



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Nahrungsmittelunverträglichkeiten – Ernährungsphysiologischer
Hintergrund und deren wissenschaftliche Diagnose

angestrebter akademischer Grad

Magister/Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer.nat.)

Verfasserin / Verfasser:	Tanja Vogelsberger
Matrikel-Nummer:	0304763
Studienrichtung /Studienzweig (lt. Studienblatt):	A 474 Diplomstudium Ernährungswissenschaften
Betreuerin / Betreuer:	Univ. Prof. Dr. Jürgen König

Wien, im Jänner 2010

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Betreuer Herrn Univ. Prof. Dr. König Jürgen für die effiziente Betreuung und schnelle Korrektur herzlich bedanken, ohne die das Verfassen dieses spannenden Diplomarbeitsthemas nicht möglich gewesen wäre.

Der größte Dank gilt meiner Familie, ohne dessen seelische Unterstützung dieses Studium nicht möglich gewesen wäre. Großer Dank gilt meinem Vater, der mich in schwierigen Zeiten bestärkt und aufgebaut hat. Er fand immer die richtigen Worte, um meinen Blick wieder auf das Wesentliche zu lenken.

Großer Dank gilt auch meiner Freundin Raffaella, die mich in schwierigen Zeiten durch stundenlangere Spaziergänge und Bergwanderungen abgelenkt hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem Hund Mike, ohne ihn wäre mir vieles nicht so leicht gefallen.

Kurzfassung

Der Überbegriff „Nahrungsmittelunverträglichkeit“ beinhaltet alle krankhaften Reaktionen, die nach der Aufnahme eines bestimmten Nahrungsmittels oder Nahrungsmittelzusatzstoffes auftreten. Die Einteilung in toxische und nichttoxische Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen (Nahrungsmittelallergien, enzymatische und pharmakologische Nahrungsmittelintoleranzen), erfolgt aufgrund von verschiedenen pathogenetischen Mechanismen. Diese Klassifizierung ist insofern von großer Wichtigkeit, da Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen oft zu ähnlichen Krankheitssymptomen führen. Die diagnostische Abklärung einer Nahrungsmittelunverträglichkeit basiert, je nachdem ob es sich um eine Nahrungsmittelallergie oder -intoleranz handelt, aus 5 verschiedenen Methoden: Anamnese und Patiententagebuch, Hauttest, In-vitro-Verfahren, Eliminationsdiät und oraler Provokationstest. Eine andere Methode, um Nahrungsmittelintoleranzen zu identifizieren, ist noch der Hydrogen-Atemtest.

Nur durch eine saubere allergologische Abklärung kann eine entsprechende medizinische Schlussfolgerung gezogen werden und durch anschließende diätetische Therapien werden unnötige Fehl- und Mangelernährungen vermieden.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel zwischen 3,5 und 35 % bei Erwachsenen (Alter \leq 60 Jahren) liegt. Dieser Prozentsatz ist aber kritisch zu betrachten, da eine große Diskrepanz zwischen der subjektiven Selbstdiagnose des Patienten und der medizinisch diagnostischen Abklärung besteht. Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel treten weniger häufiger auf als vermutet.

Abstract

The umbrella term „adverse food reactions“ contains all pathological reactions, which occur after the ingestion of a certain food or food additive. The classification in toxic and non-toxic adverse food reactions (food allergy, enzymatic and pharmacological food intolerance) happens, because of different pathophysiological mechanism. This graduation is very important, because of the very similar symptoms of food allergy and food intolerance. The diagnostic clarification of adverse food reactions, depending on whether it is food allergy or food intolerance, are based on 5 different methods: medical history, patient diary, skin test, laboratory tests, elimination diet and oral provocation test. Another method to diagnose food intolerance is the hydrogen-breath test.

A clear allergological clarification can only be made with a medical conclusion and with a following diet therapy unnecessary malnutrition and underfeeding be avoided.

Epidemiological studies show, that the prevalence of adverse food reactions during adolescents (age \leq 60 years) are located between 3, 5 and 35%. This percentage seems to be very critical, because there is a big discrepancy between the subjective self-diagnose of the patients and the medical diagnostic clarification.

It shows that adverse food reactions occur less frequently than are suspected.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung.....	V
Abstract	VI
Inhaltsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
2 Begriffsbestimmung.....	3
2.1 Klassifizierung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten.....	3
2.1.1 Toxische Reaktionen auf Nahrungsmittel	6
2.1.2 Nicht-toxische Reaktionen auf Nahrungsmittel.....	7
3 Prävalenz von Nahrungsmittelhypersensitivität bei Erwachsenen und Kindern	9
4 Grundlagen des Immunsystems	12
4.1 Die angeborene Immunantwort	13
4.1.1 Zelluläre Bestandteile der angeborenen Immunantwort	13
4.1.2 Lösliche (humorale) Faktoren der angeborenen Immunantwort.....	15
4.2 Die erworbene, spezifische Immunantwort	17
4.2.1 Zelluläre Bestandteile der erworbenen Immunantwort ..	17
4.2.2 Humorale Faktoren der erworbenen Immunantwort.....	21
5 Die Rolle des Magen- und Darmtraktes.....	22
6 Pathogenese und Einteilung allergischer Erkrankungen	23
6.1 Definition des Begriffs Allergie	23
6.2 Phasen der allergischen Reaktion	24
6.2.1 Sensibilisierungsphase	24
6.2.2 Manifestationsphase	25
6.3 Einteilung allergischer Erkrankungen	25
6.3.1 Pathogene Immunreaktion des Typs I (IgE vermittelte Reaktion).....	26

6.3.2	Pathogene Immunreaktion des Typs II (Antikörpervermittelte zytotoxische Reaktion)	26
6.3.3	Pathogene Immunreaktion des Typs III (Immunkomplexreaktion).....	27
6.3.4	Pathogene Immunreaktion des Typs IV (T-Zell-vermittelte Reaktion).....	27
7	Nahrungsmittelallergene	28
7.1	Biochemische Eigenschaften und Ort der Aufnahme der Nahrungsmittelproteine	29
7.2	Frequenz der Aufnahme der Nahrungsmittelproteine.....	29
7.3	Dosis der Aufnahme der Nahrungsmittelproteine.....	30
7.4	Art der Behandlung von Proteinen im Lebensmittel.....	30
7.5	Kreuzreaktionen	31
7.6	Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Erwachsenen.....	32
7.7	Die 8 häufigsten Nahrungsmittelallergene bei Kindern und Erwachsenen.....	34
7.7.1	Nahrungsmittelallergie auf Milch.....	35
7.7.2	Nahrungsmittelallergie auf Hühnerei	37
7.7.3	Nahrungsmittelallergie auf Weizen.....	38
7.7.4	Nahrungsmittelallergie auf Sojabohne	40
7.7.5	Nahrungsmittelallergie auf Fisch.....	42
7.7.6	Nahrungsmittelallergie auf Meeresfrüchte	44
7.7.7	Nahrungsmittelallergie auf Erdnüsse	46
7.7.8	Nahrungsmittelallergie auf Nüsse	48
8	Nahrungsmittelintoleranzen	50
8.1	Enzymatische Nahrungsmittelintoleranzen.....	50
8.1.1	Laktoseintoleranz	50
8.1.2	Fruktoseintoleranz.....	52
8.1.3	Histaminintoleranz	53
8.2	Pharmakologische Nahrungsmittelintoleranzen.....	55

8.3	Unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen	56
9	Psychische Aversionen auf Lebensmittel	58
10	Diagnostik von Nahrungsmittelallergien und-intoleranzen.....	59
10.1	Anamnese und Patiententagebuch.....	60
10.2	Hauttest	61
10.3	In-vitro-Diagnostik: Serum IgE Bestimmung.....	64
10.4	Eliminationsdiät	66
10.5	Oraler Provokationstest.....	67
10.6	H ₂ -Atemtest	70
11	Schlussbetrachtung	73
12	Literaturverzeichnis	75
	CURICULUM VITAE.....	88

1 Einleitung

Die Nahrungsaufnahme ist lebensnotwendig für den menschlichen Organismus. In der westlichen Gesellschaft werden heute Lebensmittel nicht mehr als „lebensnotwendig“ betrachtet, sondern vielmehr als Genussmittel und Zeichen kultureller Identität.

Jeder in der westlichen Gesellschaft lebende Mensch konsumiert im Laufe seines Lebens 2 bis 3 Tonnen Nahrungsmittel [Sampson, 1999].

Daher ist es nicht verwunderlich, dass viele Patienten dazu neigen, Krankheitszustände und Beeinträchtigungen des Wohlbefindens mit dem exogenen Faktor „Nahrung“ und insbesondere der „Chemie in der Nahrung“ in Verbindung zu bringen [Jäger et al., 2008].

Hippocrates, oft betitelt als der „Vater der Medizin“, hat schon vor 2000 Jahren Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel beschrieben. Die Fülle an Informationen in Zeitschriften, Fernsehen, Büchern und im Internet zu diesem Thema sind heutzutage enorm und überfordert Menschen ohne einschlägige Ausbildung [Sampson, 1999].

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel zwischen 3,5 und 35 % bei Erwachsenen (Alter \leq 60 Jahren) liegt [Zuberbier et al., 2004; Kanny et al., 2001].

Dieser Prozentsatz ist aber kritisch zu betrachten, da eine große Diskrepanz zwischen der subjektiven Selbstdiagnose des Patienten und der medizinisch diagnostischen Abklärung besteht. Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel treten weniger häufiger auf als vermutet [Jäger et al., 2008].

Außerdem rufen einige alternative, nicht anerkannte Testmethoden, wie zum Beispiel die IgG-Bestimmung, Fehldiagnosen hervor [Jäger et al., 2008].

Diese führen oft dazu, dass Patienten viele Nahrungsmittel meiden bzw. gewissen Diätplänen folgen, die in weiterer Folge zu Fehl- und Mangelernährungen, Essstörungen und psychosozialen Problemen führen können [Sampson, 1999].

Der in den Medien und Laienpressen immer häufiger auftretende Terminus „Nahrungsmittelunverträglichkeit“ ist vielleicht für manche eine Erklärung ihrer Symptome, aber für die meisten bleibt es ein Rätsel. Wie weiß ich, ob ich an einer solchen Unverträglichkeit leide? Wie finde ich heraus, welche Lebensmittel ich vertrage oder nicht? Soll ich manche einfach aus dem täglichen Ernährungsplan streichen?

Diese und noch viele andere Fragen belasten Menschen ohne einschlägige Ausbildung. In dieser Arbeit sollen die einzelnen Begriffe der Nahrungsmittelunverträglichkeiten genauer definiert werden und deren Entstehung, Einflussfaktoren und Pathophysiologie erklärt werden, um einen gezielten Überblick über die gesamte Thematik zu bieten.

Das letzte Kapitel beschäftigt sich mit der Diagnostik, die von entscheidender Bedeutung ist, um auch eine adäquate diätetische Therapie zu gewährleisten.

2 Begriffsbestimmung

2.1 *Klassifizierung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten*

Die einzelnen Begriffe der Nahrungsmittelunverträglichkeiten wurden bereits mehrmals überarbeitet und neu definiert:

Die Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) hat 1995 in einem Positionspaper eine einfache Klassifizierung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten veröffentlicht [Ortolani und Pastorello, 2006].

Die World Allergy Organization veröffentlichte 2004 nach den Vorschlägen der EAACI eine „Revised nomenclature for allergy for global use“, dieses beinhaltet eine Überarbeitung der wichtigsten Begriffe zu diesem Thema [Johansson et al., 2004].

Die 2 wichtigsten Begriffe dieser neuen Nomenklatur sollen kurz erklärt werden:

Der Begriff Hypersensivität beschreibt einen Zustand, der bei prädisponierten Patienten objektive und reproduzierbare Überempfindlichkeitssymptome hervorruft. Diese Symptome machen sich nach Exposition eines definierten Stimulus bemerkbar. Dieser kann von gesunden Menschen problemlos toleriert werden.

Nichallergische Hypersensivität ruft bei Patienten durch nicht-allergische Mechanismen Überempfindlichkeitssymptome hervor [Johansson et al., 2004].

Der Überbegriff „Nahrungsmittelunverträglichkeit“ beinhaltet alle krankhaften Reaktionen, die nach der Aufnahme eines bestimmten Nahrungsmittels oder Nahrungsmittelzusatzstoffes auftreten.

Die Einteilung erfolgt aufgrund von verschiedenen pathogenetischen Mechanismen, die zu einer Unverträglichkeitsreaktion durch den Verzehr eines Lebensmittels führt [Ortolani und Pastorello, 2006].

Diese Klassifizierung ist insofern von großer Wichtigkeit, da Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen oft zu ähnlichen Krankheits-symptomen führen [Samartin et al., 2001].

Eine Fehldiagnose der Krankheit kann sowohl zu einem unangemessenen Ratschlag für die Prävention führen, als auch eine falsche Behandlung mit sich bringen [Johansson, 2004].

Außerdem ist die Definierung dieser Termini wichtig, um die Kommunikation zwischen Medizinern zu erleichtern [Jäger et al., 2008].

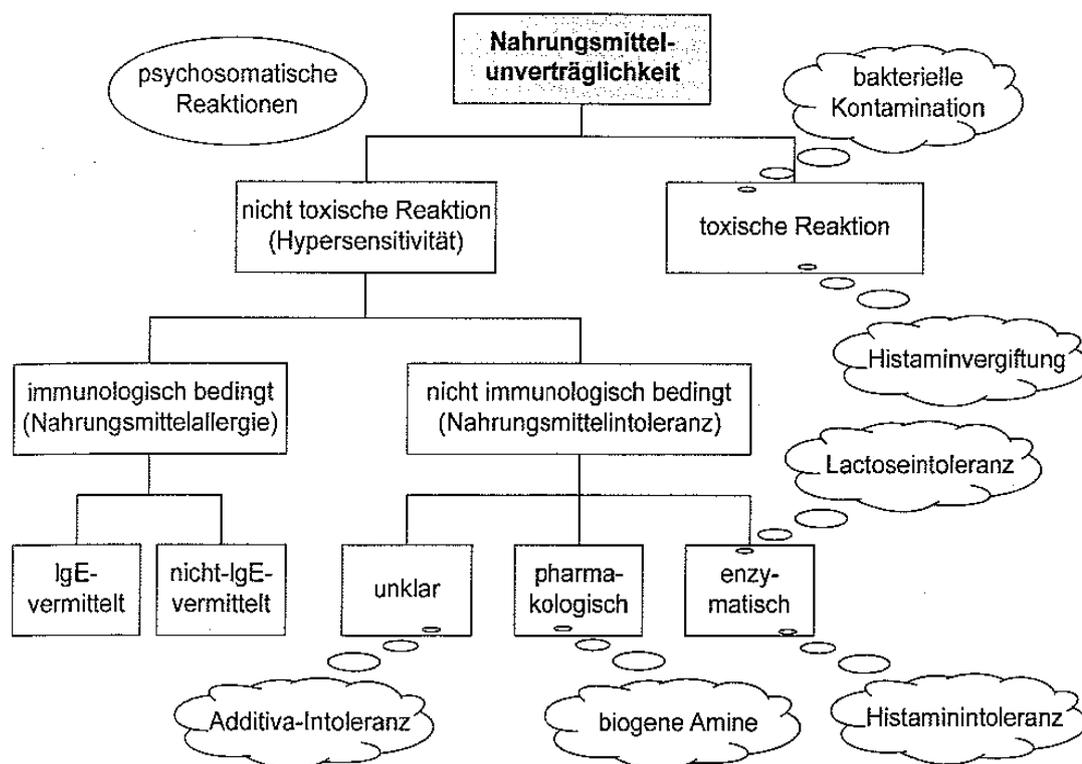


Abb. 1: Klassifizierung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel [Jäger et. al, 2008]

Die erste Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten erfolgt in toxische und nicht-toxische Reaktionen. Toxische Reaktionen müssen vom Begriff Nahrungsmittelhypersensitivität abgegrenzt werden, da bestimmte Lebensmittelinhaltsstoffe, wie zum Beispiel Histamin bei der sogenannten Scombroid-Vergiftung, in einer bestimmten Dosis bei jedem Menschen Vergiftungen auslösen können. Nicht-toxische Reaktionen treten nur bei jenen Personen auf, die bestimmte Lebensmittel bzw. Lebensmittelzusatzstoffe aufgrund bestimmter Prädisposition nicht tolerieren [Ortolani und Pastorello, 2006; Sampson, 1999; Ispano et al., 1998].

2.1.1 Toxische Reaktionen auf Nahrungsmittel

Toxische Reaktionen können durch direkte bakterielle Einwirkung (z.B. Campylobacter, Salmonellen) oder durch Toxine, die bereits in den Lebensmitteln gebildet wurden (z.B. Staphylococcus-aureus- sowie Bacillus-cereus-Toxine), ausgelöst werden.

Durch den Verzehr verdorbener Speisen, die durch Bakterien kontaminiert wurden, können fiebrige Durchfälle, Erbrechen, Bauchkrämpfe und Übelkeit hervorgerufen werden [Jäger et al., 2008].

Auch der Genuss nicht-essbarer Pilze (z.B. Häubling, Frühjahrslorchel), welche infolge bestimmter Toxine ungeniessbar sind und der Verzehr rohen Bohnen, die einen hohen Lektin-Gehalt haben, führen zu toxischen Reaktionen wie etwa Durchfällen, Bauchkoliken, Übelkeit und Erbrechen [Jäger et al., 2008].

Bei der sogenannten Scombroid-Vergiftung handelt es sich um eine bakterielle Kontamination des Fisches durch unsachgemäße Lagerung und Verwertung. Es kommt zu einer Anreicherung von Histamin, indem im Muskelfleisch des Fisches vorhandenes Histidin zu Histamin decarboxyliert wird. Deswegen führt der Genuss kontaminierter Fische bei den Betroffenen zu einer histaminartigen Vergiftung, die dem klinischen Bild einer akuten allergischen Erkrankung gleicht. Diese Vergiftung ruft Nesselausschlag, Atemnot, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden sowie Kreislaufsymptomen bis hin zum Schock hervor [Jäger et al., 2008].

2.1.2 Nicht-toxische Reaktionen auf Nahrungsmittel

Die nicht toxischen Hypersensitivitätsreaktionen werden in immunologische (Lebensmittelallergie) und nicht immunologische (Lebensmittelintoleranzen) Reaktionen eingeteilt [Ispano et al., 1998].

Wenn nach dem Verzehr von Lebensmittel Krankheitssymptome durch Allergen-spezifische immunologische Mechanismen ausgelöst werden, dann spricht man von einer Nahrungsmittelallergie. [Jäger et al., 2008].

Die Reaktionen werden in nicht IgE-vermittelte (pathogene Immunreaktion des Typs III und IV) und IgE-vermittelte Reaktionen (pathogene Immunreaktion des Typs I) eingeteilt, wobei letztere die Ursache für die meisten Nahrungsmittelallergien ist. [Ispano et al., 1998].

Die IgE-vermittelte Reaktion ist im Bezug auf die immunologischen Mechanismen die am Besten erforschte Reaktion [Ispano et al., 1998; Ortolani und Pastorelli, 2006].

Nahrungsmittelintoleranzen werden als nicht immunologische Hypersensitivitätsreaktionen nach Nahrungsaufnahme definiert [Ispano et al., 1998]. Sie werden in enzymatische, pharmakologische und unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen eingeteilt [Wüthrich, 2002].

Ein Beispiel für eine enzymatische Nahrungsmittelintoleranz ist die Laktoseintoleranz, die durch einen β -Galactosidase-Mangel (Laktase) verursacht wird. Die Häufigkeit dieser Erkrankung wird in bestimmten ethnischen Gruppen mit bis zu 60 % postuliert [Ortolani et Pastorelli, 2006].

