

Zur Diagnostik bei Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis und „Leaky Gut“ intestinalen Permeabilitätsstörungen

C. Muss und B. Schütz

EINFÜHRUNG

Allergische Reaktionen gehören zu den häufigsten Symptomen der immunologischen Dysbalance. Etwa ein Drittel der Bevölkerung leidet unter der Volkskrankheit Allergie. Ca. 30 Millionen Bundesbürger sind allergisch sensibilisiert, 12 Millionen leiden unter Heuschnupfen und ca. 4 Millionen Patienten sind an Asthma bronchiale erkrankt. Der Prozentsatz der Patienten mit Nahrungsmittelallergien wird in der Literatur mit z.T. über 10% in der Bevölkerung angegeben (Kajosaari 1982, Fuglsang et al 1993, Niestijl Jansen et al.1994).

PATHOGENESE INTESTINALE ALLERGIE

Die Bedeutung der intestinalen Allergie für den allgemeinen Sensibilisierungsprozess des Allergikers wird häufig unterschätzt. Gemeinsame Epitope zwischen Nahrungsmitteln und exogenen Allergenen können für das Auftreten von Kreuzallergien sorgen. Dadurch wird bei Patienten mit exogener Allergenisierung gegenüber bestimmten Pollen auch nicht selten eine gewisse Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln beobachtet (orales Allergiesyndrom). So weisen z.B. Birkenpollenallergiker zwischen 50-70% auch Nahrungsmittelunverträglichkeiten auf (Eriksson et al 1982). Es scheint daher möglich, dass intestinale Allergien auch als Wegbereiter einer Pollinosis fungieren (Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie) bzw. der Sensibilisierung mit exogenen Allergenen Vorschub leisten können (Saval et al 1993). Aufgrund der bestehenden Kreuzreaktionen können insbesondere während der Pollenflugzeit additive Belastungen auftreten (Bruckbauer et al 1999).

**Tabelle: Kreuzallergien zwischen exogenen Allergenen und Nahrungsmitteln
(Nach Dr. Schütz)**

Pollen- und Gräser-Allergien	Mögliche kreuzallergene Reaktion mit Nahrungsmittelallergenen
<i>Birke</i>	Grüner Apfel, Birne, Kirsche, Pflaume, Haselnuss, Walnuss, Karotte, Sellerie, Tomate, Gewürze)

Dr.Dr.med. C.Muss Dr. med. B. Schütz 2007

Diagnose und Therapie von Erkrankungen des allergischen Formenkreises

<i>Eiche</i>	Apfel, Anis, Haselnuß, Walnuß, Karotte, Sellerie, Kernobst, Nüsse
<i>Erle</i>	Apfel, Anis, Haselnuß, Walnuß, Karotte, Sellerie, Kernobst, Nüsse
<i>Gräser</i>	Erdnuß, Soja, Tomate, Sellerie, Kernobst
<i>Roggen</i>	Getreide, Hülsenfrüchte, Soja, Bohne, Banane, Melone
<i>Weizen</i>	Hülsenfrüchte, Soja, Banane, Melone

DIAGNOSE ALLERGIE

Gegenüber den klassischen Allergien müssen Idiosynkrasien unterschieden werden, die eine andere Pathogenese aufweisen. Letztere treten als qualitativ abnorme Empfindlichkeitsreaktionen auf und sie sind häufig die Folge von pseudoallergischen Reaktionen nach Verzehr von Lebensmittelzusatzstoffen (Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Geschmacksstoffe. Als Auslöser von Intoleranzen spielen weiterhin auch biogene Amine wie Histamin oder Tyramin in Käse und Fischfleisch eine Rolle.

Die Diagnose einer klassischen Lebensmittelallergie ist in der Praxis schwierig zu stellen, da sie selten einem Alles-oder Nichts-Gesetz unterliegt und akut, subakut oder chronisch verlaufen können. Aus diesem Grund liegt nicht selten ein langer Zeitraum zwischen Beschwerdebeginn und Diagnose. Die Probleme bei der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien beruhen auf der Vielfalt klinischer Reaktionsweisen und auf der Vielzahl möglicher Auslöser (Nahrungs- und Genußmittel, Bestandteile, Zusatzstoffe etc (Thiel 2001).

