

Ein Biopsie-basierter Schnelltest für die Diagnose der Hypolaktasie des Duodenums bei der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Hintergrund und Studienziele: Die Nützlichkeit eines neuen Schnelltests für die endoskopische Diagnose von adulter Hypolaktasie wurde an Biopsieproben aus dem Duodenum getestet. Bei diesem Test wird eine endoskopische Biopsieprobe aus dem postbulbären Duodenum auf einer Testplatte mit Laktose inkubiert. Innerhalb von 20 Minuten kommt es bei Patienten mit Normolaktasie durch die hydrolysierte Laktose zu einem Farbumschlag (positives Ergebnis). Bei Patienten mit schwerer Hypolaktasie dagegen bleibt dieser Farbumschlag aus (negatives Ergebnis).

Patienten und Methodik: Bei 80 prospektiv in die Studie aufgenommenen erwachsenen ambulanten Patienten mit Dyspepsie wurden je zwei Biopsieproben aus dem postbulbären Duodenum entnommen. Diese beiden Biopsieproben wurden für den Laktase-Schnelltest (Biohit PLC, Helsinki, Finnland) und für die biochemische Bestimmung der Disaccharidaseaktivität (Laktase, Saccharase und Maltase) verwendet. Darüber hinaus wurde der C/T⁻¹³⁹¹⁰-Genotyp aus DNA aus Magenantrum-Biopsien mittels Polymerase-Kettenreaktion-Sequenzierung bei der Genomanalyse von adulter Hypolaktasie bestimmt.

Ergebnisse: Bei 21 von 22 Patienten (95 %, 95 % CI, 87-100 %) mit einer biochemischen Laktaseaktivität von unter 10 U/g Protein, aber bei keinem der 58 Patienten mit einer Laktaseaktivität von mindestens 10 U/g Protein führte der Laktase-Schnelltest zu einem negativen

Ergebnis. Bei sieben der 80 Patienten (9 %, 95 % CI, 3-15 %) wies das Ergebnis beim Laktase-Schnelltest auf eine leichte Hypolaktasie hin (eine leichte Farbreaktion). Bei allen Patienten mit Zöliakie (n = 6) trat beim Laktase-Schnelltest ein negatives Ergebnis auf. Bei neun von 74 Patienten (sechs Patienten mit Zöliakie wurden ausgeschlossen) ergab sich beim genomischen Test ein CC¹³⁹¹⁰-Genotyp, was auf eine adulte Hypolaktasie hinweist. Bei allen führte der Laktase-Schnelltest zu einem negativen Testergebnis. Bei 26 Patienten wurde ein TT-Genotyp bestimmt, der auf eine Normolaktasie hinweist, und bei keinem dieser Patienten führte der Laktase-Schnelltest zu einem negativen Testergebnis. Sechs von 39 Patienten (15 %, 95 % CI, 4-27 %) mit einem CT-Genotyp hatten ein negatives Ergebnis beim Laktase-Schnelltest.

Schlussfolgerungen: Mit dem Laktase-Schnelltest werden effektiv Patienten mit schwerer Hypolaktasie des Duodenums identifiziert. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei der genetischen Laktaseaktivitätsbestimmung (CC-Genotyp (adulte Hypolaktasie) und TT-Genotyp (Normolaktasie)) erreichten die Sensitivität und Spezifität beim Laktase-Schnelltest 100 %. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei der biochemischen Laktaseaktivitätsbestimmung erreichten die Sensitivität und Spezifität beim negativen Laktose-Schnelltest (Laktaseaktivität <10 U/g Protein) jeweils 95 % (95 % CI, 87-100 %) und 100 %.

Einleitung

Bei der adulten Hypolaktasie oder Laktose-non-Persistenz nimmt die Laktaseaktivität in der Darmschleimhaut nach dem Säuglingsalter ab. Nimmt ein Betroffener Milchprodukte zu sich, treten aufgrund

unhydrolysierter Laktose im Darm klinische Symptome wie Bauchschmerzen, Blähungen, Krämpfe, Flatulenz, Übelkeit und Durchfall auf [1]. Adulte Hypolaktasie ist eine normale physiologische Entwicklung nach dem Abstillen des Säuglings [2].

Institut:

¹ Dept. of Molecular Genetics, University of Helsinki, National Public Health Institute, and Dept. of Molecular Medicine, Biomedicum Helsinki, Finland

² Biohit PLC, Helsinki, Finland

³ Dept. of Internal Medicine, Helsinki University Central Hospital/Jorvi Hospital, Espoo, Finland

⁴ Molecular Genetics Laboratory, Huslab, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

⁵ Dept. of Pathology, Huslab, Helsinki University Central Hospital/Jorvi Hospital, Espoo, Finland¹

Korrespondenz:

P. Sipponen, Dept. of Pathology • Helsinki University Central Hospital/Jorvi Hospital (Abteilung für Pathologie • Universitätskrankenhaus Helsinki/Jorvi Hospital) - 02740 Espoo/Finnland • Fax: +358-9-8615912 E-Mail: pentti.sipponen@hus.fi

Eingereicht am 27. Dezember 2005 • Akzeptiert, nach der Revision am 24. Januar 2006

Bibliografie

Endoscopy 2006; 38 (7): 708-712 © GeorgThieme Verlag KG Stuttgart - New York - DOI 10.1055/S-2006-925354 • Online veröffentlicht am 6. Juni 2006 ■ ISSN 0013-726X

Doch etwa die Hälfte der Weltbevölkerung hat die Fähigkeit, die Laktaseaktivität im Erwachsenenalter zu erhalten und ist demnach in der Lage, während des ganzen Lebens Laktose zu verdauen (Laktasepersistenz, „Normolaktasie“). Die Laktasepersistenz wird dominant vererbt und ist bei Bevölkerungsgruppen, die Milchprodukte zu sich nehmen, verbreitet, was vor allem in Nordeuropa der Fall ist [3-5]. Es wurde gezeigt, dass eine genetische Variante (C/T-13910-Genotyp), die sich etwa 14 kb (Kilobasenpaare) strangaufwärts vom Startcodon des Laktasegens auf Chromosom 2q21 befindet, mit Laktasepersistenz/Laktase-non-persistenz in Zusammenhang steht. [6 - 9]

Zur Diagnose von adulter Hypolaktasie wird in der Regel ein Laktosetoleranztest (auch Laktosebelastungstest genannt) durchgeführt. Dieser Test weist eine Spezifität von 77-96 % und eine Sensitivität von 76-94 % auf [10]. Beim H₂-Atemtest wird eine Spezifität von 89 -100 % und eine Sensitivität von 69-100 % erreicht [10]. Eine klassische Referenzmethode ist die biochemische Bestimmung der Aktivität der Disaccharidasen in einer Biopsie aus dem Duodenum oder Darm [11]. Die neueste Untersuchungsmethode ist dagegen der genetische Test, bei dem der C/T₁₃₉₁₀-Genotyp in Blutlymphozyten nachgewiesen wird [6].

Bei Patienten, bei denen eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt werden soll, können Beschwerden im Abdominalbereich auftreten, die auf eine Hypolaktasie im Dünndarm und eine Unverträglichkeit von Milchprodukten hindeuten. Vor Kurzem wurde eine neuartige Biopsie-basierte Methode für die schnelle endoskopische Diagnostik von duodenaler Hypolaktasie entwickelt. Bei dieser Methode wird eine bei einer Endoskopie entnommene Biopsieprobe des postbulbären Duodenums mit Laktose auf einer Testplatte inkubiert. Bei einer „normalen“ Laktaseaktivität entwickelt sich innerhalb von 20 Minuten eine starke Farbreaktion, da die hydrolysierte Laktose auf der Testplatte zu Glucose aufgespalten wird.

In dieser Studie wurde die Nützlichkeit dieses neuen Laktase-Schnelltests durch den Vergleich mit der biochemischen Laktaseaktivitätsbestimmung in Biopsieproben aus dem Duodenum und dem Nachweis des C/T₁₃₉₁₀-Genotyps untersucht.

Patienten und Methodik:

Patienten

Achtzig ambulante Patienten (mittleres Alter 47 ± 16 Jahre; 30 Männer, 50 Frauen) wurden im Jahr 2003 prospektiv in die Studie aufgenommen und aufgrund von Symptomen einer Dyspepsie am Universitätskrankenhaus Helsinki/Jorvi Hospital einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie unterzogen. Zusätzlich zu routinemäßigen Biopsien für die Mikroskopie (postbulbäres und bulbäres Duodenum, Antrum und Magenkorpus) wurden zwei zusätzliche Biopsieproben aus dem postbulbären Duodenum entnommen. Eine dieser Biopsieproben wurde für den Laktase-Schnelltest verwendet und die andere für die biochemische Bestimmung der Disaccharidaseaktivität [11].

Befragung zu den Symptomen

Vor der Endoskopie wurden alle Patienten zur Verwendung und Verträglichkeit von Milchprodukten befragt. Patienten, die keine Milchprodukte zu sich nehmen oder bei denen nach Milchgenuss entsprechende Symptome auftreten, und solchen, bei denen bereits in der Vergangenheit ein Laktosebelastungstest zu einem positiven Ergebnis führte, wurden als Symptom-positive Patienten (mit „Milchzuckerunverträglichkeit“, Symptome im Schweregrad 1 angesehen. Patienten, die nach Milchgenuss keine subjektiven Symptome hatten, wurden als Symptom-negative Patienten (mit „Milchzuckerunverträglichkeit“, Symptome im Schweregrad 0 betrachtet.

Reagenzien

Peroxidase, Hexokinase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und

Adenosinriphosphat (ATP) wurden von Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland bezogen. Glucose-Oxidase wurde von Fluka BioChemica, Buchs, Schweiz, und Laktose von Merck, Darmstadt, Deutschland, bezogen. NADP, Maltose, Saccharose und TMB2HCl (3,3'; 5,5'-Tetramethylbenzidindihydrochlorid) wurden von Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland, bezogen.

Vorbereitung der Homogenatproben

Die Biopsieproben wurden bei -70 °C gelagert und in einer Kältekammer bei einer Temperatur von -20 °C gewogen. Dabei wurden Glashomogenisatoren verwendet. Die Homogenisierung erfolgte in zerstoßenem Eis, um eine Erwärmung der Probe zu vermeiden. Jede Biopsie wurde in 200 µl 0,9%iger NaCl-Lösung homogenisiert.

Messung der Disaccharidaseaktivität

Die Aktivitätsmessung der Disaccharidase wurde in einem 37 °C-Grad warmen Wasserbad nach dem von Dahlqvist beschriebenen Verfahren durchgeführt, wobei dünnwandige Polymerasekettenreaktionsgefäße verwendet wurden [11]. Die Disaccharidasereaktion wurde durch Zugabe einer Substratpufferlösung (Laktose, Saccharose, oder Maltose in einem 0,1 mol/Natrium-Maleat-Puffer, pH 6,0) auf eine Endkonzentration von 0,26 mol/l gestartet. Darüber hinaus wurde eine Blindprobe durch Zugabe von Wasser anstelle von Substratpufferlösung hergestellt. Bei 37 °C betrug die gesamte Reaktionszeit 60 Minuten. Danach wurde die Reaktion durch Einlegen des Reaktionsgefäßes in Eis und Zugabe von Perchlorsäure in einer Endkonzentration von 0,43 mol/l und Schütteln beendet. Daraufhin wurden die Proben mit 0,34 mol/l KOH - 0,075 mol/l Imidazolbasis - 0,075 mol/l KCl neutralisiert. Der bei der Neutralisation gebildete Niederschlag wurde nach unten zentrifugiert und die freigesetzte Glucose im Überstand wurde fluorimetrisch mit einem Transcon 102 FN Analysator (Biohit PLC, Helsinki, Finnland) unter Verwendung einer Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasereaktion mit NADP als Cofaktor gemessen [12]. Die Proben wurden in einer Reaktionspufferlösung mit 0,14 U/ml Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, 0,1 mmol/l NADP*, 0,5 mmol/l Dithiothreitol (DTT), 0,3 mmol/l ATP, 1 mmol/l EDTA, 5 mmol/l MgCl₂ und 50 mmol/l Tris-HCl-Puffer pH 8,1 auf das 40-fache des ursprünglichen Volumens verdünnt. Der Blindpuffer wurde gemessen, und die Reaktion wurde durch Zugabe von Hexokinase (in 20 mmol/l Tris-HCl-Puffer pH 8,1) auf eine Endkonzentration von 0,35 U/ml gestartet. Die biochemische Laktaseaktivität im Duodenum korreliert gut mit dem Laktase-Saccharase-Verhältnis (L/S-Verhältnis) (Abbildung 1). Je niedriger die Laktaseaktivität war, desto geringer war das L/S-Verhältnis. Sechs der Patienten litten an Zöliakie und bei allen betrug die Laktaseaktivität < 10 U/g Protein. Das L/S-Verhältnis war niedrig und betrug < 0,25.