Pharmakologische Intoleranzen werden durch den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an vasoaktiven biogenen Aminen wie etwa Histamin, Tyramin, Tryptamin und Phenylethylamin verursacht.

Für das Auftreten bestimmter Krankheitszustände ist sowohl die Dosis dieser Substanzen als auch die individuelle Empfindlichkeit entscheidend

[Ispano et al., 1998; Ortolani und Pastorelli, 2006].

Die Histamin-Intoleranz wird sowohl zu den enzymatischen Intoleranzen als auch zu den Pharmakologischen Intoleranzen gezählt und nimmt somit eine Sonderstellung ein [Jäger et al., 2008].

Durch einen Mangel des Enzyms Diaminoxidase wird Histamin nicht ausreichend abgebaut, dadurch steigt die Histaminkonzentration im Blut an und führt zu Beschwerden, welche einer allergischen Reaktion ähneln. [Jäger et al., 2008, Ortolani und Pastorelli, 2006].

Nichtdefinierte Intoleranzreaktionen, deren Mechanismus bis heute noch nicht ganz geklärt sind, werden durch den Verzehr bestimmter Lebensmittelzusatzstoffe wie etwa Benzoesäure und Sulfite verursacht. Diese werden auch als pseudoallergische Reaktionen bezeichnet, da die Symptome der IgE-vermittelten allergischen Reaktion ähneln [Jäger et al., 2008, Ortolani und Pastorelli, 2006].

Psychische Aversionen auf bestimmte Lebensmittel oder Lebensmittelzusatzstoffe sind in der EAACI Klassifizierung nicht enthalten, da sich diese mit keiner wissenschaftlichen Methode beweisen lassen.

Vielmehr glauben einige Patienten an einer Nahrungsmittelhypersensitivität zu leiden, obwohl eine solche objektiv nicht vorliegt [Ortolani und Pastorelli, 2006].

Die nicht toxischen Reaktionen auf Nahrungsmittel werden in späteren Kapiteln noch präziser erklärt.

3 Prävalenz von Nahrungsmittelhypersensitivität bei Erwachsenen und Kindern

Studien, über die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen sind selten zu finden, denn man kann von der Allgemeinbevölkerung mittels Fragebogen nicht erwarten zwischen IgE-medierten und nicht IgE-medierten Nahrungsmittelallergien sowie nichtallergischen Hypersensitivitätsreaktionen zu unterscheiden. Außerdem sind für die Objektivität der Ergebnisse IgE-Bestimmungen, Hauttests, sowie doppelblinde, Placebo-kontrollierte orale Provokationstests („double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC) mit Nahrungsmitteln unerlässlich [Madsen, 1997; Jäger et al, 2008]. Der DBPCFC gilt als der Goldstandard in der Diagnostik der Nahrungsmittelunverträglichkeiten [Ring et al., 2001; Venter et al., 2006].

Viele Prävalenzdaten basieren allerdings auf der Tatsache, dass die Probanden glauben, an einer Nahrungsmittelhypersensitivität zu leiden [Rona et al., 2007].

Vergleicht man bestimmte Studien mit solchen die objektive diagnostische Methoden anwenden, erkennt man, dass in diesen Studien die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien und-intoleranzen zu hoch angesetzt werden [Rona et al., 2007].

Hier zeigt sich die große Diskrepanz empfundener und diagnostizierter Nahrungsmittelhypersensitivität [Pereira et al., 2005; Altman et al., 1996].

Wie aus einer deutschen Querschnittstudie ersichtlich, gaben 35 % der Berliner Gesamtbevölkerung (n= 4093; Durchschnittsalter 41 Jahre) mittels Fragebogen an unter einer Nahrungsmittelunverträglichkeit zu leiden.

Eine repräsentative Stichprobe von 814 Personen wurde genauer untersucht, unter anderem auch mittels doppelblinder und Placebo-kontrollierter oraler Provokation. Diese detaillierte allergologische Abklärung ergab hingegen, dass nur 2,5 % an einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie und 1,1 % an einer nicht-allergischen Nahrungsmittelintoleranz leiden [Zuberbier et al., 2004].

In einer weiteren Studie von Pereira et al. wurden 2 Kohortengruppen (11 und 15 jährige Teenager, n= 757 und 775) auf Nahrungsmittelhypersensitivität untersucht. Die Prävalenz von einer wahrgenommenen Unverträglichkeitsreaktion auf Nahrungsmittel liegt hier zwischen 11,6 und 12,4 %. Nach einer genauen allergologischen Abklärung einschließlich offener Provokationstests beträgt die verifizierte Prävalenz beider Gruppen jedoch 2,3 %.

Außerdem zeigt diese Studie, dass etwa 15,7 und 18,7% der 11 und 15 jährigen Teenager auf jene Lebensmittel verzichten, nach deren Verzehr Beschwerden auftreten [Pereira et al., 2005].

Venter et al. untersuchte Nahrungsmittelhypersensitivitätsreaktionen in einer Säuglingskohorte (n= 969) bis zu einem Alter von 1 Jahr mittels offene Provokationstests und DBPCFC. Diese Daten wurden mit den Angaben der Eltern, die mittels Fragebogen am Telefon befragt wurden, verglichen.

Die subjektive Einschätzung der Eltern betrug bei 3,6,9 und 12 Monate alten Säuglingen 14,2 %, 9,1 %, 5,5% und 7,2%. Die häufigsten beobachteten Symptome waren vor allem gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation), Urtikaria und pfeifende Atmung.

Säuglinge zwischen dem 6. und 9. Lebensmonat sowie dem 9. und 12. Lebensmonat wurden mittels offener Provokation und DBPCFC getestet. Die Rate der positiven Ergebnisse betrug dabei nur 1,4% und 2,8% (offene Provokation) und 0,9% und 2,5% (DBPCFC) [Venter et al., 2006].

Die Prävalenz von Hypersensitivitätsreaktionen auf Lebensmittelzusatzstoffe wurde von den Patienten auf 7,4 % geschätzt. Nach einer objektiven Abklärung mittels DBPCFC lag die tatsächliche Prävalenz aber nur zwischen 0,01 und 0,23% [Young, 1997].

Diese epidemiologischen Studien zeigen eindrücklich, dass entgegen den Vorstellungen von Laien und Patienten, den Berichten in den Medien und Laienpresse Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzusatzstoffe weniger häufiger vorkommen als vermutet.

4 Grundlagen des Immunsystems

Die Leistung des Immunsystems besteht darin, Individuen vor Infektionen zu schützen. Diese Aufgabe kann das Immunsystem durch die Immunantwort bewältigen, indem es zwischen „Eigen“ und „Fremd“ unterscheidet. Es kann Pathogene erkennen sowie Fremdstoffe bzw. Pathogene effektiv beseitigen und damit einen stärkeren Schutz gegen erneuten Kontakt bieten.

Die erste Abwehrfunktion gegen Pathogene stellen die Epithelien dar, die die inneren und äußeren Oberflächen des Körpers abdecken. Zu diesen zählen die Haut und die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes bzw. der Atemwege und des Urogenitaltraktes. Diese stellen eine chemische, mechanische und mikrobielle Barriere zwischen dem Körperinneren und der Außenwelt dar. Gelangt es einem Krankheitserreger dennoch diese Barrieren zu überwinden, wird eine Immunantwort ausgelöst [Schmidt, 2007].

Eine Immunantwort kann entweder über das angeborene (unspezifische) und über das erworbene (spezifische) Immunsystem ausgelöst werden [Roitt, 1995].

4.1 Die angeborene Immunantwort

Das angeborene Immunsystem ist wie der Name schon sagt von Geburt an vorhanden und dient der ersten Abwehr von Krankheitserregern. Es kann, nicht im Unterschied zum spezifischen Immunsystem, Erreger spezifisch erkennen. Dadurch kann auch kein gezielter Schutz gegen eine erneute Infektion (=immunologisches Gedächtnis) entwickelt werden.

Die angeborene Immunantwort wird durch zelluläre Bestandteile der Phagozyten (Makrophagen und neutrophile Granulozyten) und lösliche Immunmodulatoren das Komplementsystem bewerkstelligt [Schmidt, 2007].

4.1.1 Zelluläre Bestandteile der angeborenen Immunantwort

Alle Zellen des Immunsystems entwickeln sich aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark.

Aus ihr können sich über eine myeloische Vorläuferzelle Granulozyten-/Makrophagen-Vorläuferzellen bilden, aus denen sich Monozyten und neutrophile sowie eosinophile und basophile Granulozyten ableiten. Monozyten werden zu Makrophagen, wenn sie ins Gewebe einwandern.

Makrophagen und neutrophile Granulozyten sind sogenannte Fresszellen, die in der Lage sind Krankheitserreger zu phagozytieren und intrazellulär zu verdauen. Die Phagozytose ist ein Prozess, in dem das Pathogen in sog. Phagolysosomen aufgenommen wird und durch pro-

teolytische, glygolytische und lipolytische Enzyme sowie Nukleasen abgebaut werden.

Nach der erfolgreichen Phagozytose des Erregers sterben neutrophile Granulozyten ab. Makrophagen hingegen sind langlebiger und haben noch eine weitere wichtige Aufgabe in der Weiterleitung von Signalen, die zu einer effektiveren Reaktion führt.

Diese Reaktion äußert sich als eine akute Entzündungsreaktion, wodurch neben einer Beseitigung des Erregers auch die Ausbreitung des Pathogens verhindert wird.

Aktivierte Makrophagen spielen hier eine wesentliche Rolle, indem sie eine Reihe von Zytokinen (z.B. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) und Lipidmediatoren (Prostaglandine, Leukotriene) produzieren.

Diese fungieren als Mediatoren der induzierten Abwehrmechanismen der angeborenen Immunantwort.

4.1.1.1 Eosinophile und basophile Granulozyten und Mastzellen

Weitere zelluläre Bestandteile des angeborenen Immunsystems sind die eosinophile und basophile Granulozyten sowie Mastzellen, die über Freisetzung ihrer zytotoxischen Granula Erreger töten.

4.1.1.2 Dentritische Zellen

Die aus myeloischen und lymphatischen Vorläuferzelle stammenden dentritischen Zellen nehmen Pathogene auf, um die entsprechenden Antigene anschließend Lymphozyten zu zeigen, die dann zu Antigen-spezifischen Lymphozyten umgewandelt werden [Schmidt, 2007].

4.1.1.3 Natürliche Killerzellen

Die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) dienen der Abwehr von intrazellulären Pathogenen, insbesondere von Viren. Die Abwehr geschieht, indem sie infizierte Zellen durch zytotoxische Faktoren, die sie in Granula gespeichert haben, abtöten [Schmidt, 2007].

4.1.2 Lösliche (humorale) Faktoren der angeborenen Immunantwort

Das Komplementsystem ist ein aus 20 Aktivator- und Regulationsproteinen bestehendes Kaskadensystem, das einerseits als humorales System eigenständig seine Aufgaben in der angeborenen Immunabwehr erfüllt und andererseits erworbene Immunantworten verstärkt beeinflusst.

Die Hauptaufgabe des Komplementsystems besteht in der Steuerung einer Entzündung. Akut-Phase-Proteine sind Komponenten dieses Systems, die mit anderen Komponenten und anderen Bestandteilen des Immunsystems interagieren. Bei einer Infektion steigt die Konzentration dieser Proteine im Serum an [Schmidt, 2007].

Das Komplementsystem kann grundsätzlich über 3 Wege aktiviert werden:

1. Bei der Ausbildung einer spezifischen erworbenen Immunantwort kann die Aktivierung durch Antikörper, die an der Oberfläche von Pathogenen gebunden sind, erfolgen (klassischer Weg) [Roitt, 1995].

2. Bei der Ausbildung einer angeborenen, unspezifischen Immunantwort kann die Aktivierung durch Komplementproteine, die an der Oberfläche von Pathogenen gebunden sind, erfolgen. (alternativer Weg)
3. Der letzte Weg der Aktivierung erfolgt durch die Bindung des Mannose-bindenden Lektins auf der Pathogenoberfläche. (Lektin-Weg)

Die Funktion des Komplementsystems besteht darin Krankheitserreger während der angeborenen und erworbenen Immunantwort zu beseitigen und dies wird durch drei Effektorfunktionen gewährleistet:

1. Zunächst erfolgt die Opsonierung von Pathogenen und Antikörperkomplexe, die durch Komplementfaktoren (C4b, C3b) induziert wurde. Diese Faktoren werden von bestimmten Komplementrezeptoren (z.B. CR-1), die sich auf der Oberfläche von Phagozyten befinden, erkannt und die Phagozytose wird eingeleitet.
2. Immunzellen werden über bestimmte Spaltprodukte (C4a, C5a, C3a) zum Infektionsort angelockt und Entzündungsreaktionen werden eingeleitet um weitere Pathogene zu beseitigen.
3. Der letzte Schritt ist die osmotische Lyse von Mikroorganismen, die über die Bildung von membranangreifenden Komplexen (C5b, C6-C9) eingeleitet wird und das Platzen der Zielzelle bewirkt [Roitt, 1995].

Ein weiterer wichtiger löslicher Immunmodulator sind die Zytokine, eine große Gruppe von Proteinen, die die Signalübermittlung unterschiedlicher immunkompetenter Zellen im Verlauf von Immunantworten vermitteln. Sie sind sowohl für die angeborene als auch für die erworbene Immunität wichtig. Zu den Zytokinen zählen Interleukine (IL), Wachstumsfaktoren und IFN. Weiters spielen die elementaren Entzündungsmediatoren, wie Tumornekrosefaktor, IL-1 und IL-6 eine wichtige Rolle, da diese bei allen Formen der Entzündung sehr schnell von Makrophagen freigesetzt werden, und somit zahlreiche Entzündungen unterbinden[Roitt, 1995].

4.2 Die erworbene, spezifische Immunantwort

Die angeborene Immunantwort ist die Basis für die Auslösung der erworbenen Immunantwort, wenn die Eliminierung des Pathogen durch das angeborene Immunsystem nicht erfolgreich war. Die erworbene Immunantwort zeichnet sich durch die Spezifität der Erregererkennung und durch das immunologische Gedächtnis aus [Vollmar, 2005].

4.2.1 Zelluläre Bestandteile der erworbenen Immunantwort

Lymphozyten sind der zentrale Bestandteil in allen erworbenen Immunantworten. Diese haben ihren Ursprung in Knochenmarksstammzellen, die lymphoide (Vorstufe Lymphozyten) Vorläuferzellen bilden. Die lymphoiden Vorläuferzellen entwickeln sich in Knochenmark zu B-

Lymphozyten und im Thymus zu T-Lymphozyten. Knochenmark und Thymus sind primäre lymphatische Gewebe, deren Hauptaufgabe die Lymphopoese ist (= Heranreifung von T- bzw. B-Zellen).

Die sekundären lymphatischen Gewebe sind Lymphknoten, Milz und Mucosa-assoziierte Gewebe (MALT), deren Aufgabe in der Entwicklung einer erworbenen Immunantwort besteht [Vollmar, 2005].

4.2.1.1 T-Lymphozyten

Die T-Vorläuferzellen wandern in den Thymus, wo sie durch Rekombination von Gensegmenten verschiedene T-Zell-Rezeptoren mit unterschiedlicher Spezifität bilden. Unter anderem werden aus einer mit CD3-T-Zell-Rezeptor-Komplex ausgestatteten T-Zelle die CD4- und CD8-positiven T-Zellen exprimiert. Die Funktion der CD4-positiven Zellen, auch T-Helferzellen genannt, besteht darin in virusinfizierten Geweben und in bakteriell infizierten Geweben Zytokine (Interleukin 2,4,5 und 6) zu produzieren, um andere Immunzellen zu aktivieren.

Die Funktion der CD8-positiven Zellen, auch zytotoxische T-Zellen genannt, besteht in der direkten Zerstörung von virusinfizierten körpereigenen Zellen [Vollmar, 2005].

4.2.1.2 Aktivierung der T-Lymphozyten

T-Zellen erkennen fremde Proteine (Antigene), die aber nicht direkt erkannt werden. Makrophagen müssen zunächst Krankheitserreger phagozytieren und zu kurzen Peptidstücke verdauen. Diese Peptidstücke, die in Vesikeln verpackt sind, binden an MHC-Moleküle

(major histocompatibility complex). Dieser Komplex aus Antigen und MHC-Molekül auf der Zelloberfläche wird nun von der T-Zelle mittels T-Zell-Rezeptor erkannt.

Dieser T-Zell-Rezeptor besteht aus einer α - und β -Kette, die spezifisch für jede T-Zelle ist und somit für jedes Antigen.

Der oben beschriebene Mechanismus wird von CD4- bzw. CD8-Molekülen unterstützt, indem sie mit dem MHC-Komplex interagieren und somit die Bindung des T-Zell-Rezeptors an das fremde Protein verstärken.

Die MHC-Moleküle bestehen aus 2 Klassen, die MHC-Klasse 1, die zusammen mit CD8-T-Zellen ihr Antigen erkennen und die MHC-Klasse 2, die zur Antigenerkennung CD4-T-Zellen benötigen [Vollmar, 2005].

4.2.1.3 B-Lymphozyten

B-Lymphozyten besitzen wie T-Lymphozyten eigene Rezeptoren an dessen Zelloberfläche, die spezifisch ein bestimmtes Antigen erkennen. Dies sind Oberflächenimmunglobuline des Typs IgD und IgM, die auch als antigene B-Zell-Rezeptoren bezeichnet werden. Diese 2 Typen unterscheiden sich von den sezernierten Immunglobulinen durch eine kurze transmembranöse und eine kurze intrazelluläre Domäne.

Eine bestimmte Domäne ist wiederum spezifisch für eine bestimmte B-Zelle mit spezifischem B-Zell-Rezeptor, mit dem sie ein passendes Antigen erkennen kann. Dieses Antigen wird nun an einen bestimmten B-Zell-Rezeptor gebunden und dadurch wird die B-Zelle aktiviert [Vollmar, 2005].

4.2.1.4 Aktivierung von B-Lymphozyten

Die Bindung einer B-Zelle mit entsprechendem B-Zell-Rezeptor an ein Antigen führt zu einer Einschleusung des Antikörper-Antigen-Komplexes. Das Antigen wird in Lysosomen, d.h. in kleinere Proteinstücke zerlegt. Diese Fragmente verbinden sich mit MHC-2-Molekülen. Dieser Komplex wird auf der Zelloberfläche einer B-Zelle präsentiert. Dieses Antigen kann nun von einer spezifischen CD4-T-Zelle erkannt werden, was über Rezeptoren und Zytokine zur Stimulation der B-Zelle führt. Durch die T-Zell-Stimulation, erkennt die B-Zelle über deren Rezeptor ein körperfremdes Antigen und kann nun IgM- und IgG-Antikörper sezernieren.

4.2.1.5 Gedächtniszellen

Der Krankheitserreger kann wie besprochen durch T-Helferzellen, T-Killerzellen und Antikörper zerstört werden. Danach fehlt diesen Zellen das stimulierende Antigen und sie sterben letztendlich durch Apoptose. Nur ein geringer Teil der Zellen überlebt diesen Prozess und verweilt über Jahre in einem Ruhezustand im menschlichen Organismus. Diese bezeichnet man als Gedächtniszellen [Vollmar, 2005].

4.2.2 *Humorale Faktoren der erworbenen Immunantwort*

4.2.2.1 Antikörper

Die Bildung der Antikörper wird durch aktivierte B-Lymphozyten gewährleistet. Die Wirkungsweise der Antikörper besteht darin, sich an die Oberfläche von Bakterien zu binden. Dadurch werden die Erreger besser von Phagozyten erkannt und eliminiert. Diesen Mechanismus bezeichnet man als Opsonierung. Antikörperbeladene Bakterien aktivieren das Komplement, wodurch die Bakterienwand des Erregers durch Lyse zerstört wird bzw. Erreger neutralisiert werden [Schmidt, 2007].

4.2.2.2 Eigenschaften der Antikörper

Die 5 verschiedenen Antikörper weisen unterschiedliche Eigenschaften auf:

- **IgM**: Sie sind wichtig bei der Erstantwort, d.h. beim ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger. IgM werden auf der Oberfläche naiver B-Lymphozyten exprimiert.
- **IgD**: Sie werden wie IgM auf der Oberfläche reifer B-Zellen exprimiert. Ihre Funktion ist noch nicht genau geklärt.
- **IgG**: Sie sind wichtig bei der Sekundärantwort, d.h. nach Stimulierung der spezifischen Immunabwehr
- **IgA**: Da sie sich auf den Schleimhäuten der meisten Menschen befinden, besteht ihre Aufgabe in der Abwehr von Erregern auf der Schleimhautoberfläche.
- **IgE**: Sie sind der Auslöser für allergische Reaktionen und befinden sich sowohl als lösliche Form im Blut als auch zellgebunden auf der Oberfläche von Mastzellen.

Eine erfolgreiche Immunabwehr besteht im Zusammenspiel von erworbenen und angeborenen Effektorsystemen [Schmidt, 2007].

5 Die Rolle des Magen- und Darmtraktes

Der Magen-Darm-Trakt stellt ein sehr wichtiges Absorptionsorgan des menschlichen Organismus dar. Für diesen Resorptionsprozess spielt die Gesamtoberfläche des Darms von 200 m² eine wesentliche Rolle. Der Darm bildet eine sehr effektive Darmschleimhaut aus, die den Intestinaltrakt vor Fremd- und Schadstoffen, Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten aus unserer Umwelt schützt.

Somit bildet diese Darmbarriere eine der größten Schutzflächen zwischen Organismus und Außenwelt. Dieses wird durch unspezifische Schutzmechanismen, wie etwa den Muzin-Schutzfilm (Mukosablock), Salzsäure des Magens, enzymatischer Abbau durch Lysozyme, Detergenzwirkung der Gallensäure und Lyse von Bakterienmembran durch Defensine gewährleistet.

Außerdem verfügt der Intestinaltrakt über ein eigenes spezialisiertes Darm-assoziiertes Immunsystem (gut-associated-lymphoid tissue, GALT) [Schmidt, 2007].

Dieses Immunsystem stellt einen wesentlichen Anteil in der Immunabwehr dar, da es ca. 50% aller lymphatischen Zellen umfasst. Weiters beinhaltet der GALT die Lymphfollikel der Mukosa, Peyer-Plaques, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen.

Dieses Immunsystem wird auf eine kontrollierte Art und Weise durch bakterielle Antigene, Nahrungsproteine als auch exogene Antigene

(Pollen) aktiviert. Dies ist Voraussetzung für die Ausbildung der sogenannten oralen Immuntoleranz. Darunter versteht man, dass nicht alle bakteriellen und nutritiven Antigene eine Immunantwort auslösen bzw. durch erhöhten Antigenkontakt Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten [Schmidt, 2007].

Eine Störung der gastrointestinalen Barriere (z.B. Störung der Darmflora, Darmmotilität oder des Darmimmunsystems) führt möglicherweise zu einer erhöhten Antigenaufnahme, die zu lokalen Reaktionen (chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) und zu systemischen Reaktionen (Nahrungsmittelallergien) führen [Grevers und Röcken, 2008].

6 Pathogenese und Einteilung allergischer Erkrankungen

6.1 Definition des Begriffs Allergie

Allergie wird definiert als eine Hypersensitivitätsreaktion aufgrund spezifischer immunologischer Sensibilisierung ausgelöst durch Bestandteile unserer Umwelt (Allergene), zu denen auch Nahrungsmittel zählen [Johansson et al., 2004; Jäger et al., 2008; Ring, 2004].

6.2 Phasen der allergischen Reaktion

Man unterscheidet 2 Phasen:

6.2.1 Sensibilisierungsphase

Diese Immunantwort wird durch den Antigen (=Allergen)-Kontakt ausgelöst und führt zur Produktion entsprechender Antikörper und zur Proliferation spezifischer T-Effektor-Zellen. In dieser Phase ist man zwar sensibilisiert, aber noch nicht erkrankt. Bei Nahrungsmittelallergien unterscheidet man zwischen 2 Sensibilisierungswegen.

Bei Typ 1 Sensibilisierung erfolgt die Auslösung allergischer Reaktion über die Darmschleimhaut, die durch Nahrungsmittel mit einer gewissen Widerstandsfähigkeit gegenüber der gastrointestinalen Verdauung ausgelöst wird (z.B. Milch und Ei).

Die Typ 2 Sensibilisierung wird durch Inhalationsallergene über die Nasen-, Bronchial- oder Mundschleimhaut ausgelöst. Außerdem können kreuzreagierende Nahrungsmittelallergene (z.B. Pollen und Früchte) im Bereich Mundhöhle/Rachen, aber auch im Darm zu einer Sensibilisierung führen [Jäger et al., 2008].

Das Risiko für eine erhöhte Sensibilisierung durch Allergene besteht bei Betroffenen mit bestimmter genetischen Prädisposition (Atopie).

Atopie bezeichnet eine familiär bedingte oder individuelle Tendenz, schon bei niedrigen Dosen von Antigenen eine allergische Immunreaktion auszulösen [Grevers und Röcken, 2008].

Studien zeigen, dass Neugeborene, deren Eltern keine Allergie haben, zu 11-13% im Kindesalter eine allergische Erkrankung entwickeln können. Wenn eines der beiden Elternteile eine Allergie hat, besteht ein Risiko von 20-30% und wenn beide Elternteile erkrankt sind, verdoppelt sich noch einmal das Risiko [Samartin et al., 2001].

Weitere Risikofaktoren sind präpartale Einflüsse wie etwa das Rauchen, Alkohol oder das Zuführen potentieller Nahrungsmittelallergene in der Schwangerschaft (intrauterine Sensibilisierung) oder nach der Schwangerschaft (Stillen). Viele Studien zeigen, dass die Allergensensibilisierung schon in utero beginnt [Samartin et al., 2001]. Treffen Allergene auf eine bestehende Entzündung z.B. im Bereich der Schleimhautbarrieren (Darm) kann die Sensibilisierung erhöht werden. Die vermehrte Exposition von Luftschadstoffen kann zu erhöhter Allergenproduktion und in weiteren Schritten zu Allergenänderung führen und das Sensibilisierungsrisiko steigern [Grevers und Röcken, 2008]. Allergische Erkrankungen treten häufiger in industrialisierten Gebieten als in ländlichen Gegenden auf, d.h. dass umweltbedingte Einflüsse auch eine Rolle in der Entwicklung einer Sensibilisierung spielen [Samartin et al., 2001].

6.2.2 Manifestationsphase

In dieser Phase führt beim sensibilisierten Betroffenen ein erneuter Allergenkontakt zu einer pathogenen allergischen Reaktion [Jäger et al., 2008].

6.3 Einteilung allergischer Erkrankungen

In den 60-er Jahren stellten Coombs und Gell eine Klassifikation krank machender Immunreaktionen in 4 Typen vor. Diese Einteilung erfolgte aufgrund der verschiedenen pathogenetischen Mechanismen [Grevers und Röcken, 2008].

6.3.1 Pathogene Immunreaktion des Typs I (IgE vermittelte Reaktion)

Die IgE vermittelte Immunreaktion ist eine klassische allergische Sofortreaktion, die innerhalb weniger Minuten über IgE Antikörper vermittelt wird.

Durch den Allergenkontakt kommt es zur Vernetzung eines IgE-Molekül auf der Oberfläche von Mastzellen oder basophile Leukozyten, die zur Freisetzung vasoaktiver Mediatorsubstanzen (Histamin, TNF, Leukotriene/Prostaglandine, Zytokine wie IL-4 und IL-5) führt. Diese sind der Auslöser des klinischen Bildes einer Anaphylaxie, Rhinitis, Asthma bronchiale, Urtikaria, Koliken, Diarrhöe, Nahrungsmittel- und Insektengift- Anaphylaxie [Grevers und Röcken, 2008].

6.3.2 Pathogene Immunreaktion des Typs II (Antikörpervermittelte zytotoxische Reaktion)

Bei der etwas selteneren Reaktion vom Typ II reagieren IgG-Antikörper mit Antigenen die auf der Oberfläche von Zellen (z.B. an der Erythrozytenoberfläche gebundene Medikamente oder Zellkomponenten wie das Rhesus-D-Antigen) sitzen.

In weiterer Folge treten zytotoxische Reaktionen vermittelt durch Komplement und Phagozytosemechanismen auf, die von IgG-Antikörpern ausgelöst werden. Dies kann zur Klinik einer Medikamenten- oder RhD-vermittelte Hämolyse, Glomerulonephritis und durch Anti-FcE-Rezeptor-Antikörper bedingte Urtikaria führen [Grevers und Röcken, 2008].

6.3.3 Pathogene Immunreaktion des Typs III (Immunkomplexreaktion)

Bei der Typ III Reaktion richten sich gebildete IgG-Antikörper gegen lösliche Antigene, wie z.B. injizierten Seren, freigesetzte Fragmente von Krankheitserregern (Virushepatitis) oder Schimmelpilzkomponenten, die mehrmals eingeatmet werden. Es entstehen Immunkomplexe (=Antigen-Antikörper-Komplex), die in weiterer Folge das Komplementsystem sowie neutrophile Granulozyten und Thrombozyten aktivieren.

Diese Entzündung kann Gefäß- und Gewebeschädigungen hervorrufen und zeichnet sich in der Klinik einer Serumkrankheit, als Vaskulitis an Haut, Gelenken, Nieren sowie Nephritis, Diarrhöe und Arthritis aus [Grevers und Röcken, 2008].

6.3.4 Pathogene Immunreaktion des Typs IV (T-Zell-vermittelte Reaktion)

Die Typ IV Reaktion wird einerseits als eine klassische Spättypreaktion (DTHR= Delayed Type Hypersensitivity Reaction) und andererseits als eine zellvermittelte Immunreaktion bezeichnet. Diese Immunantwort wird nicht über Immunglobuline sondern durch Immunzellen und zwar über antigenspezifische T-Lymphozyten, die direkt mit dem Antigen oder antigenbeladene Zellen interagieren, ausgelöst.

Auslöser dieser DTHR sind wiederum lösliche Antigene wie etwa Metallionen, niedermolekulare Substanzen wie Duft- oder Konservierungsstoffe, die sich zu Vollantigenen weiterbilden und Proteinantigene von Mykobakterien oder Hefe, die sich auf der Oberfläche von Zellen befinden [Grevers und Röcken, 2008].

Die Immunreaktion wird direkt von T-Zellen gesteuert, die durch Allergenkontakt stimuliert werden. In weiterer Folge werden Zytokine gebildet die die Entzündung aktivieren. Die DTHR benötigt 1-3 Tage um ihre maximale Stärke zu erreichen.

Die klinischen Beispiele bei einer Typ IV Reaktion sind Kontaktekzem, Exantheme oder Colitis.

[Grevers und Röcken, 2008; Ring, 2004]

Die pathogene Immunreaktion des Typs I steht bei den „echten“ Nahrungsmittelallergien mit einem Anteil von 48% im Vordergrund. Die Auslösung einer Typ II, III und IV Reaktion sind in der Pathogenese einer Nahrungsmittelallergie eher seltener [Samartin et al, 2001].

7 Nahrungsmittelallergene

Eine Nahrungsmittelhypersensitivitätsreaktion ist eine Antwort des Immunsystems auf ein „fremdes“ Nahrungsprotein (=Nahrungsmittelallergen) [Sicherer H, 2002].

In diesem Zusammenhang spielen die Natur des Proteins (pflanzlicher oder tierischer Herkunft), biochemische Eigenschaften des Nahrungsproteins, Ort der Aufnahme (oral oder inhalativ), Frequenz und Dosis [Halstensen T.S. et al., 1997] und Art der Behandlung der Proteine [Sampson A., 2004] eine entscheidende Rolle.

7.1 Biochemische Eigenschaften und Ort der Aufnahme der Nahrungsmittelproteine

Nahrungsmittelallergene der Typ 1 Sensibilisierung (orale Aufnahme) sind wasserlösliche, 10 -70 kD große Glykoproteine, die hitzeresistent, säureresistent und gegen Proteasen stabil sind. In diese Kategorie fallen Proteine der Milch (Casein), Erdnuss (Vicillin), Ei (Ovomucoid) und nicht-spezifische Lipid-Transportproteine im Apfel (Mal d 3) und im Mais (Zea m 14).

Birkenpollen Bet v 1 ist ein Beispiel für die Typ 2 Sensibilisierung. Bei der inhalativen Aufnahme bzw. Sensibilisierung kommt es durch die orale Zufuhr, z.B. der Karotte (Dau c 1) und Apfel (Mal d 1) zur allergischen Kreuzreaktion. Diese Nahrungsmittelproteine sind meist hitzelabil, empfindlich gegenüber niedrigem pH-Wert und nicht Proteasen stabil [Sampson, 2004; Sicherer und Sampson, 2006].

7.2 Frequenz der Aufnahme der Nahrungsmittelproteine

Es zeigt sich deutlich, dass in Ländern in denen bestimmte Lebensmittel häufiger gegessen werden, Allergien auf dieses Nahrungsmittel vermehrt auftreten. Das ist z.B. Fisch in Skandinavien, Reis in Japan, Erdnüsse in Amerika und England und Meeresfrüchte in Italien [Sarmartin et al., 2001].

7.3 Dosis der Aufnahme der Nahrungsmittelproteine

Die quantitative Menge des Nahrungsmittelproteins im Nahrungsmittel spielt eine wichtige Rolle, denn bei einem gewissen Überangebot können die Auswirkungen einer Allergen-Antikörper-Reaktion oft nicht mehr kompensiert werden [Wüthrich, 2002].

7.4 Art der Behandlung von Proteinen im Lebensmittel

Dieser Punkt kann durch den Erdnusskonsum in China und Amerika erklärt werden. Der Verzehr der beiden Länder ist ungefähr gleich, aber in China ist die Prävalenz der Erdnussallergie wesentlich geringer als in Amerika.

Der Grund des Unterschiedes besteht in der Art der Zubereitung der Erdnüsse. Die Chinesen verzehren hauptsächlich gekochte oder frittierte Erdnüsse während die Amerikaner trocken-geröstete Erdnüsse verspeisen. Man hat beobachtet, dass die höhere Hitze der Röstung von 180 Grad, die anschließende Reifung und Härtung die Struktur des Proteins so verändert, dass sie ein höheres Allergenpotential aufweisen [Sampson, 2004].

Andererseits kann Kochen die Allergenität bestimmter Nahrungsproteine reduzieren, dies wurde zum Beispiel bei Obst und Gemüse beobachtet [Sicherer S., 2002]. Das Hauptallergen des Apfels, Mal d 1, kann durch Hitzebehandlung denaturiert werden. Durch diese Denaturierung wird die Struktur des Proteins so verändert, dass es von Immunglobulin E nicht erkannt und somit keine allergische Reaktion ausgelöst wird [Putten et al., 2006].

Im Gegensatz zum Apfel führt eine Hitzebehandlung des Fisches zur Auslösung einer allergischen Immunantwort während er ohne Hitzebehandlung zu keiner Reaktion führt [Putten et al., 2006].

Die Auslösung einer allergischen Reaktion ist bei bestimmten Nahrungsmittelallergenen von der durchgeführten oder nicht durchgeführten Hitzebehandlung abhängig [Sicherer und Sampson, 2006], denn manche Nahrungsmittelallergene sind hitzebeständig (z.B. Milch und Ei) und manche hitzelabil (z.B. Obst und Gemüse) [Halstensen et al., 1997].

7.5 Kreuzreaktionen

Unter einer Kreuzreaktion versteht man, wenn ein Allergen A (z.B. Bet v 1 aus Birkenpollen) eine Sensibilisierung verursacht und die gebildeten IgE-Antikörper mit anderen Allergenen B (z.B. Gly m 4 aus der Sojabohne) reagieren kann. Ursachen solcher Reaktionen liegen in der ähnlichen Struktur von Aminosäuresequenzen und in der Ähnlichkeit oder Identität der dreidimensionalen Struktur der Allergene. Auch Teilstrukturen des Antigens (Epitope), die zwischen 2 Allergenen eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen, können schon Kreuzreaktivitäten verursachen [Jäger et al., 2008].

Die Spaltung des Antigens zu kleineren Bruchstücken, werden als Epitope bezeichnet, die in weiterer Folge die spätere Immunreaktion auslösen. Man unterscheidet zwischen Sequenzepitopen und Konformationsepitopen.

Bei ersteren handelt es sich bei Proteinen um Sequenzen von 7 bis 15 Aminosäuren und beim zweiten um Oberflächenbereiche des Moleküls, die durch Faltung der Aminosäurenketten entstehen [Jäger et al., 2008].

Kreuzreaktionen bei Nahrungsmittelallergien werden vor allem durch konservierte Aminosäurereste, die sich auf der Oberfläche von Proteinen befinden und eine phylogenetisch räumliche Struktur (Tertiärstruktur) aufweisen, verursacht. Das heißt das Ausmaß einer Kreuzreaktivität ist abhängig von der phylogenetischen Verwandtschaft der Allergene, der Konservierung der Proteinstruktur und der Aminosäuresequenzidentität zwischen verschiedenen Proteinen [Radauer und Breiteneder, 2007].

7.6 Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Erwachsenen

Studien zeigen, dass die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern höher als bei Erwachsenen ist. Während die Häufigkeit bei Kindern in den ersten 3 Lebensjahren zwischen 0,3-13% ist, liegt diese bei Erwachsenen (Alter 18-79 Jahre) zwischen 1-5% [Halken, 1997; Zuercher et al., 2006; Sicherer, 2002; Lack, 2004; Halstensen et al., 1997; Sicherer und Teuber, 2004; Werfel, 1999; Sohi und Warner, 2008; Ring et al., 2000; Sicherer und Sampson, 2006; Sampson, 2004; VATN, 1997; Rivas, 2009].

Die Auswertung vieler Studien zeigt die Heterogenität in der Prävalenz von Lebensmittelallergien [Rivas, 2009].

Der Grund dafür liegt in den verschiedenen Studiendesigns, Methodik (mit oder ohne diagnostisch medizinische Abklärung mittels DBPFC) und in den Unterschieden der verschiedenen Bevölkerungen (z.B. verschiedene Essensgewohnheiten, genetische Unterschiede) [Rona et al., 2007].

Die Gründe, warum Kinder bei bestimmten Lebensmitteln eine höhere Prävalenz aufweisen, können viele Ursachen haben. Das mögliche Risiko an einer Nahrungsmittelallergie zu erkranken, beginnt ab dem Zuführen von allergenen Lebensmitteln [Halken, 1997a]. Wenige Studien zeigen, dass die Sensibilisierung schon in utero (prenatale Sensibilisierung) beginnt, indem Nahrungsmittelallergene durch die Plazenta in den Fetus gelangen [Halken, 1997a].

Eine Studie von Chandra und Hamed zeigt, dass bei 2-3,7 % prädisponierte Neugeborenen spezifische IgE Antikörper gegen Milch/Eier Proteine, mittels RAST analysiert, gefunden wurden [Chandra und Hamed, 1991].

Die postnatale Sensibilisierung auf Nahrungsmittel ist vor allem ein Problem bei Kindern unter 3 Jahren. Der Grund dafür liegt in einer noch unvollständigen Entwicklung der Schleimhautbarriere, der lokalen und systemischen Immunantworten und in einer erhöhten Darmdurchlässigkeit für Makromoleküle [Halken, 1997b].

Studien von Frühgeburten zeigen, dass Nahrungsmittelallergene aufgrund einer vermehrten intestinalen Permeabilität mehr aufgenommen werden und ein fast 100fach stärkeres Allergenpotential aufweisen als bei Normalgeburten mit „normaler“ Entwicklung des Gastrointestinaltraktes. Somit erhöht sich das Risiko bei Frühgeburten eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln [Weaver et al., 1984; Robertson et al., 1982].

Eine andere Studie von Liem et al. verglich Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht mit Normalgeburten mit normalem Geburtsgewicht. Es stellte sich heraus, dass die Entwicklung des Gastrointesti-

naltraktes und Immunsystems keinen Einfluss darauf hat, ob sich das Risiko für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie in der frühen Kindheit erhöht sondern vielmehr die zu frühe Zufuhr potentieller Nahrungsmittelallergene [Liem et al, 2007].

Diese Aussage lässt sich am Beispiel der Kuhmilchallergie erklären (cow milk protein allergy=CMPA). Es gibt eine signifikante Assoziation zwischen der frühen Fütterung von Säuglingsmilchnahrung mit Kuhmilch und einer darauf folgenden und anhaltenden Entwicklung einer CMPA. In der Muttermilch befinden sich zwar auch geringe Mengen an „fremden“ Protein, diese führen aber eher zur Toleranz als zur allergischen Sensibilisierung [Host et al., 1995]. Bei etwa 0,5 % an gestillten Säuglingen wurden reproduzierbare klinische Reaktionen (IgE vermittelte immunologische Reaktion) auf CMP (= cow milk protein) beobachtet [Host, 1994].

7.7 Die 8 häufigsten Nahrungsmittelallergene bei Kindern und Erwachsenen

In Industrieländern sind die 8 häufigsten Nahrungsmittelallergene: Eier, Erdnüsse, Kuhmilch, Nüsse, Fisch, Meeresfrüchte, Getreide und Soja [Zuercher et al., 2006; Vierk et al, 2007]. Eier, Milch, Erdnüsse, Weizen, Soja, Nüsse, Fisch und Meeresfrüchte sind jene Lebensmittel, die 90 % aller Nahrungsmittelallergien bei Kindern auslösen [Sicherer und Teuber, 2004; Sicher und Sampson, 2006].

Wobei Allergien auf Milch, Eier, Soja und Weizen bei 80 % der Kinder mit dem Schulalter wieder verschwinden [Sicherer und Sampson, 2006].

Bei Erwachsenen sind die häufigsten Nahrungsmittelallergene Fisch, Meeresfrüchte, Erdnüsse und Nüsse wie z.B. Walnuss, Cashew Nuss.

7.7.1 Nahrungsmittelallergie auf Milch

Die Kuhmilch-Allergie (cow's milk allergy = CMA) ist die häufigste Nahrungsmittelallergie in der Kindheit (2,5-3,2% der Kinder, Alter \leq 3 Jahre)[Fox und Thomson, 2007; Sicherer, 2002; Sicherer und Sampson, 2006]. CMA tritt vor allem in den ersten Lebensjahren auf und in den ersten Wochen bei der Umstellung von Muttermilch auf Säuglingsmilchnahrung mit Kuhmilch [Wilson, 2005]. Die CMA erholt sich jedoch mit einer Inzidenz von 45-56 % nach einem Jahr, 66-77 % nach 2 Jahren und 71 -87 % nach 3 Jahren [Host et al., 1995; Madsen, 1997]. Somit entwickeln 80 -90 % der Kinder bis zu einem Alter von 5 Jahren eine natürliche Toleranz gegenüber der Kuhmilch und somit liegt die Prävalenz an CMA im Erwachsenenalter (18 – 79 Jahren) nur mehr bei 0,1 -0,5 % [Crittenden und Benett, 2005]. Bei einer verfrühten IgE-Antwort auf Kuhmilcheiweiß (cow's milk protein allergy = CMPA), z.B. bei einer Sensibilisierung in utero, zeigt sich, dass diese Kinder ein erhöhtes Risiko für eine anhaltende CMA, für eine Entwicklung einer Allergie auf andere Lebensmittel sowie für eine Entwicklung auf Inhalationsallergene aufweisen [Host et al., 1995]. Die reproduzierbare klinisch abnorme Reaktion auf Kuhmilchprotein (cow's milk protein = CMP) kann durch die Wechselwirkung zwischen einem oder mehreren Milcheiweißen und einem oder mehreren Immunmechanismen (Typ I, II, III IV) zustande kommen. Derzeit wurden nur für Typ I, III und IV Reaktionen auf CMP nachgewiesen. [Host, 1994; Fox und Thomson, 2007].

Die Kuhmilch enthält mehr als 20 Proteine, die eine allergische Reaktion auslösen können. Unter anderem sind das Kasein (α -, β -, γ - Kasein) und Molkeproteine (α -Laktalbumin, β - Laktoglobulin, Rinderserumalbumin, Immunglobulin) [El-Agamy, 2007; Sharma et al., 2001].

Laktoferrin und andere Kuhmilchenzyme wurden auch mit einer allergischen Reaktion auf Kuhmilch in Verbindung gebracht [El-Agamy, 2007]. Lara-Villoslada et al. zeigten auch, dass das Kasein/Molkeprotein-Verhältnis in Bezug auf die allergene Wirkung eine wichtige Rolle spielt [Lara-Villoslada et al., 2005].

Viele Studien zeigen, dass Kasein und β -Laktoglobulin die dominierenden Allergene in der Kuhmilch sind [El-Agamy, 2007].

Jarvinen et al. fand heraus, dass es sich um 5 IgE-bindende Epitope (2 auf α -s2-Kasein, 1 auf α -s1-Kasein und 2 auf γ -Kasein) handelt, die bei Patienten eine anhaltender Allergie auslösen [Jarvinen et al., 2002]. Weiters wurden Strukturen von Sequenzepitope bei IgE-Antikörpern von α -Laktalbumin und β -Laktoglobulin erkannt. Es wurden 4 IgE-bindende Epitope auf α -Laktalbumin und 7 IgE-bindende Epitope auf β -Laktoglobulin gefunden [El-Agamy et al., 2007].

Kreuzreaktionen der Kuhmilch mit anderen Wiederkäuern (Ziege oder Schaf) sind darauf zurückzuführen, dass α -Kasein eine 85% Homologie der Aminosäuresequenzen bei den 3 verschiedenen Milcharten aufweist. Kreuzreaktionen zeigen sich auch bei β -Laktoglobulin zwischen Kuh- und Ziegenmilch aufgrund ähnlicher Sequenzhomologien der beiden Proteine.

Obwohl die Aminosäuresequenzen zwischen α -Laktalbumin und β -Laktoglobulin unterschiedlich sind, lassen sich Kreuzreaktionen zwischen den beiden nachweisen [El-Agamy, 2007].

7.7.2 Nahrungsmittelallergie auf Hühnerei

Neben Milch ist das Hühnerei das zweit-häufigste Lebensmittel, das eine allergische Reaktion auslöst [Savage et al., 2007]. Hier zeigt sich auch, dass Kinder unter 3 Jahren mit 0,2-7% eine höhere Prävalenz einer Hühnereiallergie als im Erwachsenenalter (1,3%, Alter 18 – 79 Jahren) aufweisen. [Rona et al., 2007], da 50% der Kinder bis zum Schulalter eine natürliche Toleranz entwickeln [Lemon-Mule et al., 2008; Shek et al., 2004].

Bei der Hühnereiallergie zeigt sich, dass je früher eine Sensibilisierung stattfindet desto eher eine spätere Sensibilisierung auf Aeroallergene und eine Entwicklung von Asthma stattfindet [Savage et al., 2007].

Die häufigsten Nahrungsmittelallergene befinden sich im Eiklar. Diese sind Ovomukoid (Gal d 1), Ovalbumin (Gal d 2), Ovotransferrin (Gal d 3), Lysozym (Gal d 4), und Ovomuzin. Diese 5 bedeutenden Fraktionen machen 80 % des Proteingehalts aus. Jedoch weiß man über die Allergenität dieser 5 Allergenproteine im Detail noch nicht sehr viel [Hildebrandt et al., 2007].

Ovomukoid ist das dominante Allergen im Eiklar, obwohl das Ovalbumin in größerer Menge vorhanden ist. Der Grund dafür liegt in der Hitzelabilität des Ovalbumins, d.h. dass das Protein durch Hitzebehandlung denaturiert wird und dadurch die Allergenität verliert, während das Ovomukoid hitzeresistent ist sowie resistent gegenüber anderen Formen der Denaturierung. Ovomukoid ist ein Glykoprotein, der Kohlenhydratanteil liegt bei 20%. Es ist bekannt, dass es aus 186 Aminosäuren besteht, diese bilden 3 Domänen aus [Mine et al., 2003; Lemon-Mule et al., 2008; Urisu et al., 1996].

Ovalbumin ist ein Phosphoglykoprotein, das aus 3 Fraktionen besteht. IgE-bindende Epitope wurden im Bereich der Aminosäuren 1-10 sowie 323-339 und 105-122 gefunden [Jäger et al., 2008].

Ovotransferrin (= Conalbumin), Ovomuzin und Lysozym sind von ihrer Allergenität weniger bedeutend und alle drei sind auch hitzelabil [Urisu et al., 1997]. Kreuzreaktionen kommen zwischen den verschiedenen Allergenen des Hühnereis, d.h. zwischen den einzelnen Fraktionen des Eiklars bzw. des Eidotters und zwischen beiden vor [Walsh et al, 1987]. Langeland et al. zeigt auch, dass Kreuzreaktionen zwischen Ei und Hühnerfleisch auftreten können bzw. zwischen den Eiern verschiedener Vogelarten wie etwa zwischen Eiklar von Huhn, Gans, Ente, Wachtel, Truthahn und Seemöwe [Langeland et al, 1983].

7.7.3 Nahrungsmittelallergie auf Weizen

Eine Nahrungsmittelallergie auf Weizen kann sowohl bei Kindern (0,4%, Alter \leq 3 Jahren) als auch bei Erwachsenen auftreten, aber auch hier entwickelt sich bei ca. 80 % eine natürliche Toleranz ab dem Schulalter [Battais et al., 2005; Sicherer und Sampson, 2006].

Bei Erwachsenen steht die IgE-medierte Reaktion auf Weizen bzw. Weizenmehl, das sogenannte „Bäcker Asthma“, im Vordergrund. Denn 15 % aller Bäcker und Müller, die berufsbedingt mit Weizenmehl arbeiten und somit vermehrt inhalieren, entwickeln allergische Reaktionen (Asthma) auf dieses Lebensmittel [Palacin et al., 2007; James et al, 1997]. Weizenmehlproteine werden aufgrund ihrer verschiedenen Löslichkeit in 2 Kategorien eingeteilt: Einerseits die wasser- und salzlöslichen Albumine und Globuline (Lipidtransferproteine=LTPs), die zur Familie der α -Amylase/Trypsin-Inhibitoren gehören, diese machen 20% (15% Albuminfraktion und 5% Globulinfraktion) des Gesamtproteingehalts aus.

Andererseits die wasser- und salzunlöslichen Gliadine und Glutenine, welche als Prolamine bezeichnet werden, diese machen 80% (je 40% Gliadin- und Gluteninfraktion) des Gesamtproteingehaltes aus. Gliadine werden eingeteilt in α -, β -, γ -, ω -Gliadine, wobei letzteres noch in ω_1 , ω_2 , und ω_5 unterteilt ist [Battais et al, 2005].

Allergene finden sich mit unterschiedlicher Bedeutung in Gluten, Albumin und Globulin. Albumin, Globulin, Thioredoxin, Peroxidase und andere lösliche Enzyme zeigen die stärkste IgE-medierte Reaktion auf Weizen [Palacin et al., 2007]. Sie bestehen aus einer Sequenz von 125 Aminosäuren und sie besitzen fünf IgE-bindende Epitope [Jäger et al, 2008].

Allerdings zeigen die Prolamine auch allergische Reaktionen. Das allergene Potential des Glutenins ist innerhalb des Glutens stärker ausgeprägt als Gliadin. Dies beruht darauf, dass sie aus unterschiedlichen hochmolekularen und niedermolekularen Untereinheiten in unterschiedlichen Kombinationen bestehen [Battais et al., 2005].

Ein weiteres wichtiges Allergen im Weizen ist das Lipid-Transfer-Protein, mit einem Molekulargewicht von 9-kDa ist es ein Polypeptid und thermolabiler als andere LTPs [Palacin et al, 2007].

Kreuzreaktionen finden sich vor allem zwischen den verschiedenen Getreidemehlen, wie z.B. Weizen, Roggen, Gerste, und Hafer. Eine bedeutende Rolle nehmen dabei die α -Amylase-Inhibitoren ein, die aufgrund hoher Sequenzidentität (70 bis 91%) die Kreuzreaktionen zwischen den Getreide erklärt [Jones et al, 1995; Jäger et al, 2008].

7.7.4 Nahrungsmittelallergie auf Sojabohne

In den letzten Jahren wurde die Sojabohne zu einem immer wichtiger werdenden Zusatzstoff in vielen Lebensmitteln aufgrund ihres Protein- und Ölgehalts. Deswegen wird die Sojabohne in der Lebensmittelindustrie heutzutage vermehrt eingesetzt [Ballmer-Weber et al., 2007; Paschke et al., 2001]. Die Prävalenz liegt bei Kindern unter 3 Jahren bei ca. 0,4% und bei Erwachsenen liegen bis heute keine aussagekräftige Daten vor [Holzhauser et al., 2009; Sicherer und Sampson, 2006].

Die Sojabohne ist das letzte von den 4 Lebensmitteln bei dem sich ab dem Schulalter bei ca. 80% der Kinder eine natürliche Toleranz entwickelt [Sicherer und Sampson, 2006]. Die Sojabohne enthält 37% Proteine und wird in eine Globulinfraktion (80-90%), die durch Ultrazentrifugation weiters in 2S- bis 15S-Fraktionen aufgetrennt werden kann, und in eine Molkefraktion (10-15%) unterteilt [Ballmer-Weber et al., 2007; Jäger et al., 2008]. Yungiger et al. entdeckte vor allem Allergene in der 2S-, 7S- und 11S-Fraktion und einen geringen Anteil auch in der 15S-Fraktion [Yunginger et al., 1991]. Burks et al. zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Allergenität in allen 4 Fraktionen, wobei erhebliche individuelle Unterschiede bestehen [Burks et al., 1994].

Bis heute wurden 16 IgE-bindende Sojabohnenproteine entdeckt und manche von ihnen wurden genauer analysiert: der Kunitz-Trypsin-Inhibitor (20kDa, 181 Aminosäuren) ist ein Minor-Allergen und trägt ein Sequenz- und ein Konformationsepitop.

Der Thiol-Protease Gly m Bd 30k ist ein Major-Allergen und besitzt 5 dominante IgE-bindende Epitope. Der Gly m Bd 28 k ist ein 26-kDa-Glykoprotein und fungiert auch als Major-Allergen [Holzhauser et al., 2009].

Die Sojabohnen-Hüllproteine Gly m 1 (Major-Allergen) und Gly m 2 spielen vor allem als respiratorische Allergene eine Rolle, das sie durch Inhalation von Sojapartikeln eine Immunantwort auslösen und gehören deswegen nicht zu den Nahrungsmittelallergien im eigentlich Sinn [Ballmer-Weber et al., 2007].

Das Allergen Gly m 3, das zur Profilinfamilie gehört, trägt 2 Konformationsepitope. Das Major-Allergen Gly m 4 zeigt vor allem IgE-Kreuzreaktivitäten mit Major-Birkenpollen-Allergen Bet v 1 [Ballmer-Weber, 2007].

Holzhauser et al. analysierte 2 weitere Sojabohnen-Allergene und zwar Gly m 5 (β -Conglycinin) und Gly m 6 (Glycinin). Glycinin befindet sich in der 11S-Fraktion und β -Conglycinin in der 7S-Fraktion. β -Conglycinin ist ein Trimer aus 3 Untereinheiten und zwar aus α -, α' -, β . Glycinin ist ein hexamer-Protein, das aus 5 Untereinheiten (G1, G2, G3, G4, G5) besteht. Es besteht aus einer sauren und basischen Kette, die durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft sind [Holzhauser et al., 2009].

Allergenes Potential wurde hauptsächlich bei den α -Untereinheiten des Minor-Allergens von β -Conglycinin, den sauren Untereinheiten (G1) des Major-Allergens von Glycinin (G) nachgewiesen. Das letzte Allergen ist 2S-Albumin, das als Minor-Allergen in der Sojabohne fungiert [Holzhauser et. al, 2009].

7.7.5 Nahrungsmittelallergie auf Fisch

Fisch spielt in der menschlichen Ernährung eine wichtige Rolle aufgrund seines hohen Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen [Van Do et al, 2005; Bugajska-Schretter et al, 1998].

Hypersensitivitätsreaktionen auf Fisch finden sich vermehrt an Küstenregionen wie z.B. Norwegen, wo Menschen in der Fischindustrie arbeiten oder viel Fisch konsumieren. Die Prävalenz einer Fischallergie in diesen Regionen liegt bei Erwachsenen (0,4%, Alter 18 – 79 Jahren) eine höhere Prävalenz als Kinder (0,1%, Alter ≤ 3 Jahren) aufweisen [Sicherer und Sampson, 2006].

Viele Fischarten lösen eine allergische Reaktion aus, jedoch konzentrieren sich die allergologischen Analysen auf den Kabeljau, da dieser am häufigsten (90%) eine Sensibilisierung verursacht [Hansen et al, 2004; Untersmayr et al, 2006]. Bislang wurden 20 Antigene im Kabeljau entdeckt, von denen spielt das Major-Allergen, Gad c1, die wichtigste Rolle.

Dieses saure Protein hat ein niedriges Molekulargewicht (12 kDa) ist hitzestabil, gegen Denaturierung resistent, besteht aus 118 Aminosäuren und einem Glukoserest und ist relativ stabil gegen proteolytische Prozesse [Hansen et al, 2004; Bugajska-Schretter et al, 1998; Jäger et al, 2008]. Die Tertiärstruktur des Gad c1 zeigt 3 Domänen mit jeweils 2 Helices (AB, CD und EF) [Untersmayr et al, 2006].

Dieses Major-Allergen zählt zu den Kalzium-bindenden Muskelproteinen des Sarkoplasmas, den sogenannten Parvalbumine. Diese wurden in hohen Mengen in weißen Muskeln von niederen Wirbeltieren und in geringen Konzentrationen in Skelettmuskeln von höheren Wirbeltieren gefunden. Parvalbumin regelt die Relaxation der Muskelfasern und steuert den Ca^{2+} -Ein bzw. Austritt der Muskelzelle [Untersmayr et al, 2006].

Viele Studien zeigen, dass die Struktur von Parvalbumin homolog zu vielen anderen Fischarten ist. Dadurch konnten Kreuzreaktionen mit anderen Fischarten (z.B. Seelachs, Lachs, Thunfisch, Dorsch, Barsch, Karpfen und Aal) aufgrund des Gad-c-1-Homologe nachgewiesen werden [Bugajska-Schretter, 1998; Hansen et al, 2004; Van Do et al, 2005; Van Do et al, 2005].

Bugajska-Schretter et al. zeigt, dass durch das Fehlen des Kalziums, Parvalbumin deutlich an IgE-Bindungsfähigkeit verliert und weiters einen Hinweis auf das Vorhandensein von Epitopen liefert [Bugajska-Schretter et al, 1998].

7.7.6 Nahrungsmittelallergie auf Meeresfrüchte

Unter die Kategorisierung der Meeresfrüchte werden 2 Gruppen gezählt und zwar die Arthropoden und die Mollusken. Zur Gruppe der Mollusken gehören 3 Klassen: Gastropodae (Schnecke, Seeohr), Bivalvia (Venusmuschel, Miesmuschel und Auster) und die Klasse Cephalopodae (Tintenfisch, Kamm-Muschel und Meeres-Schnecke). Zur Gruppe der Arthropoden gehört die Klasse der Crustaceen (Garnele, Hummer, Krabbe, Languste, Fluss- und Taschenkrebse) [Kandyil und Davis, 2009].

Aus einer Metaanalyse von Rona et al. geht hervor, dass die Prävalenz einer Meeresfrüchteallergie bei Erwachsenen (2%, Alter 18-79 Jahren) höher ist als bei Kindern (0,1%, Alter \leq 3 Jahren) [Sicherer und Sampson, 2006]. Aus einer Telefonumfrage von Sicherer et al. geht hervor, dass die Garnele, Krabbe, Hummer, Muschel, Auster und Miesmuschel jene Meeresfrüchte sind, die am häufigsten eine allergische Reaktion auslösen [Sicherer et al, 2004].

Das allergene Protein in Meeresfrüchten ist das Tropomyosin. Es ist ein hitzestabiles Protein, das essentiell für die Muskelkontraktion bei Wirbeltieren und bei Wirbellosen ist. Das Tropomyosin bei Wirbellosen ist ein 34-41 kDa schweres Molekül, das eine große Homologie in der Aminosäuresequenz bei den verschiedenen Spezies aufweist und dieses Allergen ist für die meisten IgE-medierten allergischen Reaktionen von Meeresfrüchten verantwortlich. Interessanterweise hat das Tropomyosin von Wirbeltieren kein allergenes Potential [Kandyil und Davis, 2009].

Bis heute wurden 10 verschiedene Tropomyosine in Crustacea Meeresfrüchte und 6 verschiedene Tropomyosine in Mollusca Meeresfrüchte gefunden. Die häufigsten Mollusken Allergene sind z.B. Auster (Cra g 1, Cra g 2), Ohrschnecke (Hal m 1), Schnecke (Tur c 1), Tintenfisch (Tod p 1), Muschel (Per v 1), Kammuschel (Chl n 1) und Octopus (Oct v 19).

Die häufigsten Crustacea Allergene sind z.B. das Major-Allergen in der braunen Garnele (Pen a 1), Sandgarnele (Met e 1), weißen Garnele (Pen i 1), schwarzen Tigergarnele (Pen m 1), weißen Fußgarnele (Lit v 1), Hummer (Hom a 1, Pan s 1) und Krabben (Cha f 1) [Leung et al, 1998; Chu et al, 2005; Kandyil und Davis, 2009].

Es wurden innerhalb der Garnele 3 neue Allergene entdeckt und zwar Arginin-Kinase (Pen m 2, Lit v 2), Kalzium-bindendes Protein des Sarkoplasmas (SCP und Lit v 4) und Myosin-Kette (Lit v 3) [Kandyil und Davis, 2009].

Kreuzreaktionen innerhalb der Crustaceen-Spezies und Mollusken-Spezies und zwischen Crustaceen und Mollusken wurden aufgrund der Tropomyosin-Aminosäuresequenz-Homologie zwar identifiziert, sind aber bis heute aufgrund der fehlenden Informationen der primären Strukturen der Mollusken-Tropomyosin noch nicht ganz verstanden. Außerdem wurden 8 IgE-bindende Epitope bei der braunen Garnele (Pen a 1) entdeckt, die auch für die Kreuzreaktionen innerhalb der Crustaceen verantwortlich gemacht werden [Emoto et al, 2009].

Das Tropomyosin agiert auch als Panallergen und verursacht aufgrund der Strukturverwandtschaft Kreuzreaktionen mit z.B. der Hausstaubmilbe und Insekten (Heuschrecke und Kakerlake) [Kandyil und Davis, 2009].

7.7.7 Nahrungsmittelallergie auf Erdnüsse

Die Erdnussallergie ist mit einer Prävalenz von 0,8 bis 1% bei Kindern unter 5 Jahren datiert [Sicherer und Sampson, 2006; Kagan et al, 2003; Burks, 2008].

Aus vielen Studien geht hervor, dass die Prävalenz einer Erdnussallergie am Ansteigen ist [Burks, 2008; Sicherer et al, 2003; Sicherer und Sampson, 2007]. Eine Studie aus England, die von 1989 bis 1995 durchgeführt wurde, zeigt, dass die Erdnussallergie bei Kindern unter 5 Jahren von 1,3% auf 3,2% angestiegen ist [Burks, 2008]. Aber aus einer kürzlich durchgeführten Studie in Amerika von Ben-Shoshan et al. wurde nachgewiesen, dass sich die Prävalenz bis dato nicht gravierend verändert hat [Ben-Shoshan et al, 2009].

Während sich bei anderen Lebensmitteln im Laufe der Kindheit eine natürliche Toleranz entwickelt, ist die Erdnussallergie andauernd [Yu et al, 2006]. Ho et al. zeigt jedoch, dass sich bei 21% der Kinder unter 5 Jahren eine natürliche Toleranz entwickelt, wenn sie von Geburt an eine geringe IgE-Sensibilisierung auf Erdnüsse aufweisen [Ho et al, 2008]. Damit ergibt sich bei Erwachsenen (18 – 79 Jahren) eine Prävalenz von 0,6% [Sicherer und Sampson, 2006].

Die Erdnuss zählt zu den Leguminosen und enthält als Speicherproteine Albumine und Globuline. Globuline bestehen aus Arachin und Conarachin, während die Albumine aus Agglutinin, Lektin (ConA)-reaktives Glykoprotein, Phospholipase sowie Inhibitoren für Proteasen und α -Amylasen bestehen [Yan et al, 2005; Jäger et al, 2008].

Bisher wurden in diesen Fraktionen 8 Allergene identifiziert und zwar Ara h 1- Ara h 8 mit einem Molekulargewicht zwischen 12 und 70 kDa [Krause et al, 2009]. Die 3 Major-Allergene sind Ara h 1 ein Vicilin, Ara h 2 ein Konglutinin und Ara h 3 ein Glycinin.

Letzteres ist als Isoform des Ara h 4 anzusehen, d.h. sie haben eine fast identische Struktur (91% Homologie) [Krause et al, 2009]. Ara h 5 ist ein Profilin [Sicherer und Sampson, 2007]. Ara h 6 und Ara h 7 sind Konglutinin-ähnlich und wiederum als Isoformen des Ara h 2 anzusehen [Yan et al, 2005].

Ara h 8 zählt zu den Bet-v-1-homologen Proteinen und zeigt somit Kreuzreaktionen zwischen Bet-v-1 und dem homologen Protein Ara h 8 [Mittag et al, 2004]. Das letzte Allergen Ara h 9, dessen genaue Struktur noch nicht genau identifiziert wurde, zählt zu den Lipid-Transfer-Proteinen und ist ein Minor-Allergen. Aus einer kürzlich veröffentlichten Studie von Krause et al. zeigt sich, dass Ara h 9 vor allem in der mediterranen Gegend eine wichtige Rolle spielt [Krause et al, 2009].

Ara h 1 und Ara 2 sind jene Allergene, die bei 90% aller Patienten I-gE-Antikörper (mittels Serum-IgE nachgewiesen) bilden, während für Ara h 3 bei 45 und 95% der Patienten IgE-Antikörper nachgewiesen wurden [Yan et al, 2005; Sicherer und Sampson, 2007].

Ara h 4, Ara h 6 und Ara h 7 sind Minor-Allergene und lösen bei 40-50% der Patienten eine allergische Reaktion aus [Yan et al, 2005]. IgE-Epitope finden sich bei Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 [Schreffler et al, 2004; Flinterman et al, 2008].

Maloney et al. bewies, dass Menschen, die an einer Erdnussallergie leiden, gleichzeitig auch auf Nüsse (86%) sensibilisiert sind und 34% zeigen allergische Symptome auf mindestens eine Nusssorte. Somit besteht ein Zusammenhang von Kreuzreaktionen zwischen Erdnuss und Nuss von 28 bis 50% [Maloney et al, 2008]. Manche dieser Kreuzreaktionen lassen sich dadurch erklären, dass die Erdnuss und bestimmte Nusssorten homologe Epitope aufweisen [Skripak und Wood, 2008]. Leon et al. zeigte homologe IgE-bindende Epitope zwischen dem Major Allergen Ara h 2 und der Mandel und der Paranuss [Leon et al, 2006].

7.7.8 Nahrungsmittelallergie auf Nüsse

Die Prävalenz einer Nahrungsmittelallergie auf Nüsse beträgt bei Kindern unter 3 Jahren 0,2% und bei Erwachsenen (18 – 79 Jahren) 0,5% [Sicherer und Sampson, 2006], wobei 9% der Kinder ab dem Schulalter eine natürliche Toleranz entwickeln [Fleischer et al, 2005]. In den USA und Europa sind jene Nüsse, die am häufigsten eine allergische Reaktion auslösen, die Walnuss, Cashewnuss, Mandel, Pekanuss, Paranuss, Haselnuss, Macadamianuss, Pistazie und Pinienkerne [Skripak und Wood, 2008]. Aus einer Studie von Sicherer et al. zeigt sich, dass 45% der Patienten mehr als auf eine Nussart allergisch reagieren [Sicherer et al, 2003]. Einige Nusssorten wurden genauer analysiert und zwar die Haselnuss, Wallnuss, Paranuss und die Cashewnuss. Die anderen wurden noch nicht näher charakterisiert.

Die Haselnuss besitzt folgende Allergene:

Das 18 kDa schwere Major-Allergen Cor a 1 und dieses ist homolog zum Birkenpollenallergen Bet v 1.

Das Cor a 2 Allergen, ein 14 kDa schweres Major-Allergen, ist ein Profilin mit Homologie zu Bet v 2 [Pastorello et al, 2002].

Das Cor a 8 ist ein Lipid-Transfer-Protein mit einem Molekulargewicht von 9 kDa. In Europa zeigt sich Cor a 8 als Minor-Allergen mit einer Sensibilisierungsrate von 3% während in Spanien das Cor a 8 ein Major-Allergen mit einer Sensibilisierungsrate von 77% darstellt [Pastorello et al, 2002; Schocker et al, 2004]. Cor a 9 ist ein Major-Allergen und gehört zu der Familie der 11S-Globuline [Schocker et al, 2004]. Cor a 11 ist ein 48 kDa schweres Allergen, ein Speicherprotein, das zur Familie der Viciline gehört [Jäger et al, 2008]. Andere Major-Allergene haben Molekulargewichte von 47, 32 und 35 kDa. Diese wurden als Samenspeicherproteine identifiziert.

Das 32 kDa Allergen gehört zu den Familien der 2S-Albumine, das 35 kDa Allergen gehört zu den Legumine und das 47 kDa gehört zu der Vicilin-Familie [Pastorelle et al, 2002]. Haselnüsse zeigen Kreuzreaktionen mit Walnüssen, Pekanüssen, Cashewnüssen, Paranüssen und Pistazien [Jäger et al, 2008].

Die Walnuss besitzt folgende Allergene:

Das Major-Allergen Jug r 1 ist ein 2S-Albumin-Speicherprotein mit einer hohen Sequenzhomologie zu Ber e 1 in Paranüssen. Ein weiteres Major-Allergen ist Jug r 2, ein 7S-Globulin-Speicherprotein, das zur Vicilin-Gruppe gehört. Das Allergen Jug r 3 ist ein Lipid-Transfer-Protein [Wallowitz et al, 2006]. Das letzte Allergen das Jug r 4 hat ein Molekulargewicht von 58 kDa und zählt zu den 11S-Legumin-Speicherproteine. Es zeigt Sequenzhomologien zu Cor a 9 aus Haselnüssen und Ana o 2 aus Cashewkernen. Somit zeigen sich bei Walnüssen Kreuzreaktionen mit Haselnüssen, Cashewkernen, Paranüssen, Pekanüssen, Pistazien und Mandeln [Wallowitz et al, 2006].

Das Paranussallergen ist das 13 kDa schwere 2S-Albumin Ber e 1 [Pastorello et al, 1998]. Die Paranüsse zeigen Kreuzreaktionen mit Walnüssen, Pekanüssen, Haselnüssen, Cashewnüssen und Pistazien [Jäger et al, 2008].

Bei den Cashewnüssen wurden bislang 3 Allergene identifiziert:

Das Allergen Ana o 1 hat ein Molekulargewicht von 50 kDa und ist ein 7S-Globulin und zählt zur Gruppe der Viciline. Das Major-Allergen Ana o 2 ist ein 11S-Globulin mit einer Sensibilisierungsrate von 62% [Wang et al, 2002]. Das letzte Major-Allergen ist das Ana o 3, ein 2S-Albumin mit einem Molekulargewicht von 13 kDa und einer Sensibilisierungsrate von 81%.

Kreuzreaktionen zeigen sich zwischen Walnuss und Cashewnuss, aufgrund einer starken Homologie ihrer Epitope. [Robotham et al, 2005].

8 Nahrungsmittelintoleranzen

Wie schon im 1. Kapitel erklärt werden Nahrungsmittelintoleranzen als nicht immunologische Hypersensitivitätsreaktionen nach Nahrungsaufnahme definiert [Ispano et al., 1998]. Sie werden in enzymatische, pharmakologische und unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen (=pseudoallergische Reaktionen) eingeteilt [Wüthrich, 2002].

8.1 Enzymatische Nahrungsmittelintoleranzen

Diese Nahrungsmittelunverträglichkeiten entstehen aufgrund von enzymatischen Defekten im Gastrointestinaltrakt. Durch die verringerte Absorption bestimmter Lebensmittel, gelangen diese in tiefere Darmabschnitte und führen dort zu bestimmten Symptomen [Wilson, 2005].

8.1.1 Laktoseintoleranz

Laktoseintoleranz bzw. Laktosemalabsorption ist die häufigste enzymatische Intoleranz nach Nahrungsaufnahme von Milch und Milchprodukten. Die Prävalenz liegt bei Kaukasiern zwischen 6 und 12%, wobei sie kann in bestimmten ethnischen Gruppen bis zu 60% betragen [Ortolani und Pastorello, 2006].

Diese Prozentsätze variieren aufgrund verschiedener ethnischer Unterschiede. Während in Afrika und Asien fast 100% der Bevölkerung einen Laktasemangel aufweisen, zeigt sich in Mittel- und Südeuropa ein geringerer Anteil (10-50%).

Dieser Mechanismus ist auf molekularer Ebene noch nicht genau erforscht, aber die enge Korrelation zwischen verminderter Laktaseaktivität und 2 Polymorphismen aufwärts des Laktasegens auf Chromosom 2q, der bei Position 13910 ein C/T-Polymorphismus und bei Position 22018 ein G/A-Polymorphismus aufweist, kann ein Grund dafür sein [Matthews et al, 2004].

Die Laktoseintoleranz entsteht aufgrund eines Laktasemangels (= β -Galactosidase-Mangel). Laktose wird normalerweise durch hydrolytische Spaltung im Dünndarm durch Laktase in Glucose und Galactose gespalten. Wenn nun ein Laktasemangel vorliegt, führt dies zu einer unvollständigen Spaltung der Laktose. Das Substratangebot in der Darmflora wird vergrößert und durch bakterielle Spaltung im Colon kommt es nun zur Bildung von Gasen und organischen Säuren, die die Darmperistaltik fördern und den osmotischen Druck erhöhen. Letztendlich führt die Laktoseintoleranz zu Schmerzen, Blähungen, Übelkeit und Durchfällen. In schweren Fällen kann es auch zu Dehydratationen, Elektrolytabnormalitäten und zu Problemen eines normalen Wachstums führen [Wilson, 2005].

Der Schweregrad der Symptomatik hängt von der zugeführten Laktosedosis, von der Geschwindigkeit der Magenentleerung, der Aktivität der Laktase und der bakteriellen Darmflora ab [Genser D., 2007].

Bei der Laktoseintoleranz unterscheidet man zwischen der kongenitalen (angeborenen), primären und sekundären Intoleranz.

Bei der kongenitalen Form fehlt Lactase vollständig. Es ist eine sehr seltene Krankheit und führt bei Säuglingen zu schweren osmotischen Durchfällen. Die primäre Laktoseintoleranz zeichnet sich durch eine Abnahme der Laktaseaktivität aus, die von Kindern bis Erwachsenen verschieden ist. Je nach Rückgang der Aktivität kann Laktose in kleinen Mengen oder gar nicht verdaut werden.

Bei der sekundären Form entwickelt sich eine Laktoseintoleranz durch vorhergehende Erkrankungen wie etwa Gastroenteritis, Darmoperation, zystische Fibrose oder Immundefekte. Sie wurde auch vorübergehend bei Kindern, die eine Antibiotika- oder Phototherapie gemacht haben, beobachtet [Wilson, 2005].

8.1.2 Fructoseintoleranz

Bei der Fructoseintoleranz muss man zwischen der intestinalen Fructosemalabsorption und der hereditären Fructoseintoleranz (HFI) differenzieren.

Die hereditäre Fructoseintoleranz ist ein autosomal-rezessiv vererbter Mangel an dem Enzym Fructose-1-Phosphataldolase (Aldolase B) [Davit-Spraul et al, 2008], das sowohl Fructose-1-Phosphat als auch Fructose-1,6-Diphosphat spaltet [Barshop et al, 2003]. Durch den verringerten Abbau der Fructose kommt es zu einer Anhäufung in der Leber, Niere und Darmwand, die in weiter Folge zu Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinalen Schmerzen und Hypoglykämie führt [Davit-Spraul et al, 2008]. Die Prävalenz der HFI ist nicht genau bekannt, jedoch beträgt sie bei Kaukasiern 1:20.000 [Davit-Spraul et al, 2008].

Die intestinale Fructosemalabsorption resultiert aus einer Beeinträchtigung des Transportsystems GLUT 5, das das Monosaccharid Fructose normalerweise in den Dünndarm transportiert. Aufgrund dieses Defekts wird die mit der Nahrung aufgenommene Fructose unvollständig im Dünndarm resorbiert und gelangt wie bei der Laktoseintoleranz ins Colon. Dort angelangt wird sie von Darmbakterien abgebaut und es entstehen einerseits Gase und andererseits organische Säuren, die die Darmperistaltik fördern und den osmotischen Druck erhöhen.

Letztendlich führt die Fructoseintoleranz zu gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen, Durchfall, Erbrechen und Bauchschmerzen. Die Symptome sind von der Menge der zugeführten Fructose abhängig [Genser , 2007].

Prävalenzdaten zur intestinalen Fructosemalabsorption liegen kaum vor [Genser, 2007].

8.1.3 Histaminintoleranz

Die Histamin-Intoleranz wird sowohl zu den enzymatischen Intoleranzen als auch zu den pharmakologischen Intoleranzen gezählt und nimmt somit eine Sonderstellung ein [Jäger et al., 2008]. Außerdem wird Histamin auch bei allergischen Reaktionen freigesetzt und die Effekte des Histamins können einer allergischen Reaktion gleichen. Histamin ist ein starker Mediator in vielen biologischen Reaktionen [Maintz und Novak, 2007].

Histamin wird durch die Aminosäure Histidin durch Kohlendioxidabspaltung gebildet und wird in Mastzellen, Basophilen, enterochromaffinen Zellen, Nervenzellen und in Thrombozyten gespeichert.

Die Aktivierung von Histamin bzw. von Mastzellen erfolgt einerseits durch spezifische Allergene und andererseits durch nicht-immunologische Stimuli wie etwa Neuropeptide, Komplementfaktoren, Cytokine, Lipoproteine, Adenosin, chemische und physikalische Faktoren (hohe Temperaturen, Trauma), Alkohol, Drogen und bestimmte Lebensmittel. Histamin bindet an 4 verschiedene Rezeptoren [histamin 1 rezeptor (H1R), H2R, H3R und H4R] an der Zielzelle [Maintz und Novak, 2007].

Die enzymatische Histaminintoleranz entsteht aufgrund eines Ungleichgewichtes von Histamin. Einerseits liegt der Grund in einer verminderten Aktivität der Enzyme Diaminoxidase und Histamin-N-Methyltransferase (HNMT), welche das Histamin abbauen sollen. Die Diaminoxidase baut exogen (Lebensmittel) zugeführtes Histamin durch oxidative Deaminierung ab, während die Histamin-N-Methyltransferase durch Ringmethylierung intrazelluläres Histamin abbaut [Maintz und Novak, 2007].

Andererseits zeigen aufgrund genetischer Unterschiede manche Menschen einen verringerten Histaminmetabolismus. So wurde ein Polymorphismus auf dem Chromosom 7q35 des Gens Diaminoxidase (DAO) gefunden. Somit entsteht letztendlich ein Überangebot von Histamin, das zu Symptomen führt, die einer allergischen Reaktion gleichen wie etwa Durchfall, Hypotonie, Rhinitis, Tachykardie, Kopfschmerzen, Verstopfung der Nase, Asthma oder Urtikaria.

Diese Beschwerden können durch histaminreiche Nahrung (Käse, Salami, Schinken, Gemüse, Fisch, Sauerkraut), Alkohol (Wein). Drogen (DAO-Inhibitoren), Bakterien, Allergien, Mastozytose und gastrointestinale Blutungen hervorgerufen werden. Der Histamingehalt im Lebensmittel steigt mit dem Grad des mikrobiellen Verderbs sowie während des Produktionsprozesses durch die Fermentierung.

Die Prävalenz einer Histamin-Intoleranz liegt bei 1% und 80% davon befinden sich im mittleren Alter [Maintz und Novak, 2007].

8.2 Pharmakologische Nahrungsmittelintoleranzen

Diese Nahrungsmittelunverträglichkeit tritt vor allem bei empfindlichen Personen nach Genuss bestimmter Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an Histamin und anderen pharmakologisch aktiven Aminen auf. Somit zählt Histamin nicht nur zu den enzymatischen sondern auch zu den pharmakologischen Intoleranzen, wobei die Symptomatik die gleiche ist. Histamin gehört zu den biogenen Aminen, die ab einer gewissen Dosis pharmakologische Effekte hervorrufen. Zu diesen pharmakologisch aktiven Substanzen zählen unter anderem auch Tyramin, Serotonin Phenylethylamin und Tryptamine [Shalaby, 1997].

Biogene Amine entstehen im Stoffwechsel (Mikroorganismen, Tiere, Pflanzen und Menschen) durch enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren [Shalaby, 1997].

Die Entstehung von biogenen Aminen ist zurückzuführen auf die Anwesenheit von freien Aminosäuren, von Mikroorganismen die Aminosäuren decarboxylieren und von günstigen Konditionen der Mikroorganismen für Wachstum und Produktion ihrer Enzyme. Durch diese Veränderung werden aus den Aminosäuren hoch aktive Substanzen mit starker pharmakologischer Wirkung. Biogene Amine können exogen durch Lebensmittel wie Wein, fermentiertes Fleisch, Fischprodukte, Käse, fermentiertes Gemüse, Eier und Bier aufgenommen werden. Diese führen in Normalfall zu keinen gesundheitlichen Schäden, erst bei zu hoher Dosis oder Insuffizienz normaler Metabolismen können Symptome auftreten. [Suzzi et al, 2003; Shalaby, 1997].

Hohe Mengen von biogenen Aminen finden sich vor allem in Lebensmitteln, die mit Bakterien kontaminiert sind [Shalaby, 1997].

Genauere Prävalenzdaten zu den pharmakologischen Intoleranzen liegen nicht vor, da die Differentialdiagnose in diesem Fall sehr schwierig ist [Maintz und Novak, 2007].

Bei den biogenen Aminen unterscheidet man zwischen den psychoaktiven Substanzen (Histamin), die das Nervensystem angreifen und den vasoaktiven Substanzen (Tyramin, Tryptamin, Phenylethylamin), die sich auf das vaskuläre System auswirken [Shalaby, 1997].

Tyramin findet sich vor allem in Käse, Wein, Wurst und Fisch. Es führt vor allem bei Patienten, die mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) behandelt werden, zu Kopfschmerzen und Bluthochdruck [Shalaby, 1997]. Tryptamin findet sich z.B. im Orangensaft, Tomaten, Bananen [Santos, 1996] und führt in hohen Dosen zu Bluthochdruck [Shalaby, 1997].

Phenylethylamin kann zu Migräne und Bluthochdruck führen und eine gewisse Empfindlichkeit besteht bei Patienten unter Behandlung mit MAO-Hemmern [Shalaby, 1997]. Es findet sich in Käse, Rotwein und Schokolade [Santos, 1996]. Serotonin führt zu Muskel-Vasodilatation und findet sich in Obst und Gemüse [Ortolani und Pastorello, 2006].

8.3 Unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen

Diese Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden auch als „pseudoallergische Reaktion“ bezeichnet, da sie allergische Reaktionen imitieren, ohne dass immunologische Sensibilisierungen bzw. Antikörper nachgewiesen werden können [Reese et al, 2009].

Für diese Pseudoallergien werden einerseits Medikamente wie nicht-steroidale Antiphlogistika, Muskelrelaxantien und Röntgenkontrastmittel und andererseits Nahrungsmittelzusatzstoffe wie z.B. Tatzazin, Benzoesäure und Sulfite verantwortlich gemacht [Reese et al, 2009].

Diese Intoleranzreaktionen werden durch die Abgabe von Mediatoren aus Blutbasophilen oder aus Mastzellen verursacht, wobei der vollständige Pathomechanismus dieser Intoleranzreaktionen noch unbekannt ist („Idiosynkrasien“) [Zuberbier et al, 2002].

Pseudoallergische Reaktionen auf Lebensmittelzusatzstoffe können Symptome wie Rhinitis bis zum Asthmaanfall, Beschwerden im Bereich des Magen-Darm-Traktes, Kopfschmerzen, rezidivierende Angioödem und chronische Urtikaria verursachen.

Ob es sich bei diesen Krankheitsbildern immer um einen pseudoallergischen Mechanismus handelt, ist fraglich. Denn vor allem die Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in diesem Zusammenhang sind umstritten [Reese et al, 2009].

Das Problem bei den Pseudoallergien besteht in der Diagnostik, da derzeit keine zuverlässigen in vivo oder in vitro Tests zur Verfügung stehen [Werfel, 1999]. Somit liegen nicht viele aussagekräftige Prävalenzdaten vor und wenn variieren sie erheblich.

Eine Studie von Young mittels DBPFC zeigt, dass Unverträglichkeiten auf Nahrungsmittelzusatzstoffe mit einer Häufigkeit von 0,01 und 0,23% (Alter 18-79 Jahren) vorkommen [Young, 1997]. In einer anderen Studie von Zuberbier et al. mittels DBPFC reagierten 37% der Patienten im Alter von 18 – 79 Jahren mit chronischer Urtikaria auf Nahrungsmittelzusatzstoffe [Zuberbier et al, 2002].

9 Psychische Aversionen auf Lebensmittel

Psychische Aversionen auf bestimmte Lebensmittel oder Lebensmittelzusatzstoffe sind in der EAACI Klassifizierung nicht enthalten, da sich diese mit keiner wissenschaftlichen Methode beweisen lassen. Vielmehr glauben einige Patienten an einer Nahrungsmittelhypersensitivität zu leiden, obwohl eine solche objektiv nicht vorliegt [Ortolani und Pastorelli, 2006].

Man nimmt an, dass die falsche Wahrnehmung einer Unverträglichkeit vor allem bei Menschen auftritt, die eine psychische Erkrankung oder eine Persönlichkeitsstörung aufweisen [Knibb et al, 1999].

Pearson glaubt, dass eine der Gründe warum manche Menschen vermehrt eine Hypersensitivitätsreaktion auf Lebensmittel wahrnehmen, eine psychosomatische Reaktion ist. Er nimmt an, dass die eigenen Ängste auf bestimmte Lebensmittel pathophysiologische Änderungen mit sich bringen können, die der Symptomatik einer immunologischen Reaktion gleichen. Dies könnte zum Beispiel der Fall sein, wenn die Betroffenen ein Buch oder Zeitungsartikel über dieses Thema lesen und dann annehmen sie würden an diesem leiden.

Das heißt, dass bestimmte Symptome, die bei einer allergischen Reaktion oder Intoleranz auftreten, von den Personen eingebildet wahrgenommen werden. Diese können aber medizinisch nicht nachgewiesen werden [Pearson, 1985].

Aus einer Studie von Knibb et al. zeigt sich, dass eine falsche Wahrnehmung einer Nahrungsmittelunverträglichkeit mit einer psychi-

schen Belastung bei Frauen und Männern verbunden ist [Knibb et al, 1999].

Eine andere Studie zeigt, dass unter College Studenten, die an einer klinischen Depression leiden, 71% angaben an einer Allergie zu leiden [Bell et al, 1991].

10 Diagnostik von Nahrungsmittelallergien und-intoleranzen

Die Diagnostik von Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen stellt für jeden Mediziner ein großes Problem dar. Die tägliche Praxis zeigt, dass es nicht immer einfach ist, die klinischen Symptomaten, die häufig multifaktoriell bedingt sind, einem Krankheitsbild zuzuschreiben.

Zum Beispiel löst die Laktoseintoleranz Symptome hervor, die einer allergischen Reaktion ähneln, aber beide unterscheiden sich in ihrer diagnostischen Abklärung und anschließenden diätetischen Therapie [Ring et al, 2001].

Die richtige Diagnostik ist insofern von großer Wichtigkeit um Patienten ohne Nahrungsmittelunverträglichkeiten von unnötigen Diäten abzuhalten, die zu Mangel- bzw. Fehlernährung, Essstörungen und psychosozialen Problemen führen können, während eine vorhandene Unverträglichkeit ohne medizinische Abklärung zu Wachstumsproblemen, körperlichen Beeinträchtigungen und auch zu psychosozialen Problemen führen können [Sampson, 1999].

Die diagnostische Abklärung einer Nahrungsmittelunverträglichkeit basiert, je nachdem ob es sich um eine Nahrungsmittelallergie oder –intoleranz handelt, aus 5 verschiedenen Methoden: Anamnese und Patiententagebuch, Hauttest, In-vitro-Verfahren, Eliminationsdiät und oraler Provokationstest [Ring et al, 2001]. Eine andere und empfindlichere Methode um Nahrungsmittelintoleranzen (z.B. Laktose und Fructose) zu identifizieren ist noch der Hydrogen-Atemtest. Die Histaminintoleranz wird durch die Blutanalyse gesichert.

10.1 Anamnese und Patiententagebuch

Die diagnostische Abklärung beginnt mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Das Ziel dieses Gesprächs ist es herauszufinden, ob es sich um eine lebensmittelinduzierte Unverträglichkeitsreaktion mit immunologischen oder nicht immunologischen Hintergrund handelt [Sampson H, 1999].

Wenn eine Lebensmittelallergie vermutet wird, ist es noch wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine IgE-vermittelte oder nicht IgE-vermittelte Reaktion handelt, denn die anschließenden Hauttests und orale Provokationen unterscheiden sich aufgrund der verschiedenen Mechanismen.

Außerdem muss der Schweregrad der nahrungsinduzierten Reaktion, der Zeitabstand zwischen Nahrungsaufnahmen, die Manifestation der Beschwerden, die Quantität und Qualität (Prozessierungszustand) der Lebensmittel erfasst werden. Weiters ist die körperliche Aktivität und Medikamenten- und Alkoholeinnahme zu berücksichtigen, da sie eine allergische Reaktion verstärken bzw. auslösen können.

Die genetische Vorbelastung, d.h. ob die Eltern an einer Allergie leiden und ob bestimmte Respirationsallergien vorliegen, ist auch noch von großer Wichtigkeit, um ev. Kreuzreaktionen ausschließen zu können.

Als Hilfestellung für eine gute Anamnese ist die Führung eines Ernährungstagebuchs. Die Patienten müssen genau aufschreiben wann, was und wie viel sie essen und trinken. Dadurch kann man Rückschlüsse auf bestimmte allergene Nahrungsmittel, bestimmte Intoleranzen und auch auf chronische Erkrankungen (Atopic dermatitis, Gastroenteritis) ziehen [Sampson H, 1999].

10.2 Hauttest

Die diagnostische Abklärung einer Nahrungsmittelallergie wird primär durch Hauttestung durchgeführt. Es ist eine kostengünstige und schnelle Untersuchung [Sicherer und Sampson, 2006].

Die Hauttestung wird vor allem bei Patienten mit Verdacht auf eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie angewandt [Sicherer S, 2002]. Dieser Test wird durch eine Tropfpipette, Tuberkulin - Nadel oder standardisierten Prick - Nadel bzw. Prick - Lanzette, welche mit kommerziell erhältlichen Nahrungsmittlextrakten oder mit nativen Nahrungsmitteln (roh oder gekocht) gefüllt sind, auf eine bestimmte Stelle auf der Haut aufgetragen, eingerieben oder injiziert [Sicherer S, 2002].

Bei einem positiven Test kommt es zu einer örtlich begrenzten allergischen Hautreaktion (Durchmesser von 3 mm oder mehr), die durch Sensibilisierung an Mastzellen gebundener IgE-Antikörper ausgelöst wurde. Die Beurteilung des Testergebnisses erfolgt unter Berücksichtigung der Negativkontrollen (salzhaltige Glycerin-Lösung) und der

Positivkontrolle (Histamin, welche zu einer Histaminfreisetzung aus den Mastzellen der Epidermis führt) [Sicherer S, 2002].

Es ist während einer Untersuchung zu beachten, dass verschiedene Medikamente wie etwa Antihistaminika, die Hauttestung hemmen können. Deswegen sollte man diese Medikamente mit einem bestimmten Zeitintervall bis zum Testtermin absetzen [Sicherer, 2002]. Es gibt verschiedene Verfahren der Hauttestung, den Pricktest, Intrakutantest, den Prick-zu-Prick oder Reibtest und den Atopie-Patchtest. Beim Pricktest wird eine Allergen-Lösung in Glycerin mit einer Tropfpipette am Arm aufgetragen. Mit einer standardisierten Pricktestnadel oder-Lanzette wird an dieser Stelle leicht eingestochen. Nach 15 bis 20 Minuten wird unter Beurteilung der Quaddel das Testergebnis abgelesen [Jäger et al, 2008]. Der Pricktest zeigt eine Sensitivität von 75-95% und eine Spezifität von 30-60% [Sicherer S, 2002].

Das Problem bei diesem Test besteht in der Unsicherheit von Spezifität und Sensitivität, denn die meisten Nahrungsmittlextrakte sind in Bezug auf Gesamtproteingehalt, Gehalt an Einzelallergenen oder biologischer Aktivität noch nicht standardisiert. Somit unterscheiden sich die Extrakte in ihrer Allergenität von Hersteller zu Hersteller und können ev. zu falsch-negativen Testresultaten führen [Ballmer-Weber, 2000].

Beim Intrakutantest werden adäquat verdünnte Nahrungsmittelallergen-Extrakte mit einer Tuberkulin-Nadel injiziert [Jäger et al, 2008]. Intradermale Hauttestungen sollten eher vermieden werden, weil sie vermehrt zu falsch-positiven Ergebnissen führen und systemische Reaktionen hervorrufen können. Sie sind zwar sensitiver als Pricktests, aber dafür zeigen sie eine geringere Spezifität [Sicherer, 2002; Samspon H, 1999].

Bei der Prick-zu-Prick-Testung verwendet man native Nahrungsmittel. Dabei wird zunächst die Prick- Nadel in das Lebensmittel und anschließend in die Haut des Patienten gestochen [Jäger et al, 2008].

Dieser Test ist sensitiver als der Pricktest, aber auch nicht standardisiert. Aus einer Studie von Ballmer-Weber et al. zeigt sich eine Sensitivität von 100% auf rohen Sellerie während die Pricktestung mit kommerziellen Sellerieextrakt nur eine Sensitivität von 48-86% zuließ [Ballmer-Weber et al, 2000].

Der Reibtest, bei dem das native Nahrungsmittel mehrmals auf die Haut gerieben wird, wird erst bei vorherigem negativem Ausfall des Prick-zu-Prick-Tests angewendet [Jäger et al, 2008].

Der Atopie-Patchtest ist eine Sonderform des Epikutantests, der bei Patienten mit atopischem Ekzem, ausgelöst durch Aeroallergene oder durch Nahrungsmittel, eingesetzt wird [Darsow et al, 1995]. Er wird für nicht IgE-medierte Reaktion eingesetzt. Der Atopie-Patchtest ist verglichen mit dem Pricktest spezifischer, dafür weniger sensitiv [Ciantoferoni und Spergel, 2009].

Das Problem bei manchen Hauttests ist, dass erhältliche kommerzielle Nahrungsmittelextrakte oft unzulänglich sind aufgrund der Labilität des verantwortlichen Allergens und somit die Allergenität oft stark variiert. Deswegen sollten auch negative Hauttests mit rohen Lebensmitteln (z.B. Apfel, Orangen, Bananen, Sellerie) nochmals überprüft werden, um falsch-negative Testresultate ausschließen zu können [Sicherer und Sampson, 2006; Sampson, 1999].

Zweitens zeigen Kinder unter einem Jahr oft negative Hauttests, obwohl sie an einer IgE-medierten Allergie leiden. Kinder unter 2 Jahren können kleinere Quaddeln bilden, weil sie vermutlich einen Mangel an Antigen spezifischem IgE und eine geringere Hautreaktivität aufweisen [Sampson, 1999].

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei einem negativen Hauttest eine IgE-mediierte allergische Reaktion ausgeschlossen werden kann und bei einem positiven Testergebnis deutet es lediglich auf die Anwesenheit einer symptomatischen Allergie hin [Sampson, 1999].

10.3 In-vitro-Diagnostik: Serum IgE Bestimmung

Ein anderer Weg um IgE-mediierte Nahrungsmittelallergien zu bestimmen, ist die Messung des Nahrungsmittel-spezifischen Serum-IgE mittels RAST (Radio-Allergen-Sorbent-Test), FEIA (Fluoreszenzimmunoassay) und ELISA (Enzymlinked-Immunsorbentassay) [Ring et al, 2001; Ciantoferoni und Spergel, 2009]. Das zu untersuchende Allergen wird kovalent an ein Trägermaterial gebunden und mit dem Serum des Patienten versetzt. Die jeweiligen spezifischen IgE-Antikörper werden gebildet und binden sich an das Allergen [Sicherer H, 2002].

Diese immunologischen Testmethoden unterscheiden sich aufgrund der verschiedenen Festphasen (Zellulose, Polystyrol), Papierdisk, etc.) und des verwendeten Markers. Die anschließende Detektion der IgE-Antikörper erfolgt meistens kolorimetrisch und auch mit Fluoreszenz- und Farbstoffpräzipitationsverfahren [Jäger et al, 2008]. Die Resultate der IgE-Werte werden in IE (Internationale Einheiten)/ml in kU/I oder in Klassen (1-6) eingeteilt. [Sicherer H., 2002].

Jedoch zeigt sich auch bei den in-vitro-Testverfahren, dass die Sensitivität und Spezifität je nach Assay aufgrund der unterschiedlichen Standardisierung verschieden sind, zudem variiert die Qualität der standardisierten Lebensmittelextrakte von Hersteller zu Hersteller [Ring et al, 2001].

Die In-Vitro-Testverfahren (vor allem RAST) sind zwar weniger sensitiv als die Haut-Prick-Tests, sie erlauben dafür eine Quantifizierung der spezifischen IgE-Antikörper und sie können auch mit Einnahme von Medikamenten wie Antihistaminika durchgeführt werden [Sicherer H, 2002].

Heutzutage wird das CAP-System FEIA (Pharmacia und UpJohn Diagnostics, Uppsala, Sweden) am häufigsten angewendet, wodurch die Vergleichbarkeit der Resultate sicher gestellt wird, da die meisten Hersteller für die jeweiligen Testverfahren eigene Referenzeinheiten haben, wodurch die Testergebnisse zwischen den verschiedenen Testverfahren nicht verglichen werden können [Jäger et al, 2008].

Spezifische IgE-Konzentrationen wurden in einem Kollektiv von Kindern unter 5 Jahren mit dem CAP-System FEIA und dem DBPCFC verglichen bzw. überprüft. Bestimmte Lebensmitteln zeigten bei spezifische IgE-Konzentrationen (Ei: 6 kU/L, Milch: 32 kU/L, 15 kU/L Erdnuss, 20 kU/L Kabeljau) mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit eine allergische Reaktion. Aus einer anderen Studie zeigt sich, dass schon bei einer spezifischen IgE-Konzentration von weniger als 15 kU/L Milch eine allergische Immunantwort ausgelöst wird. Somit zeigt sich, dass die Höhe des IgE-Titers stark von der jeweiligen Person (Alter, andere allergische Erkrankungen) und Lebensmitteln abhängig ist und man kann keine allgemeingültige IgE-Konzentration definieren, die eine allergische Immunantwort auslöst.

Es ist schwierig zu bestimmen, ab welcher Konzentration der Patient „nur“ eine Sensibilisierung gegen entsprechende Lebensmittel aufweist und ab wann sie in eine klinisch relevante Sensibilisierung übergehen [Sicherer, 2002].

Ein 95%-iger prädiktiver Wert konnte bis heute nur bei Milch, Ei, Erdnuss, Nuss, Sesam und Fisch definiert werden [Ciantoferoni und Spergel, 2009].

Bei einem negativen Hauttest und in-vitro-Test zeigt sich eine Abwesenheit einer allergischen IgE-medierten Reaktion mit einer hohen prädiktiven Genauigkeit von 95%. Ein positiver Test weist auf eine Sensibilisierung, aber auf keine 100% Diagnose einer Lebensmittelallergie hin [Ring et al, 2001].

10.4 Eliminationsdiät

Die Eliminationsdiät basiert auf dem Ausschlussprinzip, d.h. wenn mittels Anamnese, Hauttest oder in-vitro-Diagnostik ein Lebensmittel für eine allergische Reaktion verantwortlich gemacht wird, ist dieses aus dem täglichen Ernährungsplan zu eliminieren [Sampson, 1999]. Somit soll sich eine Besserung der Symptome zeigen und soll gleichzeitig den Beweis für dessen Kausalität liefern [Sicherer, 2002].

Um die korrekte Durchführung dieser Diagnostik sicherzustellen, sind ein paar Punkte von großer Wichtigkeit. Erstens müssen alle Lebensmittel, die das entsprechende Allergen bzw. die entsprechenden Allergene enthalten, eliminiert werden. Zweitens muss der Patient eine entsprechende Compliance mitbringen, damit er die entsprechenden diätetischen Maßnahmen einhält. Und drittens müssen andere Faktoren (Medikamente, starke körperliche Belastung), die diese Symptome ev. verstärken oder verschlimmern, minimiert oder abgesetzt werden [Sampson, 1999].

Diese Eliminationsdiät dauert meistens, je nach Schweregrad und Typ der Symptome, 1-6 Wochen. Es ist sehr wichtig, dass der Patient von einem Allergologen und Diätassistent die ganze Zeit überwacht wird, um einerseits eine adäquate Ernährungsweise sicherzustellen und andererseits um die Ergebnisse richtig zu interpretieren [Sicherer, 2002].

Das Problem dieser diagnostischen Abklärung ist, dass man, obwohl die Symptome vielleicht oder gar nicht verschwunden sind, nicht definitiv das entsprechende Allergen bzw. die entsprechende Unverträglichkeit identifiziert hat, da Nahrungsmittelintoleranzen dieselben Symptome wie Nahrungsmittelallergien verursachen können. Zum Beispiel Kinder, bei denen man annimmt sie leiden an einer Milchallergie können genauso an einer Laktoseintoleranz leiden, aber diese kann mit einer Eliminationsdiät nicht identifiziert werden [Sampson, 1999].

Wenn eine Eliminationsdiät erfolgreich war, darf man einen potentiellen Placeboeffekt nicht ausschließen. Außerdem sollte die absolute Relation zwischen Symptomen und Lebensmitteln mit einer anderen Methode noch bestätigt werden und zwar mit der oralen Provokation [Sicherer, 2002].

10.5 Orale Provokationstest

Die letzte Stufe zur Abklärung einer Nahrungsmittelunverträglichkeit ist die orale Provokation mit Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittelzusatzstoffen. Diese kann offen, einfachblind oder doppelblind sein. Die doppelblinde, placebokontrollierte Lebensmittelprovokation gilt als der Goldstandard für die Diagnostik, da sie die Erwartungshaltung des

Patienten durch Nichtwissen der Provokation nicht beeinflusst [Sampson, 1999].

Einerseits zeichnet sich die DBPCFC dadurch aus, dass sie mit großer Sicherheit das Vorhandensein einer Nahrungsmittelunverträglichkeit beweist bzw. widerlegt [Bruijnzeel-Koomen et al, 1995] und andererseits dient sie als wissenschaftliches Instrument um z.B. Sensitivität und Spezifität von diagnostischen Methoden (Hauttest, in-vitro-Bestimmung) zu evaluieren [Ballmer-Weber et al, 2000]. Die falsch-negativ Rate bei DBPCFC liegt bei 3% [Sicherer, 2002].

Die diagnostische Abklärung mittels DPBCFC wird nicht bei jedem Patienten durchgeführt, da sie sehr zeit- und personalaufwendig ist. In 3 bestimmten Fällen wird sie auf jeden Fall durchgeführt: Erstens bei chronisch verlaufender Erkrankung wie etwa einer atopischen Dermatitis oder einer gastrointestinalen Manifestation, deren Symptome durch eine Eliminationsdiät zwar eine Linderung brachte, aber man möchte mit der DPBCFC die Allergie auslösenden Lebensmitteln noch genauer identifizieren. Zweitens wird die orale Provokation für ein präziseres Ergebnis bei Patienten angewendet, die an einer akuten Lebensmittelallergie leiden und die Anamnese und in-vitro-Diagnostik noch nicht aussagekräftig genug waren bzw. eine Diskrepanz aufweisen.

Drittens dient sie als Überprüfung bei Kindern mit bekannter Lebensmittelallergie auf Milch, Ei, Getreide und Sojabohne, die mit dem Schulalter meistens eine natürliche Toleranz entwickeln. Damit sollen unnötige Diäten über einen längeren Zeitraum ausgeschlossen werden [Ito und Urisu, 2009].

Orale Provokationstest werden nur von geschulten Ärzten meistens ambulant, aber auch stationär im Krankenhaus durchgeführt um für den Notfall (anaphylaktische Schockreaktion) ausgerüstet zu sein. Bevor der Test durchgeführt wird, müssen entsprechende Medikamente (Antihistaminika), die das Testergebnis verfälschen würden, 72 Stunden zuvor abgesetzt werden. Der Test darf nur bei Patienten mit einem Alter über 3 Jahren, die sich in einem guten gesundheitlichen Zustand befinden, durchgeführt werden [Sampson, 1999; Ito et al, 2009]. Lebensmittel, die als Allergene oder Additivaintoleranz vermutet werden, müssen 7-14 Tage vor der oralen Provokation strikt aus der Diät eliminiert werden [Sampson, 1999].

Früher wurde das zu überprüfende Lebensmittel lyophilisiert und in Kapseln (Verum und Placebokapseln) abgefüllt für die orale Provokation herangezogen. Heute wird es im nativen Zustand im Lebensmittel versteckt und an 2 verschiedenen Tagen (einmal Verum und einmal Placebo) verabreicht. [Sampson, 1999; Jäger et al, 2008]. Die Dosis der Lebensmittel, mit welcher die DPBCFC durchgeführt wird, hängt einerseits von der Anamnese ab und andererseits von der angegebenen Literatur. Daten zur minimalen Dosis (lowest observed adverse effect level=LOAEL), die schon zu Beschwerden führen und mit der die orale Provokation begonnen wird, liegen kaum vor.

Aus Studien zur Bestimmung der minimalen Allergie-auslösenden Dosis zeigt sich eine große Heterogenität. Eine Studie von Hourihane et al. gibt eine minimale Dosis für Erdnuss von 0,1 mg Protein an. In dieser Studie zeigt sich, dass die Dosierung innerhalb der Patienten, die an einer Erdnussallergie leiden, großen Schwankungen unterliegt. Manche Patienten reagierten schon bei Dosierung von 0,1 mg, manche erst bei 5 mg und einige erst bei einer Dosis über 50 mg [Hourihane et al, 1997].

Eine andere Studie von Scibilia et al. zeigt, dass die Schwellendosis einer allergischen Reaktion von Getreideproteinen zwischen 0,1 und 1,6 g liegt [Scibilia et al, 2006].

Hier zeigt sich, dass die Auslösung einer allergischen Reaktion stark von der Sensibilität des Einzelnen abhängig ist und somit ist es sehr schwierig entsprechende Schwellendosen für die orale Provokation anzugeben [Hourihane et al, 1997].

Eine typische orale Provokation zeigt eine Studie von Ito et al.: Die Anfangsdosis sollte 1 g (1 ml) oder weniger betragen. Anschließend werden alle 15-30 Minuten die verabreichten Dosen verdoppelt. Es werden insgesamt 3-6 verschiedene Mengen z.B. 1, 2, 4, 8 und 16 g gekochtes Eiklar oder 1, 5, 10, 25, 50 und 100 ml Milch verabreicht. Bei verarbeiteten Produkten wie z.B. gekochten Eier oder Fisch ist es sehr wichtig, dass die Allergenität des entsprechenden Proteins erhalten bleibt. Niedrigere Dosierungen werden bei jenen Patienten gegeben, bei denen der Verdacht auf schwerwiegende allergische Reaktionen besteht. Insgesamt dauert die Untersuchung 2 Stunden; bei allergischen Spättypreaktionen dauert diese länger [Ito und Urisu, 2009].

Der Ausschluss bzw. das Vorhandensein einer Nahrungsmittelunverträglichkeit kann mit fast 100%-iger Aussagekraft mit DPBCFC nachgewiesen werden.

10.6 H₂-Atemtest

Der H₂-Atem-Test ist eine andere Methode um bestimmte Nahrungsmittelintoleranzen (Kohlenhydratmalabsorptionen) zu diagnostizieren. Dieses nicht-invasive Verfahren wird für Laktose-, Fruktose-, Sorbitol-, Saccharose-, d-Xylose-, Glukose-, Laktulose- und Inulinintoleranzen eingesetzt [Braden, 2009].

Das Prinzip dieses Tests besteht darin, dass durch die unvollständige Absorption des jeweiligen Zuckers im Dünndarm durch bakterielle Zersetzung Gase im Dickdarm entstehen. Diese Gase werden vom Dickdarm in das Blut aufgenommen und über die Lunge abgeatmet. Dieses Prinzip wird diagnostisch genutzt, indem die entstandenen Gase (Wasserstoff) über die Ausatemluft in ppm gemessen wird. Die abgeatmete Wasserstoffmenge ist abhängig von der zugeführten Kohlendratmenge, die in den Kolon gelangt.

Vor der Testdurchführung wird beim nüchternen Patienten ein Basalwert gemessen. Anschließend wird ihm eine Zuckerlösung, z.B. 50 g Laktose gelöst in 100-500 ml Wasser, oral verabreicht. Die Hydrogenkonzentration wird zuvor und dann in einem 15-30 min. Intervall 4 Stunden lang gemessen. Bei einem Anstieg von mehr als 10-20 ppm zwischen der Konzentration des Basalwerts und max. gemessenen Werts, liegt eine Kohlenhydratmalabsorption vor. Die empfohlene Dosis von 50 g Laktose entspricht 1 l Milch.

Der Unterschied der Testdurchführung der verschiedenen Kohlenhydrate liegt in der Dosierung, die zwischen 5 und 75 g liegt. Das Problem der Atemtests besteht in der Unterschiedlichkeit der individuellen Absorptionskapazität. Dies soll am Beispiel der Fruktose erklärt werden:

Bei Fruktose liegt die empfohlene Dosis bei 25-50 g Fruktose gelöst in 200-400 ml Wasser, wobei hier die Meinungen zur empfohlenen Dosis auseinander gehen. Die Fruktoseabsorptionskapazität ist bei vielen Menschen unterschiedlich.

Aus einer Studie Choi et al. zeigt sich, dass bei einer 33% Lösung aus 50 g Fruktose in 150 ml Wasser 80% einen positiven Atem-Test hatten. Es wurden auch 10% und 20% Fructose-Lösungen herangezogen und es zeigt sich eindeutig, dass die positiven Testergebnisse mit der niedrigeren Fruktosekonzentration sinken, da bei der 20% Lösung

nur mehr 70% positiv und bei der 10% Lösung 39% positiv auf den Atemtest waren [Choi et al, 2003].

Die Interpretation von Atemtests und allgemeine Richtwerte zur Dosierung zu definieren ist sehr schwierig, da der Test durch viele Faktoren beeinflusst wird.

Der Wasserstoff-Atemtest ist abhängig von der Anwesenheit von Wasserstoff produzierenden Bakterien. Manche (3-25%) besitzen jedoch eine Darmflora die diese Gase nicht produzieren, diese werden auch als „h₂-non-producer“ bezeichnet. Dies kann durch eine Dominanz von Methan produzierenden Bakterien im Dickdarm erklärt werden, die Wasserstoff benötigen um Kohlendioxid zu Methan zu reduzieren. Aufgrund einer Verringerung der Wasserstoffmenge führt dies zu einem falsch-negativen Testresultat.

Der Atemtest ist auch abhängig von der bakteriellen metabolischen Kapazität, die natürlich individuell unterschiedlich ist und somit oft verschiedene Toleranzschwellen verursacht. Das heißt Faktoren, die die Dickdarmflora beeinflussen wie etwa nach einer Antibiotikatherapie, Laxanzientherapie oder Darmspülung, können den Wasserstoff-Atemtest beeinflussen. Auch Rauchen und körperliche Anstrengung können das Testresultat verfälschen, indem es bei ersteren die Wasserstoffkonzentration erhöht und bei letzteren erniedrigt.

Die Dosierung der Kohlenhydrate, das Volumen der Lösung, die Dauer der Testperiode, das Intervall der Testproben können das Testergebnis auch beeinflussen [Braden B, 2009].

Diese genannten Faktoren stellen somit ein großes Problem bei der Interpretation und Vergleichbarkeit der verschiedenen durchgeführten Hydrogen-Atemtests dar.

11 Schlussbetrachtung

Das Thema Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist eines der kompliziertesten und umstrittensten Gebiete. Aufgrund der verschiedenen pathogenetischen Mechanismen, der verschiedenen individuellen Einflussfaktoren, Lücken im Bereich der Diagnostik und vor allem mangelhafte wissenschaftliche Erkenntnisse der verschiedenen Allergene sowie Epitope zeigt, dass es auf diesem Gebiet noch viele Unklarheiten gibt.

Die Fülle an Informationen in Zeitschriften, Fernsehen, Büchern und im Internet zu diesem Thema sind heutzutage enorm und stellen für viele Menschen ein Rätsel dar.

Viele Menschen glauben an einer Unverträglichkeit auf bestimmte Lebensmittel zu leiden. Es zeigt sich durch objektive medizinische diagnostische Abklärung, dass dieser Prozentsatz viel geringer ist als vermutet.

Nahrungsmittelunverträglichkeiten stellen sowohl für den Patienten als auch für den Mediziner ein multifaktorielles Problem dar. Einerseits ist es aufgrund der ähnlichen Symptomaten der verschiedenen Unverträglichkeiten sehr schwierig ohne langwierige medizinische Abklärung eine adäquate Diagnose zu ermitteln und andererseits stellen die subjektiven Selbstdiagnosen ein großes Problem dar, da viele Menschen, die bestimmte Lebensmittel nicht vertragen, diese aus dem täglichen Ernährungsplan weg lassen und können somit Fehl- oder Mangelernährung hervorrufen.

In den letzten 10-15 Jahren gab es auf dem Gebiet der Allergenanalyse und immunologischer Diagnostik sehr viele Fortschritte, dennoch zeigt sich, dass viele Allergene sowie Epitope noch unentdeckt geblieben sind.

Auch auf dem Gebiet der Nahrungsmittelintoleranzen gibt es noch sehr viele Unklarheiten, vor allem im Bereich der Genetik der enzymatischen Intoleranzen und der pathogenetischen Mechanismen der pseudoallergischen Reaktionen.

Das größte Problem stellt aber die Diagnostik dar. Einerseits können bestimmte Unverträglichkeiten (Pseudoallergien) noch nicht genau diagnostiziert werden und andererseits zeigen viele Menschen aufgrund verschiedener individueller metabolischer Faktoren unterschiedliche Toleranzschwellen. Somit können keinen allgemeingültigen Dosierungen für die Diagnostik herangezogen werden.

Die DBPCFC ist zwar der „Gold-Standard“ unter den diagnostischen Verfahren, kann aber nicht immer angewendet werden, aufgrund eines hohen finanziellen, personellen und zeitlichen Aufwandes.

Vor allem durch eine saubere allergologische Diagnostik kann eine entsprechende medizinische Schlussfolgerung gezogen werden und durch anschließende diätetische Therapien können unnötige Fehl- und Mangelernährungen vermieden werden.

12 Literaturverzeichnis

- ALTMAN R. D., CHIARAMONTE L.T. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1247-51].
- BALLMER-WEBER B. K, VIETHS S, LÜTTKOPF D, HEUSCHMANN P, WÜTHRICH B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: A clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373-8.
- BALLMER-WEBER BK, HOLZHAUSER T, SCIBILIA J, MITTAG D, ZISA G, ORTOLANI C, OESTERBALLE M, POULSEN MK, VIETHS S, BINDSLEV-JENSEN C. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: A double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1489-96.
- BARSHOP B, NYHAN W.L, STEENHOUT P.H, ENDRES W, TOLAN D.R, CLEMENS R.A. Fructo-oligosaccharide tolerance in patients with hereditary fructose intolerance. A preliminary nonrandomized open challenge short-term study. *Nutrition research* 2003;23:1003-1011.
- BATTAIS F, COURCOUX P, POPINEAU Y, KANNY G, MONERET-VAUTRIN DA, DENERY-PAPINI S. Food allergy to wheat: differences in immunoglobulin E-binding proteins as a function of age or symptoms. *Journal of Cereal Science* 2005;42:109-117.
- BELL I.R, JASNOSKI M.L, KAGAN J, KING D.S. Depression and allergies: survey of a non-clinical population. *Psychother Psychosom* 1991;55:24-31.
- BEN-SHOSHAN M, KAGAN RS, ALIZADEHFAR R, JOSEPH L, TURNBULL RN, PIERRE Y, CLARKE AE. Is the prevalence of peanut allergy

- increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:783-8.
- BRADEN B. Methods and functions: Breath tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009;23:337-352.
- BUGAJSKA-SCHRETTER A, ELFMAN L, FUCHS T, KAPIOTIS S, RUMPOLD H, VALENTA R, SPITZAUER S. Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:67-74.
- BURKS AW, COCKRELL G, CONNAUGHTON C, GUIN J, ALLEN W, HELM RM. Identification of peanut agglutinin and soybean trypsin inhibitor as minor legume allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105(2):143-9.
- BURKS AW. Peanut allergy. *The Lancet* 2008;371:1538-46.
- CHANDRA R.K., HAMED A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow's milk formulae. *Ann Allergy* 1991; 67:129.
- CHOI Y, JOHLIN F, SUMMERS R, JACKSON M, RAO S. Fructose intolerance: An Under-Recognized Problem. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98 (6).
- CHU KH, TANG CY, WU A, LEUNG P. Seafood allergy: lessons from clinical symptoms, immunological mechanisms and molecular biology. *Adv Biochem Engin/Biotechnol* 2005;97:205-35.
- CIANTO FERONI A, SPERGEL J.M. Food allergy: Review, Classification and Diagnosis. *Allergology International* 2009;58:457-466.
- CRITTENDEN R.G., BENNETT L.E. Cow's milk allergy: A Complex disorder. *Journal of the American College of Nutrition* 2005;24 (6):582-591.
- DARSOW U, VIELUF D, RING J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:677-84.

- EL-AGAMY E.I. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research* 2007; 68:64-72.
- EMOTO A, ISHIZAKI S, SHIOMI K. Tropomyosins in gastropods and bivalves: Identification as major allergens and amino acid sequence features. *Food Chemistry* 2009;114:634-641.
- FLEISCHER DM, CONOVER-WALKER MK, MATSUI EC, WOOD RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087-93.
- FLINTERMAN AE, KNOL E, LENCER DA, BARDINA L, HARTOG JAGER CF, LIN J, PSMANS S, BRUIJNZEEL-KOOMEN C, SAMPSON HA, HOFFEN E, SCHREFFLER WG. Peanut epitopes for IgE and IgG4 in peanut-sensitized children in relation to severity of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:737-43.
- FOX A.T., THOMSON M. Adverse reaction's to cow's milk. *Pediatrics and Child Health* 2007;17:7.
- GENSER D. Ernährung und Wohlbefinden-Bedeutung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. In: *Psychosomatik in der Gastroenterologie und Hepatologie*, (G. Moser, Hrsg.) SpringerLink Vienna Verlag, 2007.
- GREVERS G, RÖCKEN M. Taschenatlas Allergologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.
- HALKEN S. Clinical symptoms of food allergy/intolerance in children. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997a; 4: 175-178.
- HALKEN S. Prevention of food allergy. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997; 4: 149-156.
- HALSTENSEN T.S., LOVIK M., ALEXANDER J., SMITH E. Environmental chemicals and food allergy/intolerance, a synopsis. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997b; 4:179-185.
- HANSEN TK, POULSEN LK, STAHL SKOV P, HEFLE SL, HLYWKA J, TAYLOR SL, BINDSLEV-JENSEN U, BINDSLEV-JENSEN C. A randomized, double-blinded, placebo-controlled oral challenge study

to evaluate the allergenicity of commercial, food-grade fish gelatine. *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42:2037-2044.

HILDEBRANDT S., STEINHART H., PASCHKE A. Comparison of different extraction solutions for the analysis of allergens in hen's egg. *Food Chemistry* 2008;108:1088-1093.

HO M, WONG W, HEINE RG, HOSKIN CS, HILL DJ, ALLEN KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:731-6.

HOLZHAUSER T, WACKERMANN O, BALLMER-WEBER BK, BINDSLEV-JENSEN C, SCIBILIA J, PERONO-GAROFFO L, UTSUMI S, POULSEN LK, VIETHS S. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (β -conglycinin) and Gly m 6 (Glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:452-8.

HOST A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatric Allergy Immunol.* 1994; 5:1-36.

HOST A., JAKOBSON HP., HALKEN S., HOLMENLUND D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1:S13-8.

HOURIHANE J, KILBURN SA, NORDLEE JA, HEFLE SL, TAYLOR SL, WARNER JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:596-600.

ISPANO M, SCIBILIA J, ANSALONI R, ROTONDO F, VANUCCI L, ORTOLANI C. Definition and classification of food allergy and intolerance. *Rev fr Allergol* 1998; 38: 179-182.

ITO K, URISU A. Diagnosis of Food Allergy based on oral food challenge test. *Allergology International.* 2009;58:467-474.

- JÄGER L, WÜTHRICH B, BALLMER-WEBER B, VIEHTS S. Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen. Urban & Fischer Verlag, München, 2008.
- JAMES JM., SIXBEY JP., HELM RM., BANNON GA., WESLEY BURKS A. Wheat α -Amylase inhibitor: A second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:239-44.
- JÄRVINEN K.M., BEYER K., VILA L., CHATCHATEE P., BUSSE PJ., SAMPSON HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):293-7.
- JOHANSOSON S. G. O, BIEBER T, DAHL R, FRIEDMANN P.S, LANIER B. Q, LOCKEY R. F, MOTALA C, ORTEGA MARTELL J. A, PLATTS-MILLS T. A. E, RING J, THIEN F, CAUWENBERGE P. V, WILLIAMS H. C. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
- JONES SM, MAGNOLFI F, COOKE SK, SAMPSON HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:341-51.
- KAGAN RS, JOSEPH L, DUFRESNE C, GRAY-DONALD K, TURNBELL E, PIERRE Y, CLARKE AE. Prevalence of peanut allergy in primary-school children in Montreal, Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1223-8.
- KANDYIL RM, DAVIS CM. Shellfish allergy in children. *Pediatric Allergy Immunol* 2009;20:408-414.
- KANNY G, MONERET-VAUTRIN D-A, FLABBEE J, BEAUDOUIN E, MORISSET M, THEVENIN F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-140.
- KNIBB R. C, ARMSTRONG A, BOOTH D.A, PLATTS R. G, BOOTH I. W, MACDONALD A. Psychological Characteristics of people with per-

ceived food intolerance in a community sample. *Journal of Psychosomatic Research* 1999;47(6):545-554.

KRAUSE S, REESE G, RANDOW S, ZENNARO D, QUARATINO D, PALAZZO P, CIARDIELLO MA, PETERSON A, BECKER WM, MARI A. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:771-8.

LACK G. New developments in food allergy: Old questains remain. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:127-130.

LANGELAND T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Clinical & Experimental allergy* 1983;38(6):339-412.

LARA-VILLOSLADA F., OLIVARES M., XAUS J. The balance between caseins and whey proteins in cow's milk determines its allergenicity. *J Dairy Sci* 2005; 88 (5):1654-1660.

LEMON-MULE H., SAMPSON HA., SICHERER SH., SCHRAEFFLER WG., NOONE S., NOWAK-WEGRZYN A. Immunologic changes in children with egg allergy interesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:997-83.

LEON MP, DREW AC, GLASPOLE IN, SUPHIOGLU C, HEHIR RE, ROLLAND JM. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and tree nut allergens. *Molecular Immunology* 2007;44:463-471.

LEUNG P, CHEN Y, GERSHWIN E, HANG WONG S, SHAN KWAN H, HOU CHOU K. Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:847-52.

- LIEM J., KOZYRSKYJ A.L., HUQ Sh.I., BECKER A.B. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1203-9.
- MADSEN Ch. Prevalence of food allergy/intolerance in Europe. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997; 4: 163-167.
- MAINTZ L, NOVAK N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185-96.
- MALONEY JM, RUDENGREN M, AHSTEDT S, BOCK SA, SAMPSON HA. The use of serum-specific IgE measurement for the diagnosis of peanut, tree nut and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
- MATTHEWS SB, WAUD JP, ROBERTS AG, CAMPBELL AK. *Postgrad Med J* 2005;81:167-173.
- MINE Y., SASAKI E., ZHANG JW. Reduction of antigenicity and allergenicity of genetically modified egg white allergen, ovomucoid third domain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;302:133-137.
- MITTAG D, AKKERDAAS J, BALLMER-WEBER BK, VOGEL L, WENSING M, BECKER WM, KOPPELMAN SJ, KNULST AC, HELBLING A, HEFLE SL, REE R, VIETHS S. Ara h 8, a Bet-v-1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1410-7.
- ORTOLANI C, PASTORELLO E. A, Food allergies and food intolerances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20: 467-483.
- PALACIN A., QUIRCE S., ARMENTIA A., FERNANDEZ-NIETO M., PACIOS LF, ASENSIO T., SASTRE J., DIAZ-PERALES A., SALCEDO G. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1132-8.

- PASCHKE A, ZUNKER K, WIGOTZKI M, STEINHART H. Determination of the IgE-binding activity of soy lecithin and refined and non-refined soybean oils. *Journal of Chromatography B* 2001;756:249-254.
- PASTORELLO EA, FARIOLI L, PRAVETTONI V, ISPARO M, CONTI A, ANSALONI R, ROTONDO F, INCORVAVIA C, BENGTSSON A, RIVOLTA F, TRAMBALIOI C, PREVIDI M, ORTOLANI C. Sensitization to the major allergen of Brazil nut is correlated with the clinical expression of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1021-7.
- PASTORELLO EA, VIETHS S, PRAVETTONI V, FARIOLI L, TRAMBALIOI C, FORTUNATO D, LÜTTKOPF D, CALAMARI M, ANSALONI R, SCIBILIA J, BALLMER-WEBER K, POULSEN LK, WÜTHRICH B, SKAMSTRUP HANSEN K, ROBINO AM, ORTOLANI C, CONTI A. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:53-70.
- PEARSON DJ. Food allergy, food hypersensitivity and intolerance. *J R Coll Phys Lond* 1985;19:154-162.
- PEREIRA B, VENTER C, GRUNDY J, CLAYTON B, HASAN ARSHAD S, DEAN T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to food, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-92.
- PUTTEN van M. C., FREWER L.J., GILISSEN L.J.W.J., GREMMEN B., PEIJNENBURG A.C.M, WICHERS H.J. Novel foods and food allergies: A review of the issues. *Trends in Food Science & Technology* 2006; 17:289-299.
- RADAUER C, BREITENEDER H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:518-25.

- REESE I, ZUBERBIER T, BUNESLMeyer B, ERDMANN S, HENZGEN M, FUCHS T, JÄGER L, KLEINE-TEBBE J, LEPP U, NIGGEMANN B, RAITHEL M, SALOGA J, VIETHS S, WERFEL T. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7: 70-77.
- RING J. *Angewandte Allergologie*. BertelsmannSpringer Verlag, München, 2004.
- RING J., BROCKOW K., BEHRENDT H. Adverse reactions to foods. *Journal of Chromatography* 2001; 756:3-10.
- RIVAS M.F. Food allergy in *Alergologica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol.19,Suppl.2:37-44.
- ROBERTON D.M., PAGANELLI R., DINWIDDIE R., LEVINSKY R.J. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Archives of Disease in Childhood* 1982; 57: 369-372.
- ROBOTHAM JM, WANG F, SEAMON V, TEUBER S, SATHE SK, SAMPSON HA, BEYER K, SEAVY M, ROUX KH. Ana o 3, an important cashew nut (*Anarcadium occidentale* L.) allergen of the 2S-Albumin family. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1284-90.
- ROITT I.M, BROSTOFF J, MALE D.K. *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.
- RONA R. J, KEIL T, SUMMERS C, GISLASON D, ZUIDMEER L, SODERGEN E, SIGURDARDOTTIR S. T, LINDNER T, GOLDHAHN K, DAHLSTROM J, McBRIDE D, MADSEN C. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
- SAMARTIN S, BS, MARCOS A, PhD, CHANDRA R.K, OC, MD, FRCPC. Food hypersensitivity. *Nutrition research* 2001;21:473-497.
- SAMPSON H. A. Food allergy Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy clin Immunol* 1999;103:981-9.
- SAMPSON H. A. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-28.

- SAMPSON H. A. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
- SANTOS MH. *International Journal of Food Microbiology* 1996;29:213-231.
- SAVAGE JH., MATSUI EC, SKRIPAK JM., WOOD RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- SCHMIDT R.F, LANG F. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007.
- SCHOCKER F, LÜTTKOPF D, SCHEURER S, PETERSON A, CISTEROBAHIMA A, ENRIQUE E, MIGUEL-MONCIN MS, AKKRDAAS J, REE R, VIETHS S, BECKER W. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: A new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:121-7.
- SCHREFFLER WG, BEYER KB, CHU T, BURKS W, SAMPSON HA. Microarray immunoassay: Association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:776-82.
- SCIBILIA J, PASTORELLO E, ZISA G, OTTOLENGHI A, BINDSLEV-JENSEN C, PRAVETTONI V, SCOVENA E, ROBINO A, ORTOLANI C. Wheat allergy: A double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:433-9.
- SHALABY AR. Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research International* 1997;29:675-690.
- SHARMA S., KUMAR P., BETZEL C., SINGH T.P. Structure and function of proteins involved in milk allergies. *Journal of Chromatography* 2001; 756:183-187.
- SHEK L., SODERSTROM L, AHLSTEDT S., BEYER K., SAMPSON HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:338-91.

- SICHERER H. S., TEUBER S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1146-1150.
- SICHERER S.H. Food allergy. *Lancet* 2002; 360:701-10.
- SICHERER S.H., SAMPSON H.A. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-5.
- SICHERER SH, MUNOZ-FURLONG A, SAMPSON HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: A 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203-7.
- SICHERER SH, MUNOZ-FURLONG A, SAMPSON HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-65.
- SICHERER SH, SAMPSON HA. Peanut allergy: Emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 491-503.
- SKRIPAK JM, WOOD RA. Peanut and tree nut allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:368-373.
- SOHI D. K., WARNER J.O. Understanding allergy. *Journal of Paediatric* 2008; 18:7:301-308.
- SUZZI G, GARDINI F. *International Journal of Food Microbiology* 2003;88:41-53.
- TEUBER S, JARVIS KC, DANDEKER AM, PETERSON R, ANSARI A. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, Jug r 2, from English walnut kernel (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;131:1-20.
- UNTERSMAJR E, SZALAI K, RIEMER AB, HEMMER W, SWOBODA I, HANTUSCH B, SCHÖLL I, SPITZAUER S, SCHEINER O, JARISCH R, BOLTZ-NITULESCU G, JENSEN-JAROLIM E. Mimotopes identify

conformational epitopes on parvalbumin, the major fish allergen. *Molecular Immunology* 2006;43:1454-1461.

URISU A., ANDO H., MORITA Y., WADA E., YASAKI T., YAMADA K., KOMADA K., TORII S., GOTO M., WAKAMATSU T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-6.

VAN DO T, ELSAYED S, FLORVAAG E, HORDVIK I, ENDRESEN C. Allergy to fish parvalbumins: Studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1314-20.

VAN DO T, HORDVIK I, ENDRESEN C, ELSAYED S. Characterization of parvalbumin, the major allergen in Alaska Pollack, and comparison with codfish Allergen M. *Molecular Immunology* 2005;42:345-353.

VAN DO T, HORDVIK I, ENDRESEN C, ELSAYED S. The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning, expression and antibody binding of the recombinant allergens. *Molecular Immunology* 2003; 39:595-602.

VATN H. M. Symptoms and manifestations of food intolerance. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997; 4:51-53.

VENTER C, PEREIRA B, GRUNDY J, CLAYTON B, ROBERTS G, HIGGINS B, DEAN T. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-24.

VIERK K.A., KOEHLER K.M., FEIN S.B., STREET D.A. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1504-10.

VOLLMAR A, DINGERMANN T. *Immunologie Grundlagen und Wirkstoffe*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2005.

- WALLOWITZ M, PETERSON WR, URATSU S, CORNSTOCK SS, DAN-DECKER AM, TEUBER SS. Jug r 4, a legumin group food allergen from walnut. *J Agric Food Chem* 2006;54(21):8369-75.
- WALSH BJ, ELLIOTT CE, BAKER RS, BURNETT D, BURLEY RW, HILL DJ, HOWDEN MEH. Allergenic Cross-Reactivity of Egg-White and Egg-Yolk Proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 1987;84:228-232.
- WANG F, ROBOTHAM JM, TEUBER S, TAWDE P, SATHE S, ROUX KH. Ana o 1, a cashew (*Anarcadium occidentale*) allergen of the vivilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:160-6.
- WEAVER L.T., LAKER M.F., NELSON R. Intestinal permeability in the newborn. *Archives of Disease in Childhood* 1984; 59: 236-241.
- WERFEL T. Food allergy and pseudoallergy. *Rev. fr. Allergol.* 1999; 30-33.
- WILSON J. Milk intolerance: Lactose intolerance and Cow's milk Protein Allergy. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2005; Vol.5,No 4: 203-207.
- WÜTHRICH B. *Nahrungsmittel und Allergie*. Düstri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen, 2002.
- YAN Y, LIN X, ZHANG Y, WANG L, WU K, HUANG S. Isolation of peanut genes encoding arachins and conglutins by expressed sequence tags. *Plant Science* 2005;69:439-445.
- YOUNG E, Prevalence of intolerance to food additives. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997;4:111-114
- YU JW, KAGAN R, VERREAULT N, NICOLAS N, JOSEPH L, PIERRE Y, CLARKE A. Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:466-72.
- YUNGINGER JW, NELSON DR, SQUILLACE DL, JONES RT, HOLLEY KE, HYMA BA, BIEDRZYCKI L, SWEENEY KG, STÜRMER WQ, SCHWARTZ LB. Laboratory investigation of deaths to due anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991;36(3);857-65.

- ZUBERBIER T, EDENHARTER G, WORM M, EHLERS I, REIMANN S, HANTKE T, ROEHR C.C, BERGMANN K.E, NIGGEMANN B. Prevalence of adverse reactions to food in Germany-a population study. *Allergy* 2004;59:338-345
- ZUBERBIER T, PFROMMER C, SPECHT K, VIETHS S, BASTL-BORRMANN R, WORM M, HENZ B. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:343-8.
- ZUERCHER A. W., FRITSCHER R., CORTHESEY B., MERCENIER A. Food products and allergy development, prevention and treatment. *Current Opinion in Biotechnology* 2006; 17:198-203.

CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- NAME: Tanja Vogelsberger
- GEBURTSDATEN: 12. Juni 1985, Linz
- WOHNORT: 2544 Leobersdorf, Hauptstraße 42 / Top 1 / 5
- FAMILIENSTAND: ledig
- NATIONALITÄT: Österreich
- RELIGIONSBEKENNTNIS: röm.-kath.

SCHULBILDUNG:

- 10/2003-dato: Universität Wien
Studium der Ernährungswissenschaften
- 09/1995-06/2003: Bundesgymnasium Babenbergerring, Wr. Neustadt
Neusprachliche Spezialisierung
- 02/1993-06/1995: Volksschule Felixdorf
- 09/1991-02/1993: Volksschule Traun

BERUFSERFAHRUNG:

- 04/2008 - dato: Ordination Frau Dr. Elisabeth Winkler
Allgemeinmedizinerin, spezialisiert auf die F.X. Mayr-Kur
Sprechstundenhilfe
- 10/2005-03/2008: Intersport Eybl & Sports GesmbH
Verkaufsberaterin
- 08/2007-09/2007: Agrarmarkt Austria Marