Abb. 1.2 zeigt diese systematische Einteilung in einer modifizierten Form, die einerseits die Entstehungsursachen von NMU berücksichtigt und zugleich die praxisübliche Terminologie verwendet.

Einer etablierten Definition der EAACI entsprechend, werden als Nahrungsmittelunverträglichkeiten (adverse reactions to food) alle reproduzierbaren, unerwünschten Reaktionen nach dem Verzehr von Lebensmitteln verstanden, unabhängig davon, ob sie erwartet oder unerwartet aufgetreten sind (Bruijnezeel-Koomen et al. 1995). Der in diesem Zusammenhang häufig gebrauchte Terminus „Intoleranz“ ist als Synonym für „Unverträglichkeit“ zu verstehen (Psychrembel 2010). Bei den asymptomatischen Verlaufsformen einer Fructosemalabsorption oder einer Lactose-„Intoleranz“ handelt es sich somit aufgrund der Beschwerdefreiheit per definitionem nicht um Nahrungsmittelunverträglichkeiten (► Kap. 2.1, ► Kap. 3.1).

Die Definition der EAACI ist relativ weit gefasst und geht, ebenso wie das in ○ Abb. 1.2 dargestellte Klassifizierungsschema, hinsichtlich des Umfangs über das allgemeine Verständnis von NMU hinaus – auch psychosomatische und toxische Reaktionen werden miterfasst, obwohl sie klassischerweise nicht den NMU zugerechnet werden.

Psychosomatische Reaktionen sind z. B. sogenannte selbstberichtete Intoleranzen, bei denen der Patient nach dem Verzehr bestimmter Lebensmittel typische Beschwerden einer Intoleranz erfährt, ohne dass eine dieser Unverträglichkeit zugrunde liegende physiologische Fehlfunktion diagnostisch nachweisbar ist. Hierbei handelt es sich um einen Nocebo-Effekt (vgl. „Lactose als Nocebo?“, ► Kap. 2.8.3). Auch wenn diese Phänomene nicht auf einen physiologischen Pathomechanismus zurückzuführen sind, gehen sie dennoch mit Beschwerden nach dem Verzehr bestimmter Lebensmittel einher und sind damit den NMU zuzuordnen. In diesem Buch werden diese psychosomatischen Reaktionen jedoch nicht weitergehend behandelt.

An **Intoxikationen** kann grundsätzlich jedes Individuum erkranken, unabhängig von einer bestimmten Prädisposition. Eine toxische Reaktion ist damit ausschließlich abhängig von der Dosis des aufgenommenen Toxins. Derartige Phänomene werden beispielsweise durch Bakterientoxine in Lebensmitteln (z. B. Botulismustoxin in Konserven) ver-



• **Abb. 1.2** Systematik der Nahrungsmittelunverträglichkeiten (die im vorliegenden Buch beschriebenen Mechanismen sind hervorgehoben)

ursacht oder treten nach dem Verzehr toxischer Pilze auf. Auch Vergiftungen nach dem Genuss bestimmter Meerestiere sind auf Intoxikationen zurückzuführen (► Kap. 5.3.2).

Eine erste Differenzierung von NMU erfolgt nach der zugrunde liegenden Ursache:

- **Funktionell bedingte NMU** haben ihren Ursprung in einer definierten Funktionsstörung (z. B. Defizit von Fructosetransportern), ohne dass eine anatomisch-morphologische Veränderung im Gastrointestinaltrakt nachweisbar ist.
- **Strukturell bedingte NMU** basieren in der Regel auf einer krankheitsbedingten anatomisch-morphologischen Modifikation im Gastrointestinaltrakt, die erst sekundär zur Unverträglichkeit bestimmter Nahrungsmittel führt (Stein et al. 2011). So kann beispielsweise eine entzündliche Erkrankung des Dünndarms zu einer Schädigung der Darmmukosa führen, in deren Folge wiederum ein Mangel der in der Darmsschleimhaut lokalisierten Fructosetransporter auftritt und sich damit eine sekundäre Fructosemalabsorption manifestiert.

Funktionelle und strukturelle NMU unterscheiden sich somit hinsichtlich ihrer Ätiologie, nicht jedoch in Bezug auf ihr klinisches Erscheinungsbild. Die funktionellen nichttoxischen NMU werden nach ihrem ursächlichen Pathomechanismus weiter unterschieden in:

- **allergische NMU**, bei denen die Ausprägung der Unverträglichkeit unter Beteiligung des Immunsystems erfolgt, und
- **nichtallergische NMU**, bei denen es sich um ein nichtimmunologisches Geschehen handelt.

Die EAACI sowie die World Allergy Organization (WAO) ersetzen den Begriff NMU in diesem Kontext durch „Hypersensitivität“. Als solche wird ein Phänomen bezeichnet, das *„bei prädisponierten Patienten objektiv reproduzierbare Überempfindlichkeitssymptome oder -zeichen hervorruft, die durch Exposition eines definierten Stimulus auftreten, der von Gesunden problemlos toleriert wird“* (Bruijnezeel-Koomen et al. 1995, WAO 2001, Johansson et al. 2004).

Allergische NMU

Bei allergischen NMU reagiert der Körper mit immunologischen Mechanismen auf bestimmte Lebensmittelinhaltsstoffe. Die Mehrzahl der Nahrungsmittelallergien sind sogenannte allergische Sofortreaktionen (Typ-I-Reaktionen), die über die Bildung spezifischer IgE-Antikörper vermittelt werden. Daher wird bei der NMU-Systematisierung innerhalb der allergischen NMU unterschieden zwischen

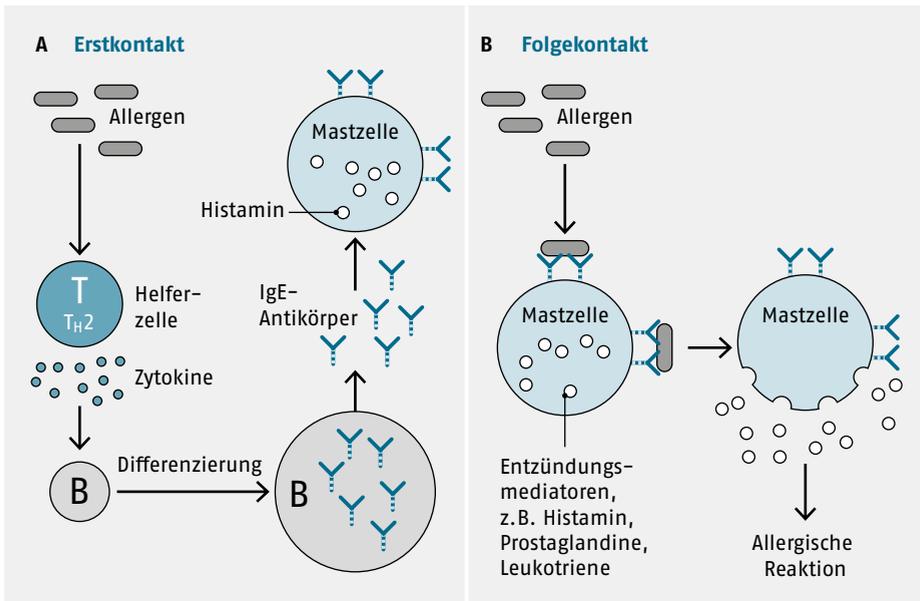
- IgE-vermittelten allergischen NMU und
- nicht-IgE-vermittelten allergischen NMU.

Unabhängig vom zugrunde liegenden immunologischen Pathomechanismus, also dem Allergietyp I–IV nach Coombs und Gell, müssen die allergischen Reaktionen nicht zwangsläufig systemisch ablaufen und damit serologisch nachweisbar sein. So kann es auch zu lokalen, seronegativen allergischen Reaktionen in einzelnen Geweben oder Organen wie dem Mund-/Rachenraum oder dem Dünndarm kommen (Stein et al. 2011).

IgE-vermittelte allergische NMU

Bei IgE-vermittelten Prozessen reagiert das Immunsystem innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten auf ein nahrungsmittelspezifisches Allergen. Diese Disposition, auf bestimmte Substanzen mit einer überschießenden IgE-Immunantwort zu reagieren, wird als *Atopie* bezeichnet (WAO 2001).

