

Martin Raithe¹
Eckhart Georg Hahn¹
Hanns Wolf Baenkler²

Klinik und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien

Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV

Zusammenfassung

Das Erkennen und die klinische Diagnostik von Nahrungsmittelallergien bereitet heute immer noch Schwierigkeiten. Neben unterschiedlichen intra- und interindividuellen Ausprägungen bestehen zahlreiche weitere Krankheitsvariablen wie beispielsweise verschiedene pathophysiologische Kompartimente und Mechanismen, Unterschiede im Histaminkatabolismus, Typen der dominierenden Effektorzellarten sowie Effektivität der Verdauung. Daher erfolgt heute neben einer umfassenden Differenzialdiagnostik zur Abgrenzung nichtimmunologisch vermittelter Unverträglichkeitsreaktionen ein diagnostischer Stufenprozess. Hierbei wird zunächst mit Anamneseerhebung, Hauttests, IgE-Bestimmungen im Serum und oraler Provokation versucht, das auslösende Allergen zu identifizieren. Weitere Diagnoseverfahren umfassen die Bestimmung des Methylhistamins im Urin, eine Magen- oder Darmspiegelung und die immunhistochemische Suche nach allergischen Effektorzellen im Gastrointestinal-

trakt. Während der Magen- oder Darmspiegelung kann mit der endoskopisch gesteuerten segmentalen Lavage direkt nach intestinalen IgE-Antikörpern gesucht werden (intestinaler RAST). Die Austestung vitaler Biopsien bei der Mukosa-oxygenation ermöglicht den unmittelbaren Nachweis einer allergischen Reaktion an der Darmschleimhaut.

Schlüsselwörter: Nahrungsmittelallergie, gastro-intestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV, Allergiediagnostik, Endoskopie

Summary

Gastrointestinal Allergies

Clinical recognition of this disorder remains still difficult to date. Among different intra- and interindividual manifestations several other variables influence the natural course of disease such as involvement of different pathophysiological compartments and mechanisms, differences in histamine catabolism, types of effector

cells involved as well as efficacy of digestion. In view of these clinical problems, several differential diagnoses should be kept in mind to exclude non-immunologically mediated forms of food intolerance. The diagnosis of food allergy is first based on history, skin tests, IgE detection in serum and oral challenges to identify the causative antigen. Further diagnostic tools are urinary methylhistamine detection, endoscopy of the upper and lower gastrointestinal tract for exclusion of other or associated diseases and special immunostaining of effector cells in the intestine. During endoscopy, a segmental lavage of the gut may be performed to identify intestinal IgE antibodies at different sites of the intestine (intestinal RAST). Functional biopsy testing with allergens (mucosa oxygenation) has been shown to identify allergens by evoking significant rates of enhanced mediator release from viable endoscopic samples.

Key words: food allergy, gastrointestinally mediated allergy grade I to IV, allergy diagnostics, endoscopy

Unter den allergischen Erkrankungen sind die Nahrungsmittelallergien (NMA) ein sehr populäres, aber oft überschätztes Thema (23). Nicht jede Unverträglichkeitsreaktion auf ein Lebensmittel ist auch eine allergische Erkrankung auf dem Boden einer Immunreaktion.

Allergie versus Unverträglichkeit

Bei Unverträglichkeitsreaktionen nach Aufnahme von Lebensmitteln ist zunächst zwischen toxischen und nicht-toxischen Reaktionen zu differenzieren. Die toxischen Reaktionen sind dosisabhängig und durch Verunreinigungen hervorgerufenen (zum Beispiel Staphylokokken, Bacteroides, Fischvergiftung).

Bei den nichttoxischen Unverträglichkeitsreaktionen gibt es zwei Hauptmechanismen (*Grafik 1*). Die durch das Immunsystem spezifisch vermittelten

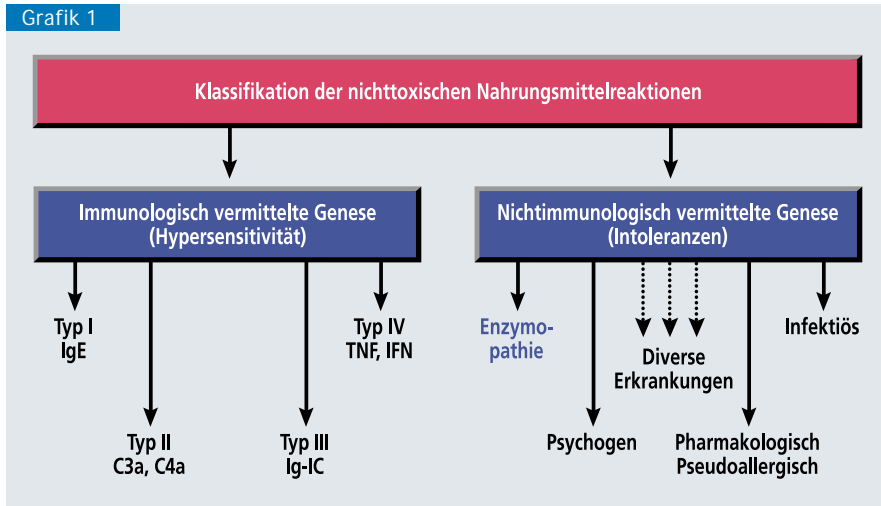
Krankheitsbilder gelten als die eigentlichen Allergien (Hypersensitivitätsreaktionen), die sich vorwiegend bei nutritiven Antigenen als NMA (Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV) äußern (9, 23, 27). Hierbei spielt – der Klassifizierung nach Coombs und Gell folgend – in mehr als 85 Prozent der Fälle die Sofort-Typ-Allergie (Typ I) – die Hauptrolle, gefolgt von Immunkomplex-vermittelten Reaktionen (Typ III). Selten kommen auch Typ-IV-Allergien vor, bei denen antigenspezifische T-Zellen und Monozyten verstärkt γ -Interferon oder TNF- α als Reaktion auf ein Lebensmittelantigen sezernieren (9, 10, 24). Häufig laufen mehrere Reaktionstypen neben- oder nacheinander ab.