Die vielfältigen Pathomechanismen und die Inkonstanz und Variabilität der klinischen Symptomatologie von Nahrungsmittelallergien erschwert häufig die Diagnose. Symptomarme subklinische Verläufe bleiben daher manchmal für lange Zeit unerkannt. Der uncharakteristischen Symptomatologie steht eine breite Palette verschiedener gastrointestinaler Differentialdiagnosen gegenüber, so dass der Verdacht erst nach umfangreicher Ausschlußdiagnostik erhoben wird. Für die spezifische Reaktion sind der jeweilige Sensibilisierungsgrad und die unterschiedliche allergene Potenz sowie die Höhe der Allergenzufuhr verantwortlich. Auf die Symptomatik nehmen weiter Zubereitungsformen des allergenen Nahrungsmittels (roh, gekocht) und die mögliche Summation durch den gleichzeitigen Genuß mehrerer unterschwelliger Allergene Einfluß. Die Symptomatik der Nahrungsmittelallergien wird ferner durch individuelle konditionierende Faktoren, wie z.B. der Exposition mit Pollenallergenen oder unspezifischen Triggerfaktoren (Alkohol und Gewürze) bzw. durch hormonelle Schwankungen beeinflusst (Thiel 1988 und 2001).

Für die Diagnose einer intestinalen Allergie bedarf es grundsätzlich nicht eines einzelnen Kriteriums sondern einer Vielzahl objektivierbarer Kriterien. Die Diagnose von Nahrungsmittelallergien ist u.a. im Hauttest möglich. Dabei erschweren aber die Instabilität mancher Nahrungsmittelallergene und unspezifischen Hautreaktionsweisen bei

Atopikern die Diagnose im Hauttest (Aiuti und Paganelli 1983, Renz 2000, Wüthrich 1993). So weisen Neurodermitiker in bis zu 65% falsch positive Reaktionen auf getestete Nahrungsmittel auf (Bruckbauer et al 1999). Die serologische Antikörperbestimmung liefert gegenüber dem Hauttest als therapeutische Verlaufskontrolle bei Allergenkarenz quantifizierbare Untersuchungsergebnisse (Jäger und Wüthrich 1998). Allerdings liegt der prädiktive Wert eines positiven RAST auch nur unter 50%.

Beim Radio-Allergo-Sorbent-Test (**RAST**) werden spezifische Allergene an eine Matrix gekoppelt und mit dem Patientenserum inkubiert. Sind spezifische IGE-AK im Serum vorhanden, binden sie das Antigen und können mit einem Antiserum radioaktiv oder enzymatisch nachgewiesen werden. Der RAST ermöglicht den Nachweis spezifischer AK bei Sofort-Typ-Allergien. Hiermit können sowohl Allergien vom Soforttyp (IgE) als auch verzögerte bzw. maskierte IgG-vermittelte Allergien diagnostiziert werden (Martin 2002). Letztere können zeitversetzt innerhalb 8-72 h nach der Nahrungsaufnahme auftreten. Im **CAST** werden allergische Reaktionen indirekt über die Messung von Sulfidoleukotrienen erfasst. Als Therapiekontrolle eignen sich ferner neben diesen klassischen Parametern auch moderne Bestimmungsmethoden, wie das Histamin und das Eosinophile Cationic Protein (ECP). Histamin zählt zu den wichtigsten Mediatoren des Gastrointestinaltraks und des Immunsystems. Es entsteht durch enzymatische Decarboxylierung der Aminosäure Histidin. Histamin kommt in allen Zellen vor, besonders in den metachromatischen Granula der Mastzellen und der basophilen Granulozyten. Es besitzt eine zentrale Bedeutung für die Anaphylaxie.

Als Gewebshormon, das in den Granula der IGE-beladenen Mastzellen und basophilen Leukozyten gebildet wird, steuert Histamin multiple Reaktionswege der Allergie. So reagiert Histamin mit H1-Rezeptoren im Gewebe und fördert ebenfalls die Kapillar- und Schleimhautpermeabilität im Intestinum. Ausserdem trägt Histamin zur Ödematisierung der Schleimhaut und Reizung sensibler Nervenfasern bei. Die gesunde Dünndarmschleimhaut ist in der Lage, bis zu 60% des Nahrungshistamins zu binden, so dass nur etwa 40% resorbiert werden. Diese Bindungsfähigkeit der Darmschleimhaut ist allerdings starken Schwankungen unterlegen.