Bevor jedoch eine solche Reaktion erfolgen kann, kommt es zunächst zu einer *Sensibilisierung*, also einem symptomfrei verlaufenden Erstkontakt mit dem Allergen. Dieser Erstkontakt stellt den Beginn einer komplexen Kaskade immunologischer Reaktionen dar, an denen verschiedene Typen von Immunzellen beteiligt sind. U. a. werden spezielle T-Lymphozyten, die sogenannten T_H2 -Helferzellen (Typ2-T-Helferzellen) stimuliert, die wiederum mit B-Lymphozyten (B-Zellen) interagieren. Als Ergebnis dieser Reaktion beginnen die B-Zellen allergenspezifische IgE-Antikörper zu produzieren und entwickeln sich zu B-Plasmazellen, welche spezifische Antikörper produzieren und freisetzen (● Abb. 1.3). Aufgrund einer sehr hohen Affinität der entsprechenden IgE-Rezeptoren bindet die Mehrzahl der sezernierten IgE-Antikörper an die Oberflächen von Mastzellen



● **Abb. 1.3** Mechanismus der allergischen Sofortreaktion. **A** Sensibilisierungsphase, **B** Effektorphase. Nähere Erläuterungen siehe Text. Nach Wikipedia 2018

und basophilen Granulozyten (Jäger 2000, Bachert et al. 2001, Renz-Polster u. Krautzig 2008). Der gesamte Sensibilisierungsprozess dauert etwa sieben bis zehn Tage.

Ist der Allergen-Erstkontakt erfolgt und die Sensibilisierungsphase abgeschlossen, führt jede neuerliche Allergen-Exposition zur allergischen Sofortreaktion. An der Oberfläche der Mastzellen oder Basophilen angekoppelte, benachbarte IgE-Antikörper werden durch das Allergen miteinander verbunden. Diese als „bridging“ bezeichnete Vernetzungsreaktion führt über eine biochemische Aktivierungskaskade zur Degranulation der IgE-tragenden Mastzellen und Basophilen. In der Konsequenz werden verschiedene Entzündungsmediatoren wie Leukotriene, Prostaglandine und Histamin freigesetzt, die für das Auslösen der typischen allergischen Reaktionen verantwortlich sind (Jäger et al. 2008).

Die Reaktion, in der sich die Allergie klinisch manifestiert, wird auch als **Effektorphase** bezeichnet. Eine typische IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ist durch Symptome wie allergische Rhinitis, Asthma bronchiale, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und das Orale Allergiesyndrom (OAS) gekennzeichnet. Letzteres bezeichnet das Auftreten von Juckreiz und Kribbeln sowie ein bisweilen pelzig-taubes Gefühl im Bereich von Lippen und Gaumen nach dem Verzehr allergenhaltiger Lebensmittel. Aus klinischer Sicht handelt es sich bei dem OAS um eine Kontakturtikaria, also eine seronegative, lokale Typ-I-Sofortreaktion (Reinhardt 2007, Körner u. Schareina 2010, Stein et al. 2011). Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Häufigkeit pollenassoziierter Lebensmittelallergien an (DGE 2007). Hintergrund sind IgE-vermittelte Kreuzreaktionen, die Pollenallergiker auf bestimmte Lebensmittel zeigen. Das stärkste allergene Potenzial besitzen in diesem Zusammenhang Haselnüsse, Sellerie, Äpfel, Karotten, Erdnüsse und Soja (Meves 2006, DGE 2007, BfR 2007).

Gemeinhin wird die Prävalenz allergischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten jedoch überschätzt. So geben bis zu 22-mal so viele Patienten an, an einer Nahrungsmittelallergie zu leiden, wie sich tatsächlich mit standardisierten Testverfahren nachweisen lässt. Beträgt die Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen noch 5–8 %, so sind es unter den Erwachsenen nur 2–5 %, die nachweislich allergisch auf bestimmte Lebensmittel reagieren (Stein et al. 2011). Damit liegt die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien um ein Vielfaches niedriger als die der nichtallergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

Die Diagnostik von Zöliakie und Nahrungsmittelallergien gehört in die Hände eines Facharztes

Der wachsende Bekanntheitsgrad sowie die zunehmende Sensibilität der Verbraucher gegenüber NMU bieten einen fruchtbaren Boden für die Entwicklung eines lukrativen Marktes für eine Vielzahl von Tests, die jedoch häufig keinen diagnostischen Wert besitzen. Sie sollen eine Diagnose von Zöliakie oder verschiedenen Nahrungsmittelallergien ermöglichen und werden z. B. als „Allergiecheck“, „Lebensmittelreaktionstest“ oder „Nahrungsmittelunverträglichkeitstest“ beworben. Die Vielfalt reicht von Selbsttests, die über das Internet oder die Apotheke vertrieben werden bis hin zu Screening-Untersuchungen, die i. d. R. von Heilpraktikern oder teilweise auch Ärzten durchgeführt werden. Bei dieser Art von Test wird dem Patienten versprochen, seine allergische Disposition gegenüber mehreren Hundert Lebensmitteln auf einmal zu testen. Meist wird eine aus der Fingerkuppe gewonnene kleine Blutmenge oder eine Haarprobe zur Diagnostik in das Labor der Anbieterfirma versandt. Im Anschluss erhält der Patient eine Information darüber, welche Lebensmittel für ihn verträglich sind und welche besser gemieden werden sollten. Nach dem Marketingkonzept „viele Menschen leiden unter Unverträglichkeiten, ohne es zu wissen“ werden gesunde Menschen auf diese Weise zu potenziellen Patienten gemacht. Bei der Bewertung dieser Tests kommt es u. a. darauf an, worauf konkret getestet wird.

Verschiedene Testverfahren. Der Nachweis spezifischer **Immunglobuline E (IgE)** ist zwar ein wichtiger Baustein der allergologischen Stufendiagnostik, da er eine Sensibilisierung gegen das entsprechende Allergen anzeigt. Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um eine „Allergiebereitschaft“, die sehr häufig existiert, ohne dass Beschwerden oder eine klinische Relevanz vorliegen. Hierzu ist die weiterführende allergologische und differenzialdiagnostische Abklärung essenziell. Positive Bluttests auf spezifische IgE-Antikörper können daher bei Pateinten völlig unbegründet zu großer Verunsicherung führen.

Völlig ohne diagnostische Bedeutung ist der Nachweis spezifischer **IgG-Antikörper**: Da der menschliche Körper bei Kontakt mit Fremdprotein physiologischerweise mit der Bildung spezifischer IgG-Antikörper reagiert, zeigen hohe IgG-Werte keine Allergie an, sondern lediglich die Allergenexposition (also z. B. die Nahrungsaufnahme). So können allergenspezifische IgG sowohl im Serum von gesunden als auch von atopischen Menschen nachgewiesen werden. IgG₄-Antikörper gelten in diesem Kontext nicht als Allergie-Marker, sondern stellen umgekehrt Indikatoren einer Immuntoleranz dar (Kleine-Tebbe et al. 2009, Weiß 2011). So zeigen z. B. 90 % der Imker, die zweifelsfrei häufig von Bienen gestochen wurden, einen positiven IgG₄-Nachweis auf Bienengift, ohne jedoch zugleich Bienengift-Allergiker zu sein.

Die Bedeutung allergenspezifischer IgG- bzw. IgG₄-Antikörper im Kontext von Nahrungsmittelallergien ist völlig unklar; daher ist ihre Bestimmung zur Diagnostik von Nahrungsmittelallergien ungeeignet und in Übereinstimmung mit der Einschätzung durch die relevanten medizinischen Fachgesellschaften (z. B. EAACI) abzulehnen. Zur Selbstdiagnose einer Zöliakie werden die zöliakietyptischen **Transglutaminase-IgA-Antikörper** (tTG-IgA) bestimmt. Auch hierbei ergeben sich verschiedene Fehlerquellen, die bei Durchführung des Tests ohne ärztliche Beurteilung nicht ausgeschlossen werden: Einerseits sind die getesteten Transglutaminase-IgA-Antikörper nicht bei allen Zölliakiebetreffenen nachweisbar (falsch negativ), andererseits liegt bei ca. 0,1% aller Menschen ein genetisch bedingter IgA-Mangel vor (falsch negativ). Ein falsch positives Ergebnis kann bei Menschen zustande kommen, die Transglutaminase-IgA-Antikörper bilden, ohne an Zöliakie erkrankt zu sein. Diese Menschen würden sich bei einem positiven Selbsttest ohne medizinische Indikation glutenfrei ernähren. Das Standardverfahren der Zöliakie-Diagnostik besteht dagegen aus einem immunologischen Test (unter Einbeziehung mehrerer Parameter) und der Dünndarmbiopsie (►Kap. 6.6.1).