¹ Funktionelle Gewebediagnostik, Medizinische Klinik I (Direktor: Prof. Dr. med. Eckhart Georg Hahn) der Universität Erlangen-Nürnberg

² Funktionelle Gewebediagnostik, Medizinische Klinik III (Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Kalden) der Universität Erlangen-Nürnberg

Viele weitere nichttoxische Unverträglichkeiten entstehen ohne eine Beteiligung des Immunsystems, sind also keine Allergien. Dies sind die nichtimmunologisch vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Pseudoimmunopathien, zum Beispiel Pseudoallergien nach aktiver Mediatorfreisetzung ohne Auslösung durch das Immunsystem, oder Intoleranzen auf dem Boden eines genuinen oder induzierten Enzymmangels, der zur Anhäufung pharmakologisch aktiver Substanzen führt (zum Beispiel Histaminose, Laktasemangel). Hierzu gehören auch pseudoallergische Phänomene durch Salizylate oder andere Pharmaka sowie die Effekte bestimmter biogener Amine (Serotonin, Tyramin) und vieler anderer Stoffe (12, 23, 24). Darüber hinaus finden sich viele eigenständige Krankheitsbilder wie zum Beispiel die Fettunverträglichkeit bei Gallensteinträgern oder chronischer Pankreatitis, aber auch Infektionen sowie psychogene (somatoforme) Störungen, die Un-

Grafik 1



Klassifikation Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Neben toxischen Reaktionen werden nichttoxische Reaktionen auf Lebensmittel registriert und letztere entsprechend immunologischen oder nichtimmunologischen Mechanismen unterschieden.

verträglichkeitsreaktionen bewirken (28). Wesentlich ist, dass diese nichtimmunologisch vermittelten Prozesse häufiger sind als die immunologisch vermittelten Allergien und daher stets bei symptomatischen Patienten differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind.

Häufigkeit der Nahrungsmittelallergien

Ohne standardisierte Provokationstestung geben circa 20 bis 45 Prozent der Bevölkerung eine NMA an (24). Unter strengen Maßstäben (zum Beispiel standardisierte, einfach- oder doppelblinde Provokation) sind nur circa zwei bis fünf Prozent Nahrungsmittelallergiker. Im (Klein-)Kindesalter sind NMA häufiger (circa fünf bis zehn Prozent) (23, 24, 30, 32). Im Laufe des Reifungsprozesses von Darm, Verdauung und Immunsystem verlieren später mehr als 20 bis 50 Prozent der Kinder im weiteren Leben die NMA (24). Während NMA im Kindesalter bevorzugt bei Atopikern (das heißt genetisch determinierter verstärkter IgE-Bildung) auftreten, finden sie sich bei Jugendlichen und Erwachsenen auch ohne erkennbares Atopikerrisiko (24). Dieser zweite Gipfel von NMA in der zweiten bis vierten Lebensdekade (ohne vorausgehende Allergien als Kind) scheint

Ausdruck einer lokalen Sensibilisierung am Mukosa-assoziiertem lymphatischen Gewebe (MALT) des Gastrointestinaltraktes (GIT) zu sein. Während die Pathogenese der NMA beim Kleinkind und Atopiker stärker durch genetische Faktoren geprägt wird, drücken die später erworbenen Allergien die Bedeutung der exogenen Umwelteinflüsse aus (11, 23, 24). Dass manche Personen auf ihre Lieblingsspeisen hin eine Allergie entwickeln, ist gut mit einer verstärkten Antigenaufnahme (Exposition, aufgezwungene Sensibilisierung) erklärbar.

Genetik und Umwelt haben im Einzelfall unterschiedliches Gewicht, beide zusammen bestimmen aber das Allergierisiko (24). NMA sind daher bei Personen, die konstitutionell verstärkt IgE bilden, gehäuft anzutreffen. Klinisch äußert sich dies zum Beispiel in der Koinzidenz der Neurodermitis mit der allergischen Proktokolitis, der allergischen Rhinokonjunktivitis mit kreuzreaktiven NMA (Pollinosis) und auch bei bestimmten Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Diese Assoziation mit der Atopie zeigt sich bei NMA in circa 60 Prozent der Fälle, während in circa 40 Prozent keine Kopplung an den Begriff der Atopie vorliegt, das heißt auch bei Personen, die nicht konstitutionell übermäßig IgE produzieren, kann sich trotzdem eine NMA entwickeln (24, 31).

Nahrungsmittelallergene

Obwohl grundsätzlich fast alle Lebensmittel eine NMA auslösen können, spielen klinisch nur wenige Allergene eine Rolle (9, 23, 30). Sensibilisierende Allergene sind häufig aufgenommene Substanzen, sodass die jeweilige Ernährung die Prävalenz einer NMA beeinflusst. Allergene sind in der überwiegenden Mehrzahl wasserlösliche (Glyko)-Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 10 bis 70 kd, oft stabil gegenüber Hitze und anderen Verdauungsprozessen (*Textkasten*). Selten können aber auch kleinere so genannte Lipidtransferproteine als Allergene wirken, die zum Beispiel beim Mais als Hauptallergen identifiziert wurden. Vielfach sind Proteinstruktur, Sequenz und IgE-beziehungsweise T-Zellrezeptor-bindende Epitope bekannt (23, 24). Durch die zunehmende Identifizierung und Charakterisierung der Allergenstrukturen (zum Beispiel Profilin als verbreitetes Pflanzen-Panallergen) konnten nicht nur klinische und serologische Kreuzreaktionen erklärt werden, sondern auch rekombinante Allergene hergestellt werden.