Tabelle: Untersuchungsparameter bei Allergien und entsprechende Untersuchungsmedien

RAST	Serum
CAST	Serum
Methylhistamin	Urin
Alpha-1-Antitrypsin	Stuhl

DIE BEDEUTUNG DER INTESTINALEN PERMEABILITÄT IM ALLERGIEGESCHEHEN

Die Grundlage einer allergischen Sensibilisierung gegenüber Lebensmitteln liegt häufig in einer vermehrten intestinalen Permeabilität, die zu vermehrtem Allergenkontakt im Rahmen des Leaky gut Syndroms beiträgt (Muss et al 2002). Aufgrund der daraus resultierenden vermehrten intestinalen Resorption von Nahrungsmittelbestandteilen kommt es zur Überforderung regulatorischer T-Zellen in der Darmschleimhaut (Roncarolo und Levings 2000, Groux 2001, Weiner 2001). Dieser Zustand kann zu Induktion der Sensibilisierungskaskade beitragen und schließlich in einer manifesten Lebensmittelallergie münden. Resultierende Antigen-Antikörper (IgG-) Komplexe steigern im Gewebe die Phagozytose neutrophiler Granulozyten und führen über die Freisetzung von Sauerstoff-Radikalen zur Expression inflammatorischer Zytokine wie TNF α (Malech 1987).

Der Integrität der intestinalen Schleimhaut kommt daher bei entzündlichen Irritationen der Mukosa eine Schlüsselrolle zu. Die durch Allergenkontakt ausgelösten Entzündungsreaktionen tragen zur vermehrten Permeabilität der Schleimhautbarriere im Intestinum bei. Die reduzierte Barrierefunktion unterstützt den unphysiologischen Antigenstress, was wiederum Entzündungsvorgänge induziert (Schreiber und Raedler 1993, Gebblers und Laissue 1984 a und b, Pabst 1984). Die Enterozyten der intestinalen Schleimhaut schützen normalerweise über die mikrovillöse Lumenoberfläche mit sekretorischer IGA-Bildung den Organismus vor übermäßigem Antigenkontakt (Wüthrich und Jäger 1998). Eine Störung der intestinalen Permeabilität kann zur vermehrten Allergenexposition beitragen und damit den Sensibilisierungsprozess bei Allergikern fördern (Ionescu 2001 (b), Muss 2002). Besondere Zellstrukturen unter den Enterozyten (M-Zellen) tragen zur Resorption dieser Allergene bei. Unmittelbar unter den M-Zellen befinden sich lymphoide Aggregate die eine MHC II-Expression aufweisen. Unter den Lymphozyten befinden sich B- und T-Lymphozyten (CD-4+-Zellen), die sowohl der Th1- als auch der TH2-Subpopulation angehören. Bei Atopikern machen allerdings Th2-Zellen einen wesentlichen Anteil aus. Mehr als 90% der T-Zellen tragen als Gedächtniszellen CD 45R0-Marker. Die TH2-Stimulation über IL-4 und IL-13 führt zur vermehrten Bildung von IGE-Antikörpern. IFN- γ und TGF- β verhindern diesen Shift (Duchmann et al 1999).

Auch eine intestinale Darmdysbiose der Patienten kann möglicherweise zur vermehrten Th2-Regulation der Immunantwort mit konsekutiver Plasmazellreifung und IGE-Antikörperproduktion beitragen (Rusch 1994, Peters und Zimmermann 1996, Buck 1998, Heizmann 1997a und 1997b).

LABORPARAMETER BEI ERHÖHTER INTESTINALER PERMEABILITÄT IM ALLERGIEGESCHEHEN

Dr. Dr. med. C. Muss Dr. med. B. Schütz 2007

Diagnose und Therapie

von Erkrankungen des allergischen Formenkreises

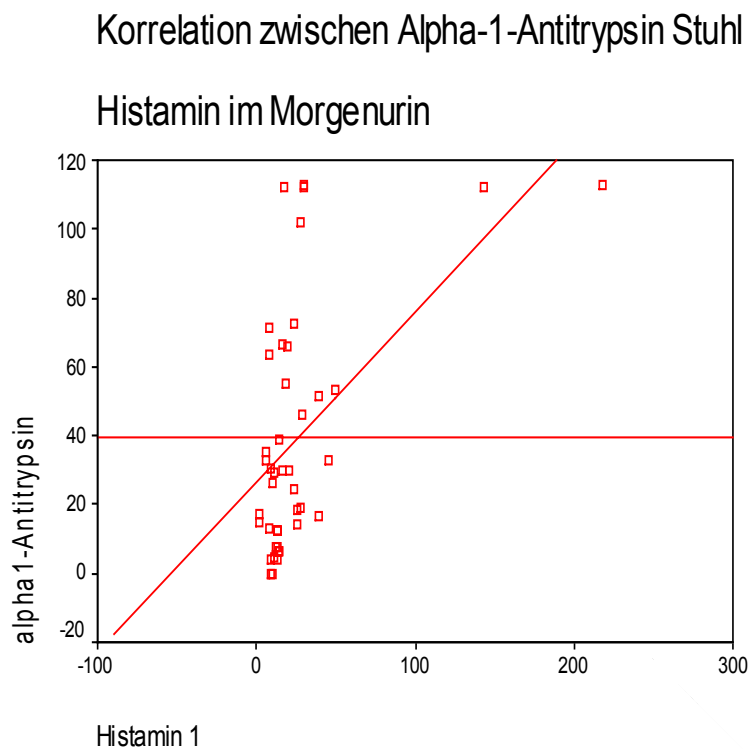
Eigene Untersuchungen hatten bereits auf die besondere Bedeutung des gastrointestinalen Immunsystems bei der Abwehr solcher Hefen hingewiesen. Die Anzahl der Patienten mit Hefepilzen in den Stuhlproben korrelierte signifikant invers mit der sIGA-Ausscheidung in den Stuhlproben (Muss et al 2000).

Zur Einschätzung der intestinalen Permeabilität und des daraus resultierenden Sensibilisierungsrisikos eignet sich die Bestimmung des alpha-1-Antitrypsins in Stuhlproben der Patienten. (Muss et al 2002 (a)).

Das **alpha-1-Antitrypsin** stellt einen primären Inhibitor der Elastase von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) dar, das im Rahmen von inflammatorischen Prozessen freigesetzt wird. Es sorgt dafür, dass die proteolytische Aktivität der PMN-Elastase im Entzündungsgebiet begrenzt wird und besitzt dadurch eine wichtige regulatorische bzw. antiinflammatorische Rolle. Alpha-1-Antitrypsin wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert und anschließend in den Darm sezerniert, wo es ohne tryptische Spaltung oder Resorption mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Bei einer Molekülgröße von ca. 52 kD tritt es bei nicht intakter Darmschleimhaut vermehrt in das Darmlumen über und kann im Stuhl als Marker einer erhöhten Schleimhautpermeabilität nachgewiesen werden.

In einer eignen Studie mit n= 43 Patienten (mit physiologischer Aktivität der Diaminoxidase) korrelierte die intestinale Permeabilität bemessen am Alpha-1-Antitrypsin in Stuhlproben signifikant positiv mit der Histaminausscheidung im Urin (Morgenerin) $p < 001$; (Korrelation nach Pearson $R = 0,520$ 2-seitig).

Abb. Korrelation Alpha-1-Antitrypsin in Stuhlproben und Histamin im Morgenurin bei Atopikern



von Erkrankungen des allergischen Formenkreises

Histaminерhöhung gehen häufig mit allergischen Symptomen einher. Dabei ist das Histamin ist für viele Reaktionen des Körpers bei einer Allergie verantwortlich. Zum Beispiel: Hautrötung, Schwellung, Verengung der Luftröhre, Erhöhung der Durchlässigkeit für Flüssigkeit aus den Blutgefäßen. Vor allem an den Schleimhäuten von Darm, Auge, Nase und Bronchien sowie an der Haut kommt es zu heftigen Reaktionen. Durchfall, tränende Augen, laufende Nase, Asthma-Anfall mit Luftnot, Ausschlag, Rötung, Schwellung und Jucken der Haut sind die Folgen. Bei der so genannten Histaminintoleranzen können Histaminbelastete Lebensmittel infolge einer eingeschränkten Diaminoxidasefunktion nicht genügend abgebaut werden. Die Patienten leiden bei Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel unter den o.e. Symptomen ohne dass eine Lebensmittelsensibilisierung vorliegen muss.

Die Histaminерhöhung bei den untersuchten Atopikern trat in einer Gruppe auf, die keine oder nur gering erhöhte IgE-vermittelte Reaktionen gegenüber Lebensmitteln oder anderen exogenen Allergien aufwiesen. Allerdings wies diese Gruppe erhöhte RAST-Klassen aus dem Bereich von IgG4 auf.

Hohe IgG4-Werte - wobei das Gesamt IgG nicht zwangsläufig erhöht sein muss - gehen meist mit einer erhöhten Permeabilität der Mucosa einher, so dass Nahrungsmittelallergene die Darmschleimhaut passieren. Es entstehen Antikörper, die mit dem Allergen Komplexe bilden. Können diese durch das RES (Retikuloendotheliales System) nicht mehr abgebaut werden, kommt es zu Ablagerungen in den Geweben und Krankheitsercheinungen mit unterschiedlichster Symptomatik. Die Krankheitssymptome treten meist erst Stunden oder Tage nach dem Verzehr der entsprechenden Nahrungsmittel auf. Da IgG4-Antikörper auch zur Degranulation von Mastzellen führen können, kann es offensichtlich auch bei IgG4vermittelten Reaktionen zur Histaminausschwemmung mit entsprechenden Symptomen können. Dieses Ergebnis widerspricht der These, dass nur IGE vermittelte Reaktionen zu histaminergen Reaktionen führen (Renz 2003).

Bei entsprechend erhöhtem Alpha-1-Antitrypsin bzw. Methylhistamin im Urin (Cave: Ausschluß bakterielle Verunreinigung!) empfiehlt sich im Anschluß an diese Voruntersuchung die Differenzierung der einzelnen Allergiepools im Vorscreen. Diese Untersuchung ermöglicht einen direkten Vergleich der möglicherweise am Sensibilisierungsprozess beteiligten Allergiepools (IgG4/IgGE).

Abb. Ergebnis eines Vorscreen-Tests mit den RAST-Klassen IgE und IgG4.

Auftrag	23129	Dr. med. B. Schütz					
Eingang		Frankfurter Str. 20a 65527 Niedermhausen					
Bericht		Tel: 06127 / 96578-0 Fax 06127 / 96578-88 Email: info@biovis.de					
Name							
Vorname							
Geburtsdatum	18.09.1980						
Nahrungsmittelunverträglichkeiten							
Vorscreen B							
Vorscreen A							
Test	Ergebnis [kU/l]	Rastklasse					
		1	2	3	4	5	6
Vorscreen IgG4 Pool 1	28,24				4		
Vorscreen IgG4 Pool 2	15,44			3			

Die Differenzierung des entsprechenden Pools kann zur Planung einer Nahrungskarenz bei relevanten Vorbefunden angefordert werden. Mit diesem Befund ist eine Übersicht der relevanten Sensibilisierungen möglich.

Abb. Ergebnis einer Untersuchung auf RAST-Klasse IgG4.

Nahrungsmittelallergien IgG4 Nahrungsmittelscreen		
Test	Ergebnis [kU/l]	Rastklasse 1 2 3 4 5 6
Getreide glutenhaltig		
Hafer	0,53	1
Roggenmehl	1,34	2
Weizenmehl	58,15	5
Getreide-Pool (glutenhaltig)	87,86	5
Getreide glutenfrei		
Buchweizen	< 0,35	
Esskastanie / Marone	1,66	2
Getreide-Pool (glutenfrei)	< 0,35	
Fleisch, Fisch, Ei		
Hühnerei	90,47	5
Kabeljau	< 0,35	
Rind	< 0,35	
Fisch-Pool	< 0,35	
Fleisch-Pool	< 0,35	
Milchprodukte		
Kasein	> 100	6
Milch-Pool	72,81	5
Obst		
Ananas	0,67	1
Apfel	4,84	3
Avocado	< 0,35	
Banane	1,83	2
Kiwi	< 0,35	
Orange	< 0,35	
Pfirsich	< 0,35	
Weintraube	< 0,35	
Obst-Pool	< 0,35	
Gemüse, Salate		
Karotte	< 0,35	
Paprikaschote	< 0,35	
Sellerie	42,35	4
Spinat	< 0,35	
Tomate	< 0,35	
Zwiebel	< 0,35	
Gemüse-Pool	12,26	3
Hülsenfrüchte		
Erdnuss	7,56	3
Grüne Bohne	< 0,35	
Sojabohne	< 0,35	
Hülsenfrüchte-Pool	< 0,35	
Nüsse, Samen		
Mandel	47,18	4
Haselnuss	7,03	3
Sesam	< 0,35	
Nüsse-Samen-Pool	< 0,35	
Kräuter, Gewürze		
Knoblauch	< 0,35	
Petersilie	3,92	3
Schwarzer Pfeffer	< 0,35	
Senfkörner	18,25	4
Gewürze-Pool	4,46	3
Hefen		
Backhefe	< 0,35	
Bierhefe	0,45	1

Literatur bei den Verfassern

Dr. Dr.med.C. Muss

Dr.Dr.med. C.Muss Dr. med. B. Schütz 2007

Diagnose und Therapie

von Erkrankungen des allergischen Formenkreises

Ernährungsmediziner und Immunologe
Donau Universität Krems
Lehrgang Nutritive Medizin MSc
Und Vital-/Mikronährstoffmedizin
Bahnhofstr.18 ½ 86150 Augsburg

Dr. med. B. Schütz

Labor Biovis
Justus-Standt-Str. 2
65555 Limburg

Dr.Dr.med. C.Muss Dr. med. B. Schütz 2007

**Diagnose und Therapie
von Erkrankungen des allergischen Formenkreises**