Insbesondere bei den angebotenen „Glutentests“ ist das rein ökonomische Interesse der Testhersteller jenseits einer medizinischen Plausibilität offensichtlich.

Bewertung. Unabhängig von der Art des Tests ist es sehr kritisch zu sehen, wenn Menschen mit anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden diagnostische Selbsttests auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten durchführen. Denn nur eine fundierte ärztliche Differenzialdiagnostik kann andere, möglicherweise schwerwiegendere Ursachen der Beschwerden ausschließen. Auch die Beurteilung der Testergebnisse sowie der ggf. resultierenden ernährungsmedizinischen und diätetischen Konsequenzen sollten in jedem Fall qualifiziert erfolgen.

Ebenfalls höchst bedenklich sind Selbsttests, bei denen allein auf Basis von IgE- oder IgG-Werten von zahlreiche Lebensmittel pauschal abgeraten wird, obwohl möglicherweise keinerlei klinische Symptomatik vorliegt. Dies kann nicht nur die Lebensqualität von Patienten unnötig einschränken, sondern auch zu überrestriktiven Diäten mit potenziellen Gesundheitsgefahren führen. Nichtallergische Nahrungsmittelunverträglichkeiten lassen sich zudem mit Bluttests ohnehin nicht diagnostizieren, sondern erfordern eine systematische Anamnese, eine ärztliche Differenzialdiagnostik sowie eine Eliminationsdiät und diätetische Reexposition, die qualifiziert ernährungstherapeutisch begleitet und interpretiert werden muss. Hierbei wird die Unwissenheit der Verbraucher über die pathophysiologischen Zusammenhänge von Nahrungsmittelunverträglichkeiten ausgenutzt, denn am häufigsten sind tatsächlich die nicht-allergischen NMU. „Klassische“ Lebensmittelallergien machen nur einen sehr geringen Teil der gesamten NMU aus.

Nicht-IgE-vermittelte allergische NMU

Bei nicht-IgE-vermittelten allergischen NMU handelt es sich, im Gegensatz zur IgE-medierten Sofortreaktion, um verzögert ablaufende immunologische Reaktionen der Typen II–IV. Der exakte Pathomechanismus dieser Reaktionen ist bis dato nur wenig erforscht. Nach den oben beschriebenen Typ-I-Reaktionen sind die zellulär vermittelten Typ-IV-Allergien bei Lebensmittelallergikern am zweithäufigsten anzutreffen. Infolge des Allergenkontakts werden hierbei spezifische T-Zellen, die zytotoxischen CD8-Zellen und CD4-Helferzellen aktiviert. Letztere setzen wiederum eine Vielzahl proinflammato-

rischer Zytokine frei. Welche Rolle diese immunologische Reaktion im Zusammenhang mit Lebensmittelallergien spielt, ist noch nicht vollständig geklärt. Antigene der Typ-IV-Reaktion sind insbesondere niedermolekulare Substanzen wie Chrom und Nickel als Auslöser des allergischen Kontaktekzems, aber auch Lebensmittelzusatzstoffe (DGE 2007, Jäger et al. 2008).

Auch die Bedeutung der seltener auftretenden immunkomplexvermittelten Typ-III-Reaktionen sowie der komplementvermittelten Typ-II-Allergien als Ursachen allergischer NMU sind noch unklar (Jäger et al. 2008). Typ-II- und Typ-III-Reaktionen spielen jedoch im Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergien nur eine untergeordnete Rolle.

Ein bekanntes Beispiel einer nicht-IgE-vermittelten NMU ist die Zöliakie. Aufgrund ihres komplexen Pathomechanismus ist sie jedoch keiner der Reaktionen vom Typ II–IV zuzuordnen, sondern nimmt eine Sonderstellung ein (► Kap. 6).

Nichtallergische NMU

Pathophysiologisch und systematisch abzugrenzen von den allergischen NMU sind die nichtallergischen NMU, bei denen es sich um **Nahrungsmittelintoleranzen im engeren Sinne** handelt. Diese laufen ohne Beteiligung des Immunsystems ab, selbst wenn die Symptome z. T. denen allergischer Sofortreaktionen entsprechen können (vgl. Histaminintoleranz, ► Kap. 5). Obwohl nichtallergische NMU wesentlich weiter verbreitet sind als „klassische“ Lebensmittelallergien, werden sie häufig mit diesen verwechselt bzw. fälschlicherweise als solche bezeichnet.

■ **MERKE** Nichtallergische NMU sind um ein Vielfaches häufiger anzutreffen als „klassische“ Lebensmittelallergien. Dennoch werden sie häufig mit diesen verwechselt. Nach allgemeinem Verständnis stellen die nichtallergischen NMU die Nahrungsmittelintoleranzen im engeren Sinne dar.

Innerhalb der Gruppe der nichtallergischen NMU werden pseudoallergische und pharmakologische Reaktionen als **Hypersensitivitäten** von den Enzym- und Transporterdefekten abgegrenzt, bei denen es sich per definitionem nicht um Hypersensitivitätsreaktionen handelt.

Pseudoallergische Reaktionen

Als Pseudoallergien werden Reaktionen bezeichnet, die eine allergische Symptomatik zeigen, denen jedoch kein immunologischer Mechanismus zugrunde liegt. Neben dem typischen Auslöser Histamin kommen auch Salicylate, Benzoate und Aromastoffe als Verursacher pseudoallergischer Reaktionen infrage.

Pharmakologische Reaktionen

Als Ursprung pharmakologischer Reaktionen gelten klassischerweise biogene Amine. Auch hier stellt Histamin, das seine pharmakologischen Wirkungen über Rezeptoren der Subtypen H₁–H₄ vermittelt, das prototypische auslösende Agens dar.

Enzymopathien

Als Enzymopathien werden NMU bezeichnet, denen ein qualitativer oder quantitativer Defekt eines für den Substrat-Metabolismus relevanten Enzyms zugrunde liegt. Typische Beispiele für derartige NMU sind die Lactose- sowie die Histaminintoleranz. Bei Letzte-

rer handelt es sich somit aus pathophysiologischer Sicht um das Zusammenwirken der Mechanismen „pseudoallergische Reaktion“, „pharmakologische Reaktion“ und „Enzymdefekt“.

Transporterdefekte

Eine Fructosemalabsorption (► Kap. 3) repräsentiert idealtypisch die Gruppe der NMU, die ihre Ursache in der unzureichenden Kapazität eines Transportmechanismus für das entsprechende Substrat haben.

Detaillierte Ausführungen zu den einzelnen Pathomechanismen der jeweiligen Nahrungsmittelunverträglichkeiten finden sich in den entsprechenden Einzelkapiteln.

Nahrungsmittelunverträglichkeiten – Welchen Krankheitswert besitzen sie?

Der Krankheitswert von Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen. Dies betrifft insbesondere die pathologische Relevanz nicht-allergischer NMU wie beispielsweise Lactoseintoleranz oder Fructosemalabsorption, während der Krankheitswert allergischer Erkrankungen unstrittig ist.

Eine allgemein anerkannte Definition des Begriffs Krankheit stammt von Schmidt und Unsicker (2003): *„Als Krankheit wird das Vorliegen von Symptomen und/oder Befunden bezeichnet, die als Abweichung von einem physiologischen Gleichgewicht oder einer Regelgröße (Norm) interpretiert werden können und die auf definierte Ursachen innerer oder äußerer Schädigungen zurückgeführt werden können.“*

Bei allen nichtallergischen NMU handelt es sich zweifelsfrei um Funktionsstörungen, die sich auf einen physiologischen Defekt zurückführen lassen und beim Patienten Beschwerden, also Symptome, verursachen. Damit steht die pathologische Qualität jeder nichtallergischen NMU außer Zweifel, sodass sich jegliche Diskussion um den Krankheitswert von Nahrungsmittelintoleranzen erübrigen sollte.

2 Lactoseintoleranz

Aufgrund ihres mittlerweile hohen Bekanntheitsgrades wird die Lactoseintoleranz im allgemeinen Verständnis und in der öffentlichen Wahrnehmung oft als Synonym für Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Allgemeinen verstanden.

Mit einer geschätzten Prävalenz von 15–20 %, die sich auf beide Geschlechter annähernd gleichmäßig verteilt, gilt sie in unseren Breiten als häufigste Kohlenhydratmalassimilation und zugleich als prominenteste Nahrungsmittelunverträglichkeit. Aufgrund dieser weiten, alters- und geschlechtsunabhängigen Verbreitung kann die Lactoseintoleranz mit Fug und Recht als „Volkskrankheit“ bezeichnet werden.