Proteinbestimmung

Die Proteinkonzentrationen in den Homogenatproben wurden mit dem BioRad DC Protein Assay A mit BSA als Standard (BioRad Laboratories, Hercules, Kalifornien, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers bestimmt.

Berechnung der Ergebnisse und Statistiken

Die Ergebnisse sind als U (µmol Substrat/min bei 37 °C) Disaccharidase/g Protein exprimiert. In der statistischen Analyse wurden sowohl parametrische Tests (t-Test nach logarithmischer Transformation falls nötig) als auch nicht-parametrische Tests (Chi-Quadrat-Test) eingesetzt. Außerdem wurden 95%-Konfidenzintervalle (95 % CI) berechnet, wenn dies angemessen war.

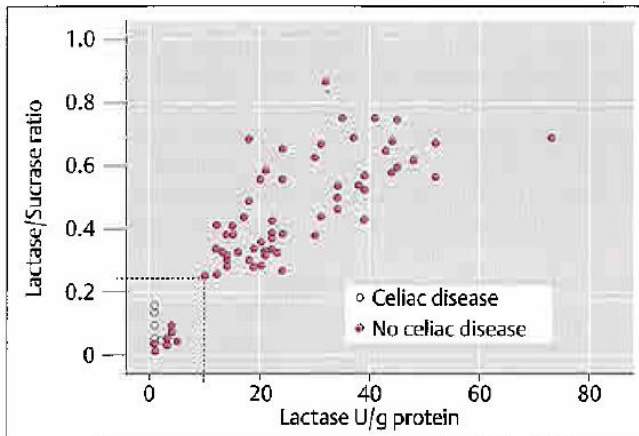


Abbildung 1 Die biochemische Bestimmung der Laktaseaktivität und das Laktase-Saccharase-Verhältnis (L/S) wurden an endoskopischen Biopsien aus dem postbulbären Duodenum in der Studienpopulation (80 Patienten) untersucht. Patienten mit einer Laktaseaktivität von <10 U/g Protein und einem L/S-Verhältnis von <0,25 sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

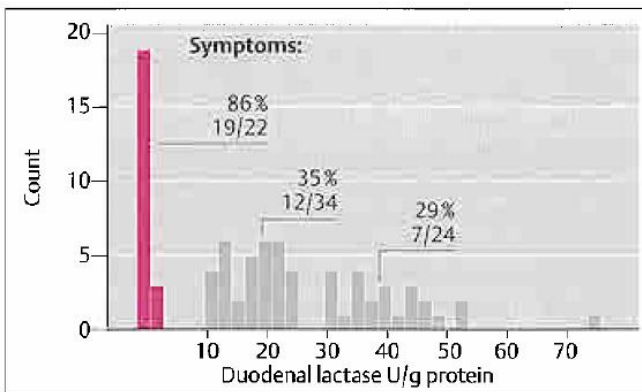


Abbildung 2 Histogramm der Verteilung der biochemischen Bestimmung der Laktaseaktivität in der gesamten Studienpopulation. Die Prävalenz von bei Milchgenuss auftretenden Symptomen in drei separaten Untergruppen wird gezeigt.

Laktase-Schnelltest an Biopsieproben aus dem Duodenum

Das Schnelltestset für die Bestimmung der Laktoseintoleranz (Laktose Intolerance Quick Test Kit, Biohit PLC, Helsinki, Finnland) wurde für die Bestimmung der Laktaseaktivität in endoskopischen Biopsieproben aus dem Duodenum verwendet. Das Kit enthält eine Platte für Biopsieproben und Tropfflaschen mit Reagenzlösungen. Der Test wurde gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt, dabei wurde die Biopsieprobe in das Well gegeben und dann jede der Reagenzlösungen in der angegebenen Menge, Reihenfolge und zum vorgegebenen Zeitpunkt hinzugefügt. Die Reaktion wurde in den folgenden zwei Schritten bei Raumtemperatur durchgeführt: 15-minütige Laktasereaktion, unmittelbar gefolgt von einer 5-minütigen Signalreaktion, bei der die vorhandene Glucose mit der Glucoseoxidase/Peroxidase-Reaktion gemessen wurde.

Um den Laktase-Schnelltest zu quantifizieren, wurde eine Farbtabelle aufgebaut und mit einer gleichzeitigen biochemischen Bestimmung der Enzymaktivität (siehe oben) kalibriert. Der Schnelltest wurde dann an Biopsieproben aus dem gleichen Abschnitt des postbulbären Duodenums des gleichen Patienten kalibriert. Kommt es zu keiner Farbreaktion, entspricht dies einer Laktaseaktivität von weniger als 10 U/g Protein (schwere Hypolaktasie), ein leicht blauer Farbumschlag entspricht 10-30 U/g Protein (leichte Hypolaktasie) und eine tiefe Blaufärbung entspricht 30 U/g Protein oder mehr (Normolaktasie).

DNA-Isolierung, Polymerasekettenreaktion und direkte Sequenzierung

Der C/T₁₃₉₁₀-Genotyp wurde durch direkte Sequenzierung bestimmt. Die DNA wurde aus in Paraffin eingebetteten Blöcken (Biopsien aus dem Antrum) unter Verwendung eines genomischen DNA-Aufreinigungssystemkits (Puregene, Genra Systems, Minneapolis, Minnesota, USA) isoliert, wie zuvor beschrieben [7].

Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Helsinki, Helsinki, Finnland zugelassen. Der Zweck der Studie wurde allen Patienten vor der endoskopischen Untersuchung erläutert, und alle Patienten hatten vor der Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einwilligung unterzeichnet.

Ergebnisse

Prävalenz von Symptomen nach dem Genuss von Milchprodukten

Die Histogramme der biochemischen Bestimmung der Laktaseaktivität in Biopsieproben aus dem Duodenum bei allen 80 Patienten in der Studienpopulation sind in Abbildung 2 dargestellt. Mindestens zwei, möglicherweise drei verschiedene Subpopulationen sind erkennbar: Patienten mit Laktaseaktivität <10 U/g Protein und Patienten mit einer Laktaseaktivität von 10 U/g Protein oder mehr. In der ersten Untergruppe nahmen 19 von 22 Patienten (86 %, 95 % CI, 72-100 %) keine Milchprodukte zu sich oder bei ihnen traten häufiger nach Milchgenuss die entsprechenden Symptome auf als beim Rest der Patienten mit einem Laktasewert im Duodenum von 10 U/g Protein oder mehr (19 von 58 Patienten, 33 %, 95 % CI, 21 -45 %, p <0,001).

Biochemische Laktaseaktivität und Laktase-Schnelltest

Unter den 80 Patienten gab es 22 Patienten mit einer Laktaseaktivität im Duodenum von <10 U/g Protein, bei denen durchgehend ein Laktase-Saccharase-Verhältnis (L/S-Verhältnis) von <0,25 (siehe auch Abbildung 1) auftrat. Bei 21 (95 %, 95 % CI, 87-100 %) davon kam es zu einem negativen Ergebnis („schwere Hypolaktasie“) beim Laktase-Schnelltest. Keiner der 58 Patienten mit einer Laktase-Aktivität von 10 U/g Protein oder mehr zeigte ein negatives Ergebnis beim Laktase-Schnelltest. Doch bei sieben der 80 Patienten (9 %, 95 % CI, 3 -15 %) führte der Laktase-Schnelltest zu einer leicht positiven Reaktion („leichte Hypolaktasie“). Bei diesen Patienten lagen die mittleren und medianen Zahlen für die biochemische Laktaseaktivität zwischen denen der Gruppen mit negativem Ergebnis beim Laktase-Schnelltest („schwere Hypolaktasie“) und mit positivem Ergebnis beim Laktase-Schnelltest („Normolaktasie“) (Abbildung 3).

Bei sechs Patienten wurde bei der Mikroskopie eine Zöliakie und Atrophie der Darmzotten des Zwölffingerdarms nachgewiesen. Alle hatten eine biochemische Laktaseaktivität < 10 U/g Protein und ein L/S-Verhältnis <0,25. Bei allen führte der Laktase-Schnelltest zu einem negativen Ergebnis (schwere Hypolaktasie) (Abbildung 1).

C/T₁₃₉₁₀-Polymorphismus und Laktase-Schnelltest

Ein Vergleich der Ergebnisse des Laktase-Schnelltests mit den Ergebnissen der Bestimmung des C/T₁₃₉₁₀-Polymorphismus wird in Tabelle 1 gezeigt. Die sechs Patienten mit Zöliakie wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Alle neun Patienten mit dem C/C₁₃₉₁₀-Genotyp (der auf eine Herabregulation des Laktasegens im Erwachsenenalter hinweist) hatten ein negatives Ergebnis, aber bei keinem der 26 Patienten mit dem T/T₁₃₉₁₀-Genotyp (der auf eine Persistenz der Laktaseaktivität im Erwachsenenalter hinweist) führte der Laktase-Schnelltest zu einem negativen Ergebnis. Bei 39 Patienten (15 %, 95 % CI, 4-27 %) mit dem C/T₁₃₉₁₀-Genotyp führte der Laktase-Schnelltest zu einem negativen Ergebnis (schwere Hypolaktasie). Bei allen diesen Patienten zeigte die Bestimmung der biochemischen Laktaseaktivität des Duodenums Werte von < 10 U/g Protein und ein L/S-Verhältnis von < 0,25.

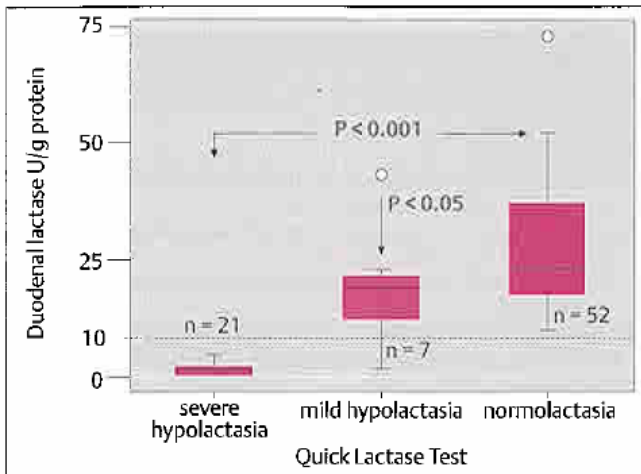


Abbildung 3 Kastengrafik der Beziehung zwischen dem Laktase-Schnelltest und der biochemischen Bestimmung der Laktaseaktivität im Duodenum. Die Kästen zeigen die mittleren 50 % der Fälle. Die senkrechte Linie markiert den medianen Fall. Die gestrichelte Linie zeigt den Grad der Laktaseaktivität im Duodenum (10 U/g Protein), der als Cut-off-Wert für das Vorhandensein von Symptomen beim Verzehr von Milchprodukten verwendet wird (siehe Abbildung 2).

Tabelle 1. Beziehung zwischen dem Laktase-Schnelltest und der Bestimmung des C/T₁₃₉₁₀-Polymorphismus (sechs Patienten mit Zöliakie sind ausgeschlossen). Die Unterschiede bei der Häufigkeit von Patienten mit Hypolaktasie und Normolaktasie sind signifikant (P < 0,001; Kontingenztafel für den Chi-Quadrat-Test) zwischen verschiedenen polymorphen Genotypen

Genotyp	Laktase-Schnelltest			Insgesamt
	Schwer	Leicht	Normolaktasie	
CC	9	0	0	9
CT	6	5	28	39
TT	0	2	24	26
Insgesamt	15	7	52	74

Diskussion

In der vorliegenden Studie wird gezeigt, dass der Biopsie-basierte Laktase-Schnelltest eine gute Differenzierung zwischen Patienten mit schwerer Hypolaktasie und solchen mit normaler Laktaseaktivität bietet. Die Sensitivität und Spezifität des negativen Laktase-Schnelltests zum Nachweis einer schweren Hypolaktasie (Laktase <10 U/g Protein) betragen 95 % (95 % CI, 87-100 %) bzw. 100 % im Vergleich zur biochemischen Bestimmung der Laktaseaktivität im Duodenum. Werden die Ergebnisse des Laktase-Schnelltests mit dem C/T₁₃₉₁₀-Polymorphismus verglichen, betragen die Sensitivität und Spezifität des Laktase-Schnelltests zum Nachweis der Hypolaktasie 100 %. Alle neun Patienten mit dem C/C₁₃₉₁₀-Genotyp (adulte Hypolaktasie) und keiner der 26 Patienten mit dem T/T₁₃₉₁₀-Genotyp (Normolaktasie) zeigten beim Laktase-Schnelltest ein negatives Ergebnis. Darüber hinaus hatten alle sechs Patienten mit Zöliakie eine schwere Hypolaktasie (Laktaseaktivität im Duodenum <10 U/g Protein und ein L/S-Verhältnis <0,25). Bei allen kam es beim Laktase-Schnelltest zu einem negativen Ergebnis.

Kurz gesagt

Der Laktase-Schnelltest ist für die schnelle endoskopische Diagnostik von adulter Hypolaktasie in endoskopischen Biopsieproben aus dem postbulbären Duodenum bestimmt. Der Test weist eine sehr hohe Genauigkeit auf, wenn er mit der Bestimmung der biochemischen Laktaseaktivität bei weiteren Biopsieproben aus dem Duodenum und mit der genetischen Bestimmung des C/T₁₃₉₁₀-Polymorphismus verglichen wird, der bekannterweise bei der adulten Hypolaktasie auftritt

Bei sieben Patienten (9 %) der vorliegenden Studienpopulation führte der Laktase-Schnelltest zu einem leicht positiven Testergebnis („leichte Hypolaktasie“ beim Laktase-Schnelltest). Bei diesen Patienten lagen die mittleren und medianen Werte für die biochemische Laktaseaktivität zwischen denen mit deutlich negativen oder positiven Befunden beim Laktase-Schnelltest. Diese Patienten sind auch vermehrt heterozygote Genträger des C/T₁₃₉₁₀-Polymorphismus. Dies deutet darauf hin, dass bei einem einfach auftretenden C/T₁₃₉₁₀-Allel die Fähigkeit, das Laktasegen im Erwachsenenalter herunterzuregulieren, halb so groß ist wie einem zweifachen Vorhandensein (=Homozygotie) des Allels. In der vorliegenden Serie erschienen jedoch die Symptome, die in Verbindung mit dem Milchgenuss auftraten, insbesondere mit einer schweren Hypolaktasie einherzugehen - dies bedeutet, dass diese Patienten, eine Laktaseaktivität im Duodenum von weniger als 10 U/g Protein aufwiesen, was häufig als Cut-off-Wert dient, um eine schwere und symptomatische Hypolaktasie anzuzeigen [13].

Zusammenfassend wurde mit der vorliegenden Untersuchung gezeigt, dass ein negatives Ergebnis beim Laktase-Schnelltest mit hoher Genauigkeit eine schwere Hypolaktasie anzeigt und dass ein positives Testergebnis mit hoher Sensitivität und Spezifität auf eine Normolaktasie hindeutet. Der Test ist handlich und praktisch. Sein Einsatz und die Kosten korrelieren mit denen des Urease-Schnelltests, der üblicherweise für die schnelle und endoskopische Diagnose der *Helicobacter pylori*-Infektion in Magen-Biopsieproben verwendet wird.

Danksagung

Wir danken Frau Hanna Erander für ihre hervorragende technische Unterstützung. Die finanzielle Unterstützung für die Studie erhielten wir von der finnischen Kulturstiftung (Finnish Cultural Foundation), der Sigrid Juselius Foundation und aus Forschungsmitteln des Universitätskrankenhauses Helsinki.

Interessenkonflikte: Prof. Pentti Sipponen und Prof. Matti Harkonen sind wissenschaftliche Berater von Biohit PLC

Literaturangaben

- ¹. Dahlqvist A, Hammond JB, Crane RK et al. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults: preliminary report. *Gastroenterology* 1963; 45: 488 - 491
- ². Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations, 2: a culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 695 - 710
- ³. Sahi T, Isokoski M, Jussila J et al. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 1973; ii: 823-826
- ⁴. Flatz G, Rothhauwe HW. The human lactase polymorphism: physiology and genetics of lactose absorption and malabsorption. *Prog Med Genet* 1977; 2: 205 - 249.
- ⁵. Simoons FJ. The geographic hypothesis and lactose malabsorption: a weighing of the evidence. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 963 - 980
- ⁶. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233 - 237
- ⁷. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A et al. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52: 647 - 652
- ⁸. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2333 - 2340
- ⁹. Troelsen JT, Olsen J, Moller J et al. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology* 2003; 125: 1686 - 1694
- ¹⁰. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 26 - 35
- ¹¹. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 169 - 172
- ¹². Harkonen MHA, Passonneau JV, Lowry OH. Relationship between energy reserves and function in rat superior cervical ganglion. *J Neurochem* 1969; 16: 1439 - 1450
- ¹³. Carroccio A, Montalto G, Cavera G et al. lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 631 - 636