Manifestationsvariablen, pathophysiologische Kompartimente und Klinik

Das klinische Problem bei NMA besteht, erstens, in verschiedenen exogenen und endogenen nicht immer exakt fassbaren Manifestationsvariablen. So ist es manchmal schwierig festzulegen, welcher Allergietyp nach Coombs und Gell vorliegt und in welchem Kompartiment die Degranulation allergischer Effektorzellen erfolgt. Weitere Variablen sind der unterschiedliche Grad der Sensibilisierung, die Art des beteiligten Effektorzelltypus, die genetische Ausstattung zur Immunantwort (zum Beispiel IL-4-Polymorphismen), die Effektivität des Histaminabbaus und der Verdauung sowie die Modulation der Allergie durch neurovegetative Einflüsse (9, 17, 18, 24). Der für die Praxis so wichtige Nachweis von Mastzellen und Eosinophilen am GIT gestaltet sich in der Routine zudem problematisch (9).

Die zweite große Schwierigkeit besteht pathophysiologisch in der unterschiedlichen Ausbreitung der NMA in verschiedene Kompartimente. Dieser intra- und interindividuell variable Ausbreitungsgrad erklärt, weshalb Personen mit Hauterscheinungen zum Dermatologen, mit Sinusitis oder Otitis media zum Hals-Nasen-Ohrenarzt, mit Gastritis oder Colitis zum Gastroenterologen und Personen mit Rhinokonjunktivitis oder stattgehabter Anaphylaxie zum Allergologen kommen. Denn neben der Längsausdehnung des immunologischen Prozesses entlang des GIT ist auch die Tiefenausdehnung zu berücksichtigen (Grafik 2). Bei NMA findet sich oft ein zunächst nur auf die Mukosa/Submukosa des GIT beschränkter Krankheitsprozess, der manchmal inapparent verläuft, oft vom Patienten oder Arzt nicht wahrgenommen beziehungsweise fehlgedeutet wird (9, 12, 28). Während beim Atopiker zum Zeitpunkt der Diagnose häufig schon verschiedene Organe allergenspezifische Antikörper und spezifisch sensibilisierte Effektorzellen besitzen (11, 24), kann sich einerseits im Jugend- und Erwachsenenalter durch die dabei entstehende Schrankenstörung am GIT und durch eine Vielzahl an Mediatoren der Sensibilisierungsprozess und die Allergie über das intestinale Kompartiment hinaus auch auf andere Organe ausdehnen. Andererseits zeigen NMA manchmal nur das Phänomen der solitären, ektopen/peripheren Allergie, wenn oral aufgenommene Allergene ausschließlich außerhalb des Darmes klinisch sichtbare Symptome erzeugen.

Mit zunehmender Allergieausprägung (zum Beispiel Sensibilisierungsgrad) finden sich IgE-Antikörper oder andere antigenspezifische Immunphänomene nicht nur lokal am GIT, sondern auch an extraintestinalen Kompartimenten. Hierzu gehört das vasculäre System, wo Basophile und Thrombozyten als Hauptakteure der allergischen Reaktion gelten. Dann kann bereits mit positiven Serum-RAST-Tests gerechnet werden. Ist der Sensibilisierungsgrad so stark, dass nahrungsmittelspezifische Immunphänomene auch an peripheren

Textkasten 1

Charakteristika häufiger Nahrungsmittelallergene

Allgemeine Allergeneigenschaften

- (Glyko)-Proteine 10–70 kd, selten Lipidtransferproteine 9 kd
- Hitzelabile Allergene: Zerstörbar durch Hitze und andere denaturierende Verfahren (z. B. Apfel)
- Hitzestabile Allergene: Resistent gegenüber Hitze, Magensäure und Verdauungsenzymen (z. B. Ei)

Spezielle Allergenbeispiele

Erdnuss:	Vicillin, Conglutin, Glycinin
Fisch/Schalentiere:	Parvalbumin/Tropomyosin
Hühnerei:	Ovomucoid, Ovalbumin, Ovotransferrin
Kuhmilch:	alpha-Lactalbumin, Beta-Lactoglobulin, Kasein
Gerste, Reis, Weizen:	alpha-Amylaseinhibitor

Häufige Allergene bei Kindern

Ei, Nüsse, Milch, Soja, Senf, Fisch, Mehle, Obst

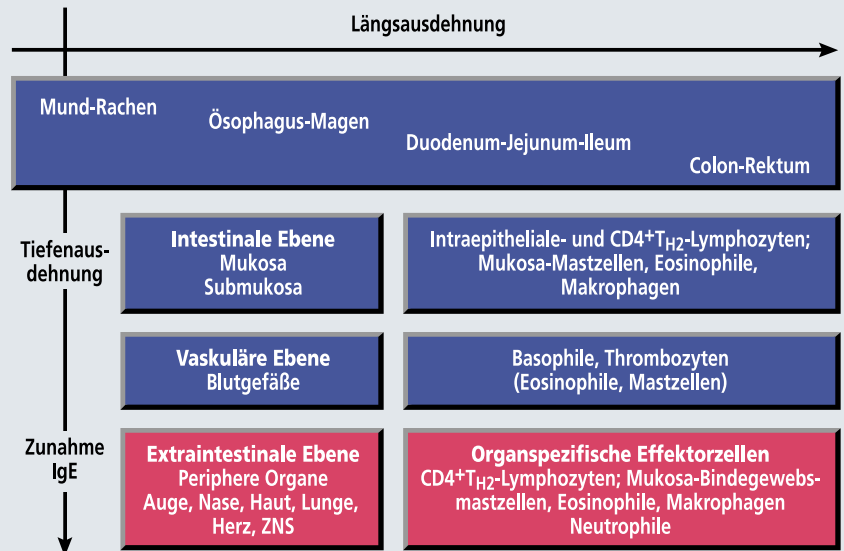
Häufige Allergene bei Erwachsenen

Soja, Mehle, Nüsse, Gewürze, Gemüse, Obst, Ei, Fisch, Fleisch, Milch

Organen ortsständig geworden sind, dann treten verschiedenste Symptome wie Urtikaria, Asthma bronchiale, Hypotonie, Migräne oder Herzrhythmusstörungen auf, und es werden Scratch-, Prick-, Epikutan- und gegebenenfalls Intrakutantests beziehungsweise Serum-RAST-Tests positiv, als Zeichen einer antigenspezifischen Sensibilisierung an der Haut, im Blut und gegebenenfalls auch an anderen Organen (19, 23, 24, 30).

Die Schwierigkeiten bei der Diagnostik von NMA ergeben sich bei Beschränkung des Immunprozesses vorwiegend nur auf die Mukosa/Submukosa des GIT (intestinales Kompartiment) (1, 2, 9, 15, 30). Bei lokaler Mediatorenfreisetzung werden viele gastroenterologische Symptome vom Blähbauch bis hin zu blutigen Kolitiden, bei quantitativ starker Mediatorenproduktion oder reduziertem Mediatorenabbau auch extraintestinale

Grafik 2



Pathophysiologisch bedeutsame Kompartimente bei Nahrungsmittelallergien entsprechend der Längs- und Tiefenausdehnung des allergischen Krankheitsprozesses.

Fernwirkungen des Histamins an peripheren Organen induziert, was differenzialdiagnostisch schwer von extraintestinalen antigenspezifischen allergischen Organreaktionen abzutrennen ist.

Klassifikation der verschiedenen Nahrungsmittelallergieformen

Nachdem bei fast allen Manifestationen von NMA immunologische Veränderungen am GIT feststellbar sind (9, 14, 24, 27, 29, 31) und der Begriff der NMA verschiedenste Organreaktionen beinhaltet, ohne zu erklären, welche Manifestationen und Ausbreitungsstadien vorliegen, wurden diese verschiedenen Formen der NMA bereits seit 1995 am Erlanger Patientenkollektiv anhand der unterschiedlichen Ausbreitungsgrade klassifiziert (Tabelle). Da das Allergen oral aufgenommen wird, schlägt die Erlanger Klassifikation den Begriff der „gastrointestinal vermittelten Allergien“ vor, der den wenig präzisen Ausdruck der NMA ersetzen soll. Durch Angabe des Ausbreitungsgrades kann genau definiert werden, ob und wieviele intestinale und/oder extraintestinale Organe beteiligt sind. Anhand des Begriffes

„gastrointestinal vermittelte Allergie Grad I bis IV“, was nicht gleichzusetzen ist mit der lokalen gastrointestinalen Allergie (Tabelle), erfolgt sogar eine semiquantitative Definition der Ausbreitungsstadien einer NMA. Dies hilft nicht nur bei der Anwendung medikamentöser Therapieprinzipien (lokale Mastzellstabilisatoren – systemisch wirksame Antihistaminika – Corticosteroide), sondern auch bei der Prognoseabschätzung und Vereinheitlichung der verschiedensten Kollektive bei Patienten mit NMA (19, 25).

Diagnostik

Die Routinediagnostik für intestinale und extraintestinale Manifestationen von NMA (Textkasten 2) beginnt mit dem Ernährungstagebuch, der Anamnese, der Durchführung von Hauttests mit verschiedenen Lebensmittelextrakten, Umweltantigenen, Schimmelpilzen und Gewürzen, der Bestimmung des Gesamt-IgE und der allergenspezifischen IgE-Antikörper im Serum (zum Beispiel RAST), um Hinweise für eine Sensibilisierung zu finden (5, 7, 8, 16, 19, 23, 24). Bei klinisch eindeutigen postprandialen Reaktionen, die in Übereinstimmung mit Haut- und RAST-Tests stehen, kann

damit die Allergie oft schon exakt definiert und erkannt werden. Bei typischer Symptomatik (intestinale und extraintestinale Symptome unmittelbar nach Allergenaufnahme) und mono- bis oligoklonaler Sensibilisierung hat die orale Provokation oft nur akademischen Wert, gilt aber nach wie vor als Goldstandard für den sicheren Nachweis einer NMA. Da die orale Provokation jedoch zeitaufwendig ist, nur an wenigen Zentren konsequent durchgeführt wird und nicht zuletzt auch den Patienten gefährden kann, wird bei typischer Symptomatik und eindeutigen Sensibilisierungszeichen zunächst eine Antigenkarenz durchgeführt (24). Ist diese erfolgreich, kann auf die orale Provokation als Bestätigung verzichtet werden.