Aus klinischer Sicht handelt es sich bei dieser Assimilationsstörung um eine Unverträglichkeit gegenüber Milchzucker, die sich in einer überwiegend gastrointestinalen Symptomatik nach dem Verzehr von Milch oder Milchprodukten äußert. Die Lactoseintoleranz ist somit den Maldigestionen zuzurechnen.

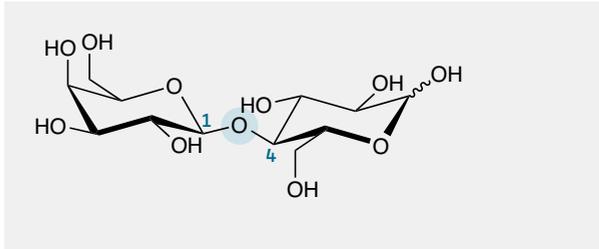
2.1 Bedeutung und Prävalenz

Bereits im antiken Rom war bekannt, dass manche Menschen mit bestimmten Beschwerden auf den Genuss von Milch reagieren. Auch der griechische Arzt Hippokrates berichtete um 400 v. Chr. von schmerzhaften Magen-Darm-Reizungen nach dem Verzehr von Milch und Käse. Nachdem die Lactose im 17. Jahrhundert als Bestandteil der Milch entdeckt worden war, wurde sie Mitte des 19. Jahrhunderts als Ursache der typischen Symptome einer Milchunverträglichkeit (Blähungen, Diarrhö etc.) identifiziert. Seit den Berichten des Hippokrates hat es noch mehr als 2300 Jahre gedauert, bis man vor etwa 50 Jahren begann, die Lactoseintoleranz als Erkrankung zu diagnostizieren und zu therapieren (Matthews et al. 2005, Höffeler 2009).

- **MERKE** Eine Unverträglichkeit von Milch war bereits in der Antike bekannt. Dennoch dauerte es bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts, bis die Lactoseintoleranz als Erkrankung erkannt und die Patienten entsprechend therapiert wurden.

Vermehrte mediale Berichterstattung und Aufklärung sowie eine verbesserte Information von Betroffenen und Ärzten haben in den vergangenen Jahren zu einem erheblichen Anstieg der neu diagnostizierten Lactoseintoleranz-Fälle beigetragen.

Patienten, die teilweise seit Jahrzehnten an nicht erklärbaren Beschwerden des Gastrointestinaltrakts leiden, werden zunehmend gezielt auf diese Erkrankung untersucht – und dies häufig mit einem in doppeltem Sinne positiven Resultat: Eine Lactoseintoleranz-Diagnose bedeutet für den Betroffenen nicht nur ein positives Testergebnis, sondern, aufgrund der Möglichkeit einer gezielten Therapie, üblicherweise auch zukünftige Beschwerdefreiheit und somit einen erheblichen Zugewinn an Lebensqualität. Nicht selten berichten Lactoseintoleranz-Patienten nach der Diagnosestellung von einer offenkundigen, aber bis zu diesem Zeitpunkt unentdeckten familiären Häufung der Erkrankung. So wird den Betroffenen häufig erst im Zusammenhang mit der Diagnose bewusst, dass z. B.



● **Abb. 2.1** Lactose:
D-Galactose und D-Glucose,
 β -1,4-glykosidisch gebunden

bereits Mutter und Großmutter seit jeher auf den Verzehr von Milch und Milchprodukten verzichtet haben bzw. immer wieder über Magen-Darm-Beschwerden mit unklarem Hintergrund geklagt haben.

Trotz dieser erfreulichen Entwicklung bei der Diagnose der Erkrankung ist nach wie vor von einer Dunkelziffer von mehreren Millionen nicht diagnostizierter Lactoseintoleranzen in Deutschland auszugehen. Hier können insbesondere Heilberufler aufgrund ihrer Vielzahl an persönlichen Patientenkontakten einen wertvollen Beitrag in der Screening- und Aufklärungsarbeit leisten. Neben fundiertem Fachwissen über die Erkrankung im weitesten Sinne (Symptomatik, Diagnostik, Therapieoptionen, assoziierte Erkrankungen etc.) ist insbesondere das **Erkennen** potenzieller Lactoseintoleranz-Patienten die Grundlage hierfür.

2.2 Lactose

Chemisch handelt es sich bei Lactose um ein Disaccharid aus den beiden Hexosen D-Galactose und D-Glucose, die über eine β -1,4-glykosidische Bindung miteinander verknüpft sind (● Abb. 2.1). Hieraus ergibt sich die IUPAC-Bezeichnung 4-(β -D-Galactopyranosyl)-D-glucopyranose für Lactose (Belitz et al. 2001).

2.3 Lactose in Lebensmitteln

Der Name Lactose ist auf die lateinische Bezeichnung *lac* (Milch) sowie die Endung *-ose* als in der chemischen Nomenklatur etabliertes Suffix für Zucker zurückzuführen. Der deutsche Name „Milchzucker“ verdeutlicht das natürliche Vorkommen als wichtigstes Kohlenhydrat in der Milch fast aller Säugetiere (mit Ausnahme der Familien Otariidae [Ohrenrobben] und Odobenidae [Walrosse]) sowie in den daraus hergestellten Produkten.

Als Lebensmittelbestandteil spielt Lactose bereits unmittelbar nach der Geburt sowie in der folgenden Säuglingszeit eine wichtige ernährungsphysiologische Rolle. Mit einem Lactosegehalt von 7 % besitzt menschliche Muttermilch bis zu 35 % mehr Milchzucker als die Milch anderer Säugetiere (■ Tab. 2.1). Die für die menschliche Ernährung wichtigsten Lactosequellen sind Kuhmilch mit einem Gehalt von 4,7 % Lactose sowie hieraus hergestellte Milcherzeugnisse.

▣ **Tab. 2.1** Lactosegehalte verschiedener Milchcharten. Nach Heepe u. Wiegand 2002

Milchart	Lactosegehalt (%)
Ziegenmilch	4,2
Schafsmilch	4,6
Kuhmilch	4,7
Kamelmilch	4,8
Eselmilch	6,1
Stutenmilch	6,2
Frauenmilch	7,0

▣ **MERKE** Muttermilch ist das Lebensmittel mit dem höchsten Lactosegehalt. Bei Milcherzeugnissen ist der Milchzuckeranteil von einzelnen Schritten im Herstellungsprozess, z. B. der Abtrennung der Buttermilch oder der Fermentationsdauer des Produkts, abhängig.

In Abhängigkeit vom jeweiligen Herstellungsprozess enthalten Milchprodukte mehr oder weniger Lactose (▣ Tab. 2.2). Erzeugnisse mit einem Milchzuckeranteil < 1 % werden als **lactosearm** bezeichnet. Dies sind neben Butter und verschiedenen Weichkäsesorten v. a. Hart- und Schnittkäse. Während der Butterung sowie bei der Milchherstellung bleibt der Hauptanteil der Lactose im jeweiligen Überstand, also der Buttermilch bzw. der Molke, zurück. Zudem wird ein erheblicher Anteil der im Käsebruch verbliebenen Lactose während des Reifungsprozesses fermentativ abgebaut. Dementsprechend besitzen Buttermilch und Molke einen deutlich höheren Lactosegehalt von 4–5 %. Früher galt Molke in

▣ **Tab. 2.2** Lactosegehalte ausgewählter Lebensmittel. Nach Ledochowski et al. 2003

Lebensmittel	Lactosegehalt (g)
Fast lactosefrei (< 1 g Lactose/100 g)	
Emmentaler, Tilsiter, Bergkäse, Pizzakäse, Alpenkäse, Inntaler, Bauernkäse, Edamer, Mozzarella, Gorgonzola u. a.	0–0,1
Parmesan	0,06
Rahmbrie (50 % Fett)	0,1
Camembert (45 % Fett)	0,1
Ricottakäse	0,3
Chesterkäse (50 % Fett)	0,3
Feta-Käse (45 % Fett)	0,5
Butter	0,6

▣ **Tab. 2.2** Lactosegehalte ausgewählter Lebensmittel. Nach Ledochowski et al. 2003 (Fortsetzung)

Lebensmittel	Lactosegehalt (g)
Mittlerer Lactosegehalt (1–4,5 g Lactose/100 g)	
Nuss-Nougatcreme	1,9
Crème double	2,6
Quark (20 % Fett)	2,7–3,6
Fruchtbuttermilch	3,1
Fruchtjoghurt	3,1–3,7
Magerquark	3,2–4,1
Joghurt (3,6 % Fett)	3,2–4,5
Sauerrahm (15 % Fett)	3,2
Schlagsahne/Rahm (36 % Fett)	3,3
Hüttenkäse	3,3
Magerjoghurt (1 % Fett)	3,3–4,1
Buttermilch	3,5–4
Fruchtmolke	3,8–4
Sauermilch/Acidophilusmilch	4
Kaffeesahne (mind. 10 % Fett)	4
Joghurt gerührt (3,2 % Fett)	4,5
Lactosereich (> 4,5 g Lactose/100 g)	
Trinkkakao	4,6
Vollmilch (3,6 % Fett)	4,6–4,8
Molke	4,7
Magermilch	4,8–5
Eiscreme (im Durchschnitt)	6,7
Kondensmilch	9–13
Milchschokolade	9,5
Vollmilchpulver	35,1
Magermilchpulver	50,5
Molkepulver	68,2

Käseereien und Molkereien als Abfallprodukt und musste gesondert entsorgt werden, da größere Mengen die biologischen Stufen von Kläranlagen zum „Umkippen“ bringen konnten. Heute wird Molke, häufig in aromatisierter Form, als proteinreiches Getränk oder Pulver vermarktet. Neben dem Milchzucker bieten auch die sonstigen Molkebestandteile einen idealen Nährboden für eine bakterielle Fehlbesiedlung des Darms, sodass die Zusammensetzung der Darmbakterien („Darmflora“) eines lactoseintoleranten Menschen auch durch das Lebensmittel Molke „kippen“ kann (Ledochowski et al. 2003).

Produkte mit einem **mittleren Lactosegehalt** besitzen einen Milchzuckeranteil zwischen 1,0 und 4,5 %. Außer Quark und Frischkäse sind dies u. a. Crème fraîche, Sahne und Joghurt. Bei fermentierten Milchprodukten wie Sauermilch oder Joghurt ist der Lactosegehalt von der Dauer des Fermentationsprozesses abhängig. Dieser unterscheidet sich regional und kulturell bedingt teilweise erheblich (► Kap. 2.8.1).

Liegen Milchprodukte in konzentrierter, also z. B. in getrockneter Form vor, erreichen sie maximale Lactosegehalte. Zu diesen **lactosereichen** Milchprodukten gehören z. B. Molkepulver oder Milchpulver.

- **MERKE** Lactose ist nicht nur in Milchprodukten zu finden. Für die Lebensmittelindustrie ist Lactose aufgrund seiner technologischen Eigenschaften ein wichtiger Hilfsstoff, der in der Produktion einer Vielzahl von Fertigerzeugnissen verwendet wird.

Lactose als Hilfsstoff in Fertigerzeugnissen

Als Lactosequellen sind nicht nur klassische Milcherzeugnisse relevant. In der Lebensmittelindustrie ist die Verwendung von Milchzucker aus technologischen Gründen weit verbreitet. So findet sie u. a. als Bräunungsmittel in der Herstellung von Backwaren sowie als Zusatz zu Fertigerzeugnissen, Wursterzeugnissen oder Salatsoßen Verwendung. Im Gegensatz zu Saccharose kann Milchzucker von Hefen nicht effektiv metabolisiert werden, sodass er Lebensmitteln ohne die Gefahr der Entstehung von Ethanol oder Kohlendioxid durch Vergärung zugesetzt werden kann.

Patienten, die zusätzlich zu einer Lactoseintoleranz an Zöliakie leiden, sollten darauf achten, dass bei sogenannten glutenfreien Mehlsorten häufig Lactose zur Verbesserung der Backtriebfähigkeit zugesetzt wird.

Da sowohl Milch als auch Lactose als Allergene bekannt sind, ist ihre Verwendung im Rahmen der Lebensmittelherstellung mittlerweile EU-weit im Zutatenverzeichnis der jeweiligen Lebensmittel deklarationspflichtig.

Bezeichnungen im Zutatenverzeichnis, die auf Lactose in Lebensmitteln hinweisen:

- Butter,
- Lactose/Laktose, Lactosemonohydrat,
- Milcherzeugnis, milchhaltig,
- Milchzucker, Molke(-pulver),
- (Voll-/Mager-)Milch, (Voll-/Mager-)Milchpulver,
- Käse, Käsezubereitung,
- Rahm(-pulver), Sahne(-pulver), rahmhaltig,
- Schokolade.

Praxistipp: Lactose in Arzneimitteln in der Regel unkritisch

Zu den häufig von Patientenseite geäußerten Bedenken gehört die Einnahme lactosehaltiger Arzneimittel. Tatsächlich ist Lactose auch in der pharmazeutischen Industrie ein wichtiger Hilfsstoff. Die in Arzneimitteln enthaltenen Lactosemengen sind jedoch üblicherweise derart gering, dass sie von Lactoseintoleranz-Patienten meist problemlos toleriert werden. Das dargestellte Problem ist in aller Regel psychologischer Natur und nicht objektiv existent. Dennoch sollten entsprechende Sorgen des Patienten, auch im Hinblick auf eine optimale Therapieadhärenz, ernst genommen werden (vgl. „Lactose als Nocebo?“, ►Kap. 2.8.3).

2.4 Ätiologie

In Abhängigkeit von ihrer Ursache bzw. Entstehung lässt sich die Lactoseintoleranz (exakte Bezeichnung: Lactasemangel oder Lactasedefizienz; ein Enzymmangel ist nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit einer klinischen Symptomatik) nach primären und sekundären Formen unterscheiden.

Zu den **primären Formen** zählen:

- endemische bzw. ethnische oder adulte Lactoseintoleranz als häufigste Form des Lactasemangels,
- entwicklungsbedingte Lactoseintoleranz, die selten und nur bei Frühgeburten zu finden ist,
- kongenitaler Lactasemangel als eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Form der Lactasedefizienz.

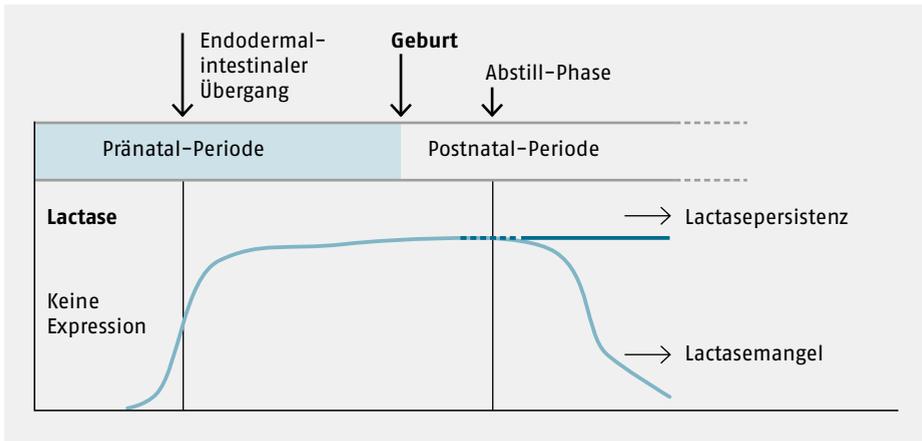
Sekundäre Formen des Lactasemangels können immer dann entstehen, wenn der Bürstensaum des Dünndarmepithels durch Noxen oder Erkrankungen bereits geschädigt ist.

Abzugrenzen vom kongenitalen Lactasemangel ist die **kongenitale Lactoseintoleranz**. Bei dieser Erkrankung handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine eigenständige Funktionseinschränkung, bei der Lactose bereits im Magen resorbiert wird (Terjung u. Lamert 2007). Diese sehr seltene Erkrankung wurde erstmals bei einem 13 Monate alten Mädchen beschrieben, das trotz lactosefreier Diät mit 15 Monaten verstarb. Dieses sehr schwere Krankheitsbild ist u. a. durch Symptome wie Lactosurie, Erbrechen, Wachstumsretardierung, Proteinurie und Leberschäden gekennzeichnet (Durand 1958).

2.4.1 Primäre Formen der Lactoseintoleranz

Endemische Lactoseintoleranz

Die endemische Lactoseintoleranz, in der Literatur häufig auch als adulte Lactoseintoleranz oder „Late-onset“-Lactasemangel bezeichnet, ist die am weitesten verbreitete Form der Lactoseintoleranz. Etwa 70 % der erwachsenen Weltbevölkerung sind von diesem genetisch determinierten Enzymmangel betroffen. Eine solche, auf den Blick erstaunlich hohe Prävalenz lässt sich durch genauere Betrachtung der genetischen und evolutionären Hintergründe erklären. Diese zeigen, dass es sich bei der Lactoseintoleranz um den ursprünglichen „genetischen Normalzustand“ des Menschen handelt (Höffeler 2009).



• **Abb. 2.2** Entwicklung der Lactase-Expression in Embryonal-/Fetal- und Postnatalperiode. Nach Obermayer-Pietsch 2004

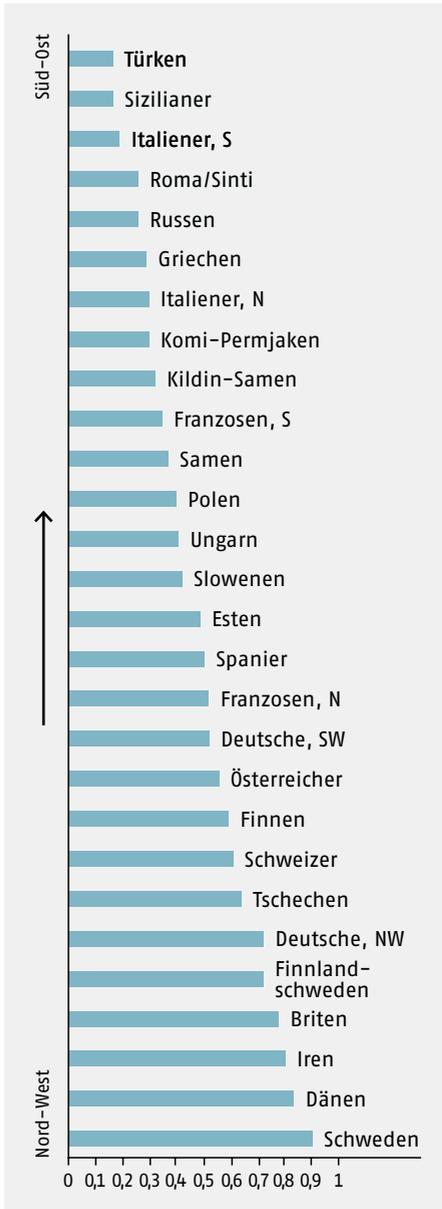
Global betrachtet geht den meisten Menschen nach der Stillzeit die Fähigkeit verloren, Lactose in größeren Mengen zu verdauen. Grund hierfür ist die schleichende, irreversible Reduktion der Lactase-Bildung nach der Entwöhnung von der lactosereichen Muttermilch (• Abb. 2.2). In Abhängigkeit von der jeweiligen ethnischen Zugehörigkeit wird diese Herunterregulation der Lactaseproduktion in der Regel bereits im Kindesalter abgeschlossen, sie kann sich jedoch auch bis in die adulte Phase hinauszögern. Findet sich z. B. in der chinesischen Bevölkerung bereits drei bis vier Jahre nach dem Abstillen nur noch eine intestinale Lactaseaktivität von 10–20 %, so kann es bei Mittel- und Nordeuropäern 18 bis 20 Jahre dauern, bis die Enzymproduktion ein vergleichbar niedriges Niveau erreicht.

Die bei den meisten Mitteleuropäern als selbstverständlich angesehene lebenslange Lactosetoleranz wurde im Laufe von Jahrtausenden durch eine genetische Veränderung erworben. Bei bestimmten Populationen, insbesondere in Nord- und Zentraleuropa, kam es zu einer Punktmutation in regulatorischen Elementen des Lactase-(LCT-)Gens, die im Evolutionsprozess weitervererbt und -verbreitet wurde (vgl. Ermittlung des Genotyps, ► Kap. 2.7.1). Diese Mutation bedingt die Fähigkeit eines Individuums, lebenslang Lactase in ausreichender Menge zu produzieren, ein als **Lactasepersistenz** bezeichnetes Phänomen.

Hinsichtlich der globalen Prävalenz der Lactoseintoleranz und damit auch der Lactasepersistenz existieren erhebliche **geografische und ethnische Unterschiede**. So lässt sich besonders innerhalb Europas regional eine eindeutige Nord-West/Süd-Ost-Zunahme der Lactoseintoleranz feststellen (• Abb. 2.3). Ist eine Lactoseintoleranz in Skandinavien bei etwa 5–10 % der Bevölkerung anzutreffen, finden sich im Mittelmeerraum Prävalenzen von 70 %, die in den südlichsten und östlichsten mediterranen Regionen wie Sizilien oder der Türkei mit bis zu 80 % sogar noch überschritten werden (Swallow 2003).

Eine ähnliche räumliche Verteilung ist auf dem indischen Subkontinent sowie in Afrika zu beobachten, wobei hier immer wieder einzelne Regionen mit abweichend niedrigeren Lactoseintoleranz-Prävalenzen zu finden sind.

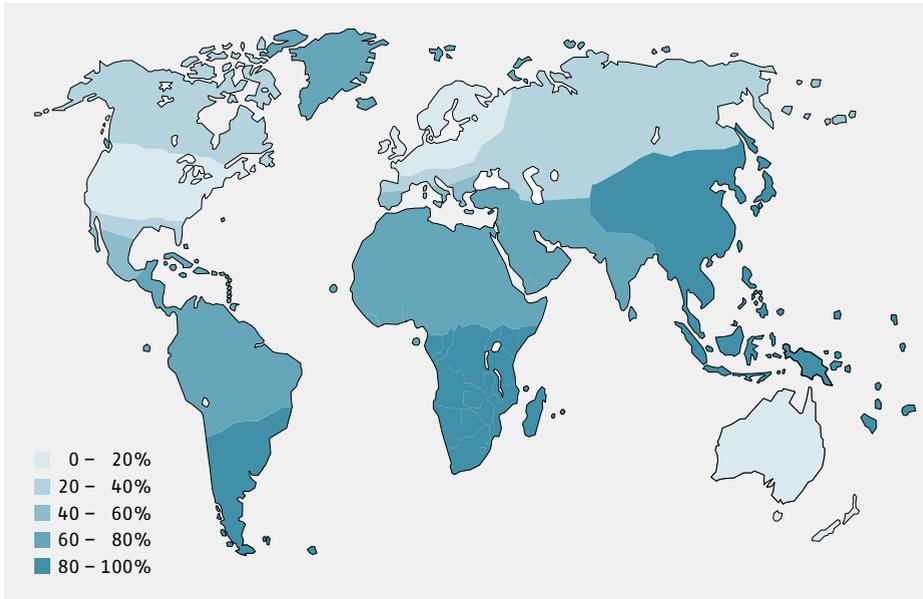
Die globale Betrachtung offenbart die sehr weite Verbreitung der adulten Lactoseintoleranz, insbesondere in den Ländern Asiens und Ozeaniens (• Abb. 2.4). Hier liegt die



• **Abb. 2.3** Prävalenz der Lactasepersistenz in Europa. N: Nord, NW: Nordwest, S: Süd, SW: Südwest. Nach Swallow 2003

Prävalenz, ebenso wie in weiten Teilen Afrikas, zwischen 70 und 100 % (Ingram et al. 2009). Mit der Erforschung der Ursachen für dieses auffällige globale Verteilungsmuster der Lactoseintoleranz sind u. a. Anthropologen und Paläogenetiker befasst, die kulturhistorische und evolutionäre Erklärungsansätze liefern.

Fest steht, dass die Verbreitung der Lactasepersistenz in einem evolutionären Zusammenhang mit dem Beginn der Milchviehhaltung und des Milchverzehr steht. Diese haben ihren Ursprung etwa 8000 v. Chr. im Nahen Osten und breiteten sich über Wanderungsbewegungen ab dem 7. Jahrtausend v. Chr. sukzessive vom Mittelmeerraum bis



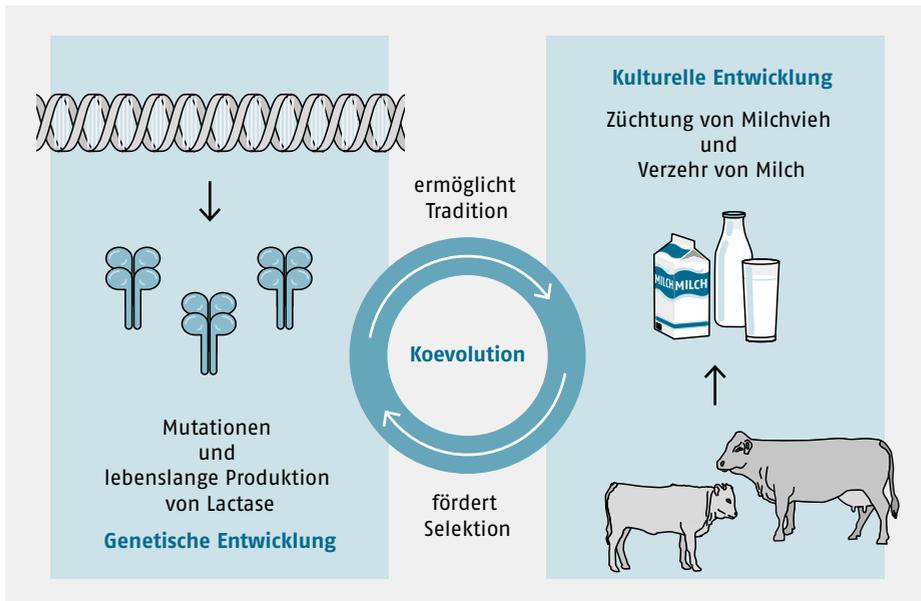
○ **Abb. 2.4** Globale Verteilung der Prävalenz der Lactoseintoleranz (Durchschnitt in den jeweiligen Gebieten). Nach Verein für Lactoseintoleranz (VLI) e. V. 2018

nach Zentraleuropa aus. In enger zeitlicher Beziehung zu dieser kulturgeschichtlichen Entwicklung steht die nachweisliche Verbreitung der Mutation des Lactase-Gens. Ihr erstes Auftreten wird auf 5400–10300 v. Chr. datiert. Mit dem Domestizieren des Milchviehs breitete sich somit die entsprechende genetische Disposition des milchverzehrenden Menschen im Sinne einer kulturell-genetischen Koevolution aus. Diese Theorie wird durch eine fleckenförmige Verteilung der Lactasepersistenz auf dem afrikanischen Kontinent gestützt, die sich durch die Kultivierung der Milchwirtschaft bestimmter Populationen in diesen Regionen erklären lässt (Höffeler 2009, Itan et al. 2009).

Die Forschungsergebnisse zeigen, dass die Lactasepersistenz für die Menschen einen Selektionsvorteil im Darwin'schen Sinne bedeutet hat, d. h., sie war für ihre Träger gegenüber lactasenonpersistenten Genotypen vorteilhaft. Die Tatsache, dass sich dieses Merkmal in einem für evolutionäre Verhältnisse sehr kurzen Zeitraum von einigen Tausend Jahren derart stark verbreitet hat, verdeutlicht die Bedeutung der Lactasepersistenz für milchtierhaltende Populationen.

■ **MERKE** Die **Lactoseintoleranz** stellt für über zwei Drittel der Weltbevölkerung die genetische Normaldisposition dar. Bei der **Lactosetoleranz** hingegen handelt es sich um die Folge einer Mutation, die sich im Laufe von Jahrtausenden u. a. aufgrund kultureller Entwicklungen als Selektionsvorteil erwiesen hat.

Der Vorteil der Träger des lactasepersistenten Merkmals dürfte vor allem in einer besseren Calciumversorgung des Organismus begründet sein. Aufgrund geringerer Sonneneinstrahlung in nördlicheren Breitengraden produzierten die Individuen in diesen Regionen weniger Vitamin D₃. Da Vitamin D₃ essenziell für den Knochenstoffwechsel ist, resultierte aus dieser Minderproduktion ein erhöhtes Risiko für Knochenerkrankungen



● **Abb. 2.5** Ausbreitung der Lactasepersistenz durch eine Koevolution von Kultur und Genetik. Nach Höffeler 2009

(z. B. Osteomalazie). Mit der Erweiterung des Nahrungsangebots um das calciumreiche Lebensmittel Milch gelang es nicht nur, dieses Defizit durch extern zugeführtes Calcium zu kompensieren, sondern gleichzeitig eine zusätzliche Energie- und Nährstoffquelle zu erschließen. Das dargestellte Nord-West/Süd-Ost-Gefälle der Lactosepersistenz in Europa unterstützt diese Hypothese.

Neben diesen ernährungsbedingten Vorteilen werden auch soziale Faktoren für die rasche genetische Ausbreitung des Lactasepersistenz-Merkmals mitverantwortlich gemacht. So konnten mit den neuen Nahrungsressourcen Milch und Fleisch zum einen mehr Kinder ernährt werden, zum anderen stiegen auch Wohlstand, Prestige und Macht. Dies führte über viele Generationen hinweg, neben einer hohen Anzahl an Nachkommen, zu einer Etablierung dieser positiv besetzten Werte unter den Milchviehbauern.

Als Folge der geschilderten evolutionären und kulturgeschichtlichen Prozesse bildete sich in einigen Regionen der Welt, im Sinne der geschilderten Koevolution (● Abb. 2.5), aus dem Normalzustand der Lactoseintoleranz die Lactosetoleranz als Standard heraus (Höffeler 2009).

Entwicklungsbedingte Lactoseintoleranz

Eine weitere primäre Form des Lactasemangels ist die entwicklungsbedingte Lactoseintoleranz. Diese ist nur bei Frühgeborenen zu beobachten und tritt sehr selten auf. Ab der achten Schwangerschaftswoche lässt sich eine Lactase-Aktivität in der Darmmukosa des Embryos nachweisen. Bis zur 34. Schwangerschaftswoche steigt die Enzymaktivität an, um mit dem Zeitpunkt der Geburt ein Maximum zu erreichen. Innerhalb der ersten Monate nach der Geburt beginnt sie dann, bei lactasenonpersistenter Veranlagung, stetig abzunehmen (● Abb. 2.2; Höffeler 2009).

Hieraus erklärt sich, dass Frühgeborene vor der 32. Schwangerschaftswoche bisweilen nicht in der Lage sind, ausreichende Mengen an Lactase zu produzieren, um die mit der Muttermilch aufgenommenen Mengen an Lactose zu abbauen. Diese Form der Lactoseintoleranz ist grundsätzlich reversibel und lässt keinerlei Rückschlüsse auf die Lactoseverträglichkeit im Erwachsenenalter zu.

Kongenitaler Lactasemangel

Von einem primär kongenitalen Lactasemangel (congenital lactase deficiency, CLD) oder **Alaktasie** spricht man, wenn dem Säugling bereits bei der Geburt jegliche Lactaseaktivität fehlt. Die Aktivität der übrigen Disaccharidasen des Dünndarms ist bei diesen Patienten normal ausgeprägt. Bei dieser Form der Lactoseintoleranz handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, d.h., sie kommt phänotypisch nur zum Tragen, wenn beide Elternteile ein fehlerhaftes Allel besitzen. Betroffene Säuglinge zeigen von Geburt an bei Fütterung mit Muttermilch oder lactosehaltiger Flaschnahrung eine teilweise lebensbedrohliche Symptomatik mit schweren Durchfällen, Dehydratation, Azidose und Gewichtsverlust (Robayo-Torres u. Nichols 2007).

Mit einer Prävalenz von 1 : 60 000 handelt es sich bei dem primär kongenitalen Lactasemangel um eine seltene Erkrankung, die gehäuft in Finnland beobachtet wird, einem Land, in dem die Lactoseintoleranz aufgrund der genetischen Disposition der Finnen grundsätzlich eine Seltenheit darstellt (Nevanlinna 1972, Norio et al. 1973). In Deutschland ist sie von vernachlässigbarer Bedeutung.

2.4.2 Sekundäre Formen der Lactoseintoleranz

Im Unterschied zu den primären Formen der Lactoseintoleranz liegt die Ursache der sekundären Lactoseintoleranz meist in einer **Schädigung der Oberfläche des Dünndarmepithels**. Da die Lactase oberflächlich an den Darmzotten des Bürstensaums exprimiert wird, führt eine degenerative Veränderung dieser Zellen durch Darmerkrankungen oder zellschädigende Substanzen zu einem Verlust an Enzymaktivität, der, bei ursprünglich lactasepersistenten Patienten, in eine Lactoseintoleranz münden kann. Eine sekundäre Lactoseintoleranz gilt grundsätzlich als reversibel. Sie kann jedoch über viele Wochen persistieren, da neu gebildete Epithelzellen, nach überstandener Erkrankung oder Absetzen des schädigenden Agens, zunächst noch keine Lactase exprimieren.

Häufige Ursachen für die Entstehung einer sekundären Lactoseintoleranz sind **intestinale Infektionen**, hervorgerufen z. B. durch enteropathogene *E. coli* (EPEC) oder Rotaviren, aber auch Infektionserkrankungen wie AIDS.

Darüber hinaus können eine **Zöliakie** oder die chronisch-entzündliche Darmerkrankung **Morbus Crohn** Auslöser der sekundären Lactoseintoleranz sein. Letztere bleibt in ihrer Ausbreitung, im Gegensatz zur Colitis ulcerosa, nicht auf Dickdarmabschnitte beschränkt, sondern betrifft potenziell den gesamten Gastrointestinaltrakt, von der Mundhöhle bis zum Rektum. Somit kann auch das Dünndarmepithel, in dem die Lactase exprimierenden Zellen lokalisiert sind, von entzündlichen Veränderungen betroffen sein, woraus häufig eine herabgesetzte Lactaseaktivität resultiert. In der Praxis lässt sich bei bis zu 70 % der Morbus-Crohn-Patienten eine Lactoseintoleranz als Komorbidität feststellen, während bei Colitis-ulcerosa-Patienten keine erhöhte Prävalenz bekannt ist (Hüppe et al. 1992, Mishkin 1997a). Die Malabsorptionsproblematik ist nachweislich auf eine reduzierte Disaccharidase-Aktivität zurückzuführen, was wiederum Folge einer reduzierten Mukosa-Oberfläche des Dünndarms ist. Eine negative Korrelation zwischen Aktivität

bzw. Schwere der Morbus-Crohn-Erkrankung und der Lactaseaktivität ist ein deutliches Indiz für die chronisch-entzündliche Darmerkrankung als Ursache einer sekundären Lactoseintoleranz (Dunne et al. 1977).

Eine weitere potenzielle Ursache der sekundären Lactoseintoleranz ist das sogenannte **Kurzdarmsyndrom**, das aus einer Verkürzung des Dünndarms, meist durch operative Entfernung eines Dünndarmabschnitts, resultiert. Hieraus ergeben sich eine reduzierte Kontaktzeit der Nahrung mit der Dünndarmschleimhaut und folglich eine herabgesetzte Aktivitätsdauer der Lactase.

Auch die Einnahme bzw. der Konsum enterozytenschädigender Noxen kann zur Verminderung der Lactase-Expression führen. Insbesondere der **chronische Alkoholabusus** und die **arzneimittelinduzierte Enteritis**, hervorgerufen z. B. durch Zytostatika oder Antibiotika, spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle.

Bei der **bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms** (*small intestinal bacterial overgrowth syndrome*, SIBOS) kommt es zu einer Übersiedlung meist anaerober bzw. koliformer Dickdarmbakterien in den ansonsten bakterienarmen Dünndarm. Bei dieser Form einer sekundären Lactoseintoleranz liegt keine Schädigung der Darmmukosa vor. Die Beschwerden resultieren daraus, dass eine Vergärung zugeführter Lactose, mit allen Folgen einer Lactoseintoleranz, bereits im Dünndarm erfolgt (► Kap. 3.9).

Mögliche Ursachen einer sekundären Lactoseintoleranz

- Infektiöse Enteritis (z. B. enteropathogene E. coli, Rotaviren),
- Parasitosen (z. B. Giardiasis, Cryptosporidien),
- Zöliakie,
- chronisch-entzündliche Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn),
- Kurzdarmsyndrom,
- Strahlen-Enteritis (im Rahmen einer Tumorthherapie),
- arzneimittelinduzierte Enteritis (Zytostatika, Antibiotika),
- chronischer Alkoholabusus,
- Mangelernährung,
- bakterielle Fehlbesiedlung (*small intestinal bacterial overgrowth*).

2.5 Lactosemetabolismus

Nach Aufnahme mit der Nahrung gelangt der Milchzucker, in den Speisebrei als Matrix eingebunden, zunächst in den Magen, von wo aus er in den Dünndarm transportiert wird. Wie alle Poly- und Oligosaccharide kann auch das Disaccharid Lactose vom menschlichen Körper nicht ohne vorherige Spaltung resorbiert werden. In einem gesunden Organismus wird es im Dünndarm durch das Enzym Lactase-Phlorizin-Hydrolase (LPH) hydrolytisch gespalten. Die resultierenden Monosaccharide D-Glucose und D-Galactose werden anschließend über ein aktives Natrium-/Glucose-Cotransport-Protein (SGLT1) aufgenommen. Mithilfe eines passiven Transportmechanismus (GLUT2-Transporter) werden sie aus den Darmepithelzellen ausgeschleust und an das Blut abgegeben. Während Glucose für eine unmittelbare Aufnahme in Muskel-, Leber- oder Fett-

zellen zur Verfügung steht, wird die Galactose größtenteils über die Pfortader in die Leber transportiert, wo sie enzymatisch in Glucose überführt wird (Karlson et al. 2005).

Die Bezeichnung Lactase-Phlorizin-Hydrolase rührt von einer zweifachen Spezifität des Enzyms her. Neben der Lactosespaltung durch eine β -Galactosidase (Lactase) vermag LPH an einem zweiten aktiven Zentrum die Spaltung von Phlorizin und β -Glycosylceramiden, die u. a. in Milch und Pilzen vorkommen, hydrolytisch zu katalysieren (Abelson et al. 1995). Der für den Lactoseabbau relevante Teil des Enzyms LPH ist allerdings ausschließlich das aktive Zentrum, an dem die Lactose-Hydrolase lokalisiert ist, besser bekannt als Lactase.

Im Dünndarm ist die Lactase an den Spitzen der sogenannten Mikrovilli (Kleinzotten des Bürstensaums) lokalisiert (• Abb. 2.6). Hier ist sie mit einem Ende im Darmepithel verankert, während der Hauptteil des Enzyms in das Darmlumen hineinragt (Swallow 2003). Die Enzymaktivität ist nicht auf der gesamten Dünndarmlänge konstant. Sie steigt vom Duodenum zum Jejunum, dem längsten Dünndarmabschnitt und erreicht dort ein Maximum, um dann zum Ileum hin wieder abzunehmen. Im Dickdarm findet sich keine Lactase. Analog zur Enzymaktivität verläuft auch die Fähigkeit der einzelnen Darmabschnitte, die gespaltenen Monosaccharide Glucose und Galactose zu resorbieren.

2.6 Klinik

2.6.1 Pathomechanismus und Symptomatik

Der Begriff „Lactoseintoleranz“ bezeichnet eine Erkrankung, die sich in einem quantitativen Mangel des für den Lactoseabbau verantwortlichen Schlüsselenzyms, der Lactase, manifestiert. Begleitet wird dieses physiologische Defizit meist in Fällen von überwiegend gastrointestinalen Symptomen. Nicht immer führt ein Lactasemangel jedoch zu klinischer Symptomatik. Für eine effektive Verwertung der Lactose ist bereits eine Enzymaktivität von 50 % ausreichend (Swallow 2003). In einem solchen Fall des objektiven Lactasemangels ohne klinische Begleiterscheinungen spricht man von einer *Hypolaktasie* oder *Lactosemaldigestion*.

Ist der Organismus aufgrund des Lactasemangels jedoch nicht in der Lage, die zugeführte Lactose vollständig zu metabolisieren, liegt eine *manifeste Lactoseintoleranz* vor. Die malabsorbierte Lactose passiert teilweise unfermentiert den Dünndarm, um im Dickdarm den dort in Konzentrationen von bis zu 10^{14} Bakterien/ml ansässigen Milchsäurebakterien (z. B. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* oder *Streptococcus*) als Substrat zu dienen. Zwar besitzen die Milchsäurebakterien eigene Lactasen, mit denen sie grundsätzlich in der Lage wären, die anfallende Lactose hydrolytisch zu spalten, jedoch liegt deren pH- und damit Aktivitätsoptimum bei 6–8, während im Dickdarm ein Milieu von pH 4 vorliegt (Heyman 2000).

Die Metabolisierung der anflutenden Lactose erfolgt demnach über Vergärung durch die Milchsäurebakterien des Dickdarms. Als Abbauprodukte dieses anaeroben Prozesses entstehen neben Kohlendioxid (CO_2) und Wasserstoff kurzkettige Fettsäuren wie Essigsäure, Buttersäure und Propionsäure sowie andere Kohlenwasserstoffe (■ Tab. 2.3). Während die entstehenden Gase entweder als Flatus abgehen oder über die Darmschleimhaut resorbiert und über die Lunge abgeatmet werden, werden die Fettsäuren nach intestinaler Absorption in der Leber oder den peripheren Geweben meta-