Wenn die Eliminationsdiät nicht sofort erfolgreich ist, die Symptomatik des Patienten nicht typisch ist, oligo- bis polyvalente oder widersprüchliche Sensibilisierungszeichen oder sogar chronische Erkrankungen (zum Beispiel atopische Dermatitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa) vorliegen, ist eine standardisierte orale Provokation angezeigt (5, 7, 8, 16, 24, 28, 32). Sind bei diesen vier Konstellationen die erwähnten obigen diagnostischen Routineparameter nicht ergiebig, müssen weitere Kriterien herangezogen werden, da bei Erwachsenen mit vielseitigen gastroenterologischen, aber auch systemischen Symptomen oft Haut- und RAST-Tests nicht ausreichend zuverlässig sind, sondern nur Hinweischarakter haben (1, 2, 5, 7, 9, 15, 19).

Als weiterführende Diagnostik empfiehlt sich auf Screeningbasis zunächst die Bestimmung des Methylhistamins im Urin (Textkasten 2), um zu klären, ob die geklagten Beschwerden tatsächlich auf eine verstärkte Mediatorenproduktion zurückzuführen sind. Da der GIT aufgrund seiner Schleimhautoberfläche eine große Menge an Mastzellen und Histamin enthält, ist das bei NMA im Magen-Darm-Trakt gebildete und weitgehend über die Leber zum Methylhistamin abgebaute Histamin sehr gut diagnostisch erfassbar (Grafik 3). Nahrungsmittelallergiker zeigen unter einer Beschwerden verursachenden Vollkost signifikant höhere Methylhistaminspiegel im Urin als

Tabelle		
Klassifikation von Nahrungsmittelallergien (Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV)		
Ausbreitungsgrad	Gefährdungsgrad	Häufigkeit (Prozent)
Isolierte Organmanifestation Grad I		
Grad I A: Lokale gastrointestinale Manifestation am Gastrointestinaltrakt oder an bestimmten Abschnitten	-	35
Grad I B: Lokale extraintestinale Manifestation ohne Mitreaktion des Gastrointestinaltraktes (Auge, Bronchialsystem, Haut, Herz etc.)	+	5
Mehrere Organmanifestationen Grad II-IV		
Grad II: Gastrointestinale Allergie und Manifestation an nur einem extraintestinalen Organ	++	40
Grad III: Gastrointestinale Allergie und Manifestation an mehr als einem extraintestinalen Organ	++	20
Grad IV: Gastrointestinale und mehrere extraintestinale Organmanifestationen mit Kreislaufreaktion und/oder anaphylaktischen Symptomen	+++	<1
- keine bzw. + leichte, ++ mittlere oder +++ schwere Gefährdung durch starke allergische Reaktion (Anaphylaxie)		

Kontrollpersonen (20). Umgekehrt gehen bei NMA unter einer allergenarmen Eliminationsdiät, zum Beispiel einer hypoallergenen Kartoffel-Reisdiät, die Mediatorproduktion und oft auch die Symptome zurück, was ebenso als Diagnostikkriterium genutzt wird. Obwohl dieser Funktionstest zur Methylhistaminproduktion nicht spezifisch für NMA ist, kann er sehr gut zur Objektivierung einer manifesten NMA herangezogen werden (19, 20, 26).

Bei weiterhin unklaren Beschwerden und erhöhter Methylhistaminausscheidung sind entsprechend dem diagnostischen Stufenprozess eine Endoskopie des oberen und unteren GIT mit histologischer Beurteilung, eine spezielle gastroenterologische Allergiediagnostik sowie weitere differenzialdiagnostische Überlegungen erforderlich, da bei erhöhter Methylhistaminausscheidung auch entzündliche, hämatolymphatische oder endokrinologische Erkrankungen in Betracht kommen (19, 26).

Die Immunhistochemie weist nach, ob und wo intestinale Eosinophile oder Mastzellen verstärkt anzutreffen sind. Intestinale IgE-Antikörper werden mit der endoskopisch gesteuerten segmentalen Darmlavage nachgewiesen, die im Gegensatz zum fäkalen IgE weniger stark durch einen proteolytischen IgE-Abbau eingeschränkt ist (2, 25). Die endoskopische Lavage kann im Magen und Duodenum, besonders effektiv auch im terminalen Ileum, Coecum und rektosigmoidalen Übergang mit 50 bis 100 ml Kochsalzlösung durchgeführt werden. Nach einer Minute Inkubationszeit wird die verbleibende Flüssigkeit aus dem entsprechenden Darmareal aufgesaugt. In Verbindung mit einer raschen Proteasenhemmung (Aprotinin, EDTA) liefert die Lavage die aktuell im Darm vorliegenden Konzentrationen der IgE-Antikörper und verschiedener Mediatoren wie zum Beispiel des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) (20, 25). Die Lavageflüssigkeit wird eingefroren zur Bestimmung des intestinalen Gesamt-IgE und des allergenspezifischen IgE verschickt (intestinaler RAST, Unicap-Methode, Pharmacia). Personen mit gastrointestinal vermittelten Allergien Grad I

Textkasten 2

Stufendiagnostik zum Nachweis von Nahrungsmittelallergien (Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV)

Allgemeine Labor- und Standarddiagnostik

- Differenzialblutbild, Elektrolyte, Glucose, Kreatinin, GOT, GPT, aP, gGT, Bilirubin, Amylase, Lipase, Eisen
- TSH, Vitamin B12, Folsäure
- BKS, CRP, Eiweißelektrophorese, Stuhlkulturen
- IgG, IgA, IgM, IgE

Allergologische Basisdiagnostik

- Anamnese, Ernährungstagebuch
- Hauttests (Scratch-, Prick-, ggf. Epikutan- und Intrakutantests)
- Gesamt-IgE und antigenspezifisches IgE (RAST); sehr selten -IgG, -IgA
- Orale Provokation (ggf. inklusive Histamin, Salicylate etc.)
- Selten erforderlich: C3-, C4-Komplementfaktoren, C1-Inaktivator (Gesamtmenge und funktionell), Immunkomplexe, ANA

Screening zur Allergie – Mediatorenproduktion

- Methylhistamin im Urin und ECP im Serum (Funktionstest 2 Tage Vollkost, 2 Tage Kartoffel-Reis-Diät)

Endoskopie und Histologie des oberen und unteren Intestinaltraktes

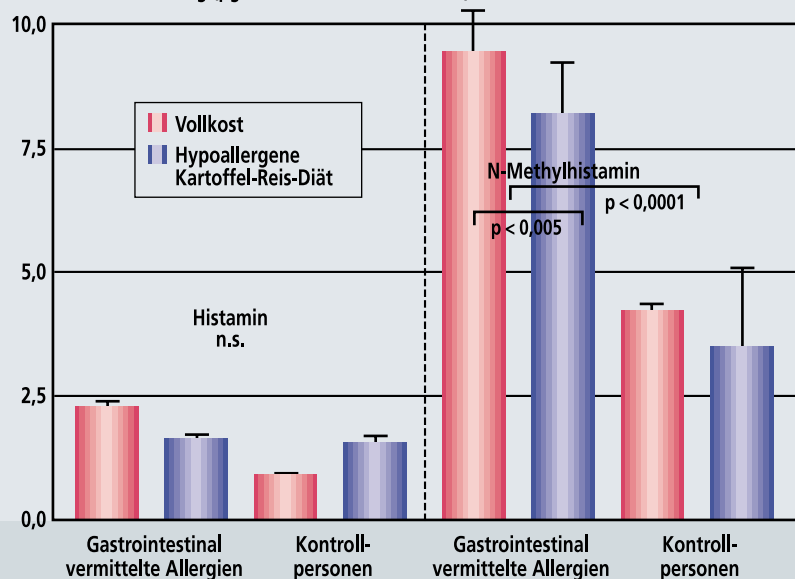
- Ausschluss anderer Erkrankungen
- Spezielle Immunhistochemie zur Suche und Darstellung eosinophiler Granulozyten und Mastzellen

Spezielle gastroenterologische Allergiediagnostik im Rahmen der Endoskopie

- Endoskopisch gesteuerte segmentale Lavage: intestinales Gesamt-IgE, antigenspezifisches IgE (intestinaler RAST), selten antigenspezifisches IgA oder -IgG
- Mediatoren- und Enzymbestimmung aus Gewebebiopsien: ECP, Histamin, Tryptase etc.; Aktivität Diaminoxidase, Histamin-N-Methyltransferase, biologische Gesamthistaminabbaukapazität
- Orale oder endoskopische Provokation mit Mediatorenmessung (Blut, Urin) bzw. direkter endoskopischer Beurteilung
- Direkte Austestung lebender Gewebebiopsien (Mediatorenrelease) bei Mukosaoxygenation

Grafik 3

Mediatorausscheidung ($\mu\text{g}/\text{mmol Kreatinin} \times \text{m}^2 \text{KOF}$) Mittelwert \pm SEM



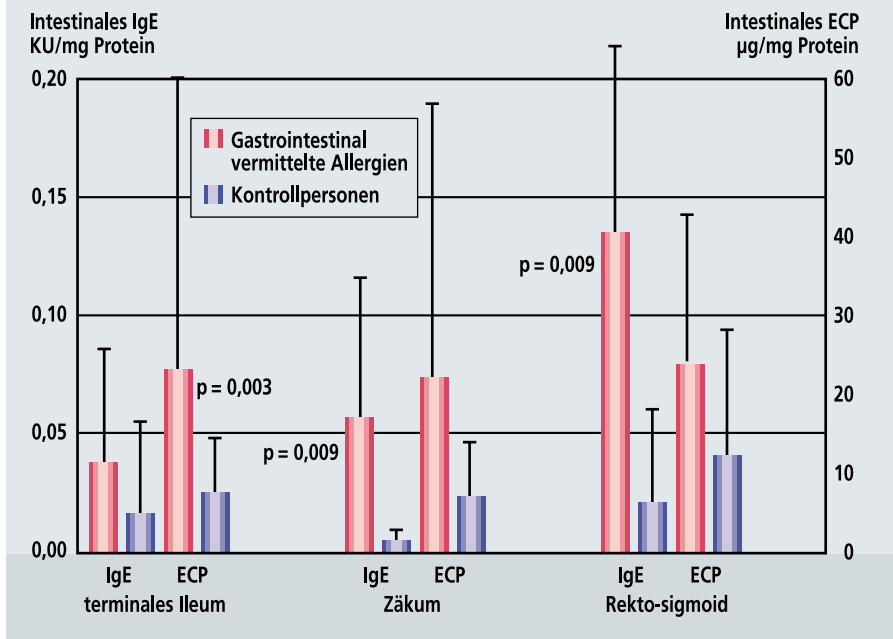
Funktionstest zur Mediatorproduktion beziehungsweise zum Screening von gastrointestinal vermittelten Allergien durch Bestimmung des Methylhistamin im Urin unter Vollkost und Kartoffel-Reis-Diät. SEM, mittlere Standardabweichung; KOF, Körperoberfläche

bis IV zeigen ein deutlich verändertes intestinales IgE-Verteilungsmuster mit einer größeren Häufigkeit und höheren Konzentrationen von intestinalem IgE in den entsprechenden Darmabschnitten (6, 13, 20, 25). Die Kombination von IgE und ECP aus der endoskopischen Lavage hat sich als guter Vorhersageparameter für das Vorliegen einer NMA gezeigt (Sensitivität 91 Prozent, Spezifität 80 Prozent) (25).

Provokationstestungen

Mit den aus Anamnese, Hauttests, Serum-RAST und intestinalem RAST erhaltenen Hinweisen bezüglich der möglicherweise auslösenden Allergene wird schließlich ein potenzielles Allergenspektrum (meist 5 bis 15 Grundnahrungsmittel) zusammengestellt, die dann im Provokationstest auf ihre klinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Hierzu kann man entweder den Patienten (in vivo) einer oralen Provokation unterziehen, was mitunter sehr zeitaufwendig ist oder es erfolgt eine Austestung der endoskopisch entnommenen Biopsien (Mukosaoxygenation), um die auslösenden Allergene ex vivo anhand ihrer Mediatorfreisetzungsrates zu identifizieren (17, 20, 23, 24, 25, 30). Die doppelblinde, placebokontrollierte Provokationstestung erfolgt entweder mit kommerziell erhältlichen Testkapseln, als maskierte Beimengung zu hypoallergenen Lebensmitteln oder über eine nasogastrische Sonde mit frisch zubereiteten Lebensmitteln (23, 25, 28). Pro Tag kann nur ein Allergen getestet werden, und die moderne Allergiediagnostik benötigt zur exakten Auswertung der Provokationstestung neben der klinisch-ärztlichen Beurteilung standardisierte Symptomscores (21, zum Beispiel abrufbar über Internet), das Patiententagebuch und eine objektive Labor- und Mediatorenbestimmung in Blut, Urin oder Stuhl (14, 20, 26). In ausgesuchten Fällen sind vor, während und nach der Provokation entsprechende Immunparameter zu bestimmen als Beleg für die Existenz eines durch das Lebensmittelantigen spezifisch vermittelten Komplementverbrauchs (C3-, C4-Komplement), einer

Grafik 4



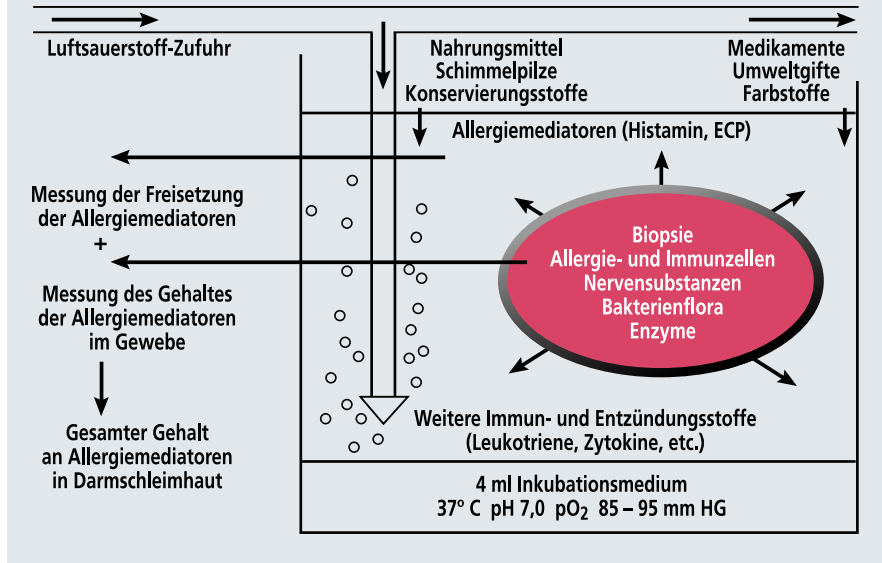
Moderne intestinale Immunparameter zur Diagnostik von Nahrungsmittelallergien am Gastrointestinaltrakt. KU, Kilounit; ECP, eosinophiles Kationenprotein

Immunkomplexreaktion (C1q-Immunkomplexe, Induktion von IgG-, IgA- oder IgM-Immunkomplexen) oder einer zellulär vermittelten Allergie (zum Beispiel TNF-Produktion) (9, 10, 15).

Um den Weg der oralen Provokation zu umgehen, wurde die Möglichkeit der direkten Austestung menschlicher Darmbiopsien erforscht. Seit 1989 können vitale Darmbiopsien – ähnlich dem Prinzip des Histamin-Release-Tests aus dem Vollblut – direkt mit Allergenen konfrontiert werden (3, 22). Dieses mittlerweile für die Routine ausgereifte und kommerziell erhältliche Verfahren (Mukosaoxygenation) erlaubt eine funktionelle Testung lebender Biopsien durch Exposition gegenüber Lebensmittelantigenen und stellt nicht nur für NMA eine wertvolle Bereicherung der gastroenterologisch-endoskopischen Diagnostik dar, sondern auch für verschiedene andere Krankheitsgruppen (zum Beispiel chronisch entzündliche Darmkrankungen, Mastozytose, eosinophile Gastroenteritis, Colon irritabile). Anhand der Sekretion verschiedener, zum Teil Effektorzell-spezifischer Mediatoren kann somit an der intakten Darmschleimhaut die allergische Reaktion quantifiziert und die Rate an

freigesetzten Allergiestoffen im Kulturüberstand gemessen werden (3, 17, 20, 22). Als Testkriterium gilt, dass eine signifikante Mediatorfreisetzung dann vorliegt, wenn auf die Zugabe eines Antigens mehr als das Doppelte der Spontanfreisetzung sezerniert wird. Das heißt ein Lebensmittel, das eine doppelt so hohe Mediatorsekretion (zum Beispiel Histamin, ECP) wie die Spontanfreisetzung induziert, gilt als signifikant positiv und sollte vom Patienten konsequent gemieden werden. Antigene, die unterhalb dieses Signifikanzkriteriums bleiben, werden in der Regel vom Patienten toleriert (17, 20). Dieses Kriterium hat sich aufgrund zehnjähriger Erfahrungen im Umgang mit der Mukosaoxygenation, aber auch mit der doppelblinden oralen Provokation als klinisch sehr geeignet erwiesen. Es wird daher heute als entscheidendes Diagnostikkriterium herangezogen, denn die Ergebnisse der Austestung der Biopsien wurden direkt mit dem Ausgang doppelblind durchgeführter Provokationstestungen beim Patienten verglichen (17). Dabei kann die direkte Überprüfung der allergeninduzierten Mediatorfreisetzung an der Biopsie eine Sensitivität/Spezifität von 74 Prozent

Grafik 5



Prinzip der Mukosa-oxygenation zur Kultivierung von humanen gastrointestinalen Biopsien zur Allergiediagnostik

beziehungsweise 75 Prozent beim Histamin erreichen, bei der Mastzelltryptase von 74 Prozent beziehungsweise 90 Prozent und dem ECP von 74 Prozent und 100 Prozent (17, 20).

Diese gute diagnostische Aussagefähigkeit bei gastrointestinaler Allergiemanifestation erreichen die Ergebnisse von Hauttests oder der IgE-Antikörperbestimmungen im Blut nicht (1, 2, 6, 9, 27, 15). Deren Sensitivität und Spezifität schwankt zudem sehr stark je nach untersuchtem Patientenkollektiv. Bei gastrointestinaler Allergiemanifestation können mit der Mukosa-oxygenation circa drei Viertel aller Allergene direkt an der endoskopischen Biopsie identifiziert werden, ohne dass der Patient einer Provokation unterzogen werden muss. Eine über 75 Prozent hinausgehende Sensitivität wurde bis jetzt nicht erreicht (20). Dies liegt zum Teil daran, dass nicht alle Darmabschnitte biopsiert werden können, gleichermaßen viel spezifisches IgE enthalten ist, und dass ein Teil der Patienten (circa 5 bis 25 Prozent) eben nicht zuerst klinisch manifest erkennbar am GIT, sondern an nachgeschalteten Organkompartimenten, reagiert. Eine Erweiterung dieser Gewebediagnostik ist durch den Eicosanoidnachweis im gleichen klinischen Ansatz zu erwarten. Hier

tritt vor allem bei entzündlichen Prozessen eine Veränderung des Profils der Eicosanoidsekretion ein, was durch die Bestimmung von Leukotrienen und Prostaglandinen objektiviert wird (4). Während der Cellular Antigen Stimulation Test (CAST) im Blutsystem das entsprechende Pendant zur Ex-vivo-Eicosanoidbestimmung im Darmgewebe darstellt, wird sich in Zukunft durch die Bestimmung differenzierter Mediatorkinetiken, zellspezifischer Aktivierungsmarker und Sekretionscharakteristika eine noch stärkere Trennung von Allergie, Pseudoallergie, chronischer Entzündung, Histaminose und Intoleranz ergeben.

Manuskript eingereicht: 8. 6. 2001, revidierte Fassung angenommen: 29. 10. 2001

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2002; 99: A 780-786 [Heft 12]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Martin Raithel
Funktionelle Gewebediagnostik,
Gastroenterologie
Medizinischen Klinik I mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
E-Mail: martin.raithel@med1.imed.uni-erlangen.de

Referiert

Welche Rolle spielt GAS bei der Refluxkrankheit?

Der untere Ösophagussphinkter wirkt wie ein Rückschlagventil; er soll verhindern, dass Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfließt. Dabei ist die Azidität des Refluats für Symptome ausschlaggebend, wie Messungen der Impedanz ergeben haben.

Die belgischen Autoren führten bei 30 Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit und bei 28 Kontrollen simultan pH-Metrie und Impedanzmessungen durch. Es zeigte sich, dass die Zahl der Refluxepisoden identisch in beiden Kollektiven war, dass jedoch bei symptomatischen Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit häufiger Säure in der Speiseröhre nachweisbar ist.

In einer zweiten Studie untersuchten amerikanische Autoren den Einfluss des Protonenpumpenblockers (PPI) Omeprazol auf pH-Metrie und Impedanz. Unter der PPI-Therapie wurde der postprandiale Reflux säurefrei, während die Zahl der Refluxepisoden sich nicht änderte. Der Säurereflux nahm dabei von 45 Prozent auf 3 Prozent ab, die Zahl der nichtsauren Refluxepisoden stieg von 55 Prozent auf 97 Prozent. **w**

Sifrim D, Holloway R, Silny J et al.: Acid, nonacid and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598.

Dr. D. Sifrim, Faculty of Medicine, K.U. Leuven, Laboratory G-1 Physiopathology, O & N Gasthuisberg, 7th floor, Herestraat 49, 3000 Leuven/Belgien.

Vela M F, Camacho-Lobato, Srinivasan R et al.: Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of Omeprazol. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-1606.

Dr. D. O. Castell, Graduate Hospital, Suite 501 Pepper Pavilion, 1800 Lombard Street, Philadelphia, Pennsylvania 19146/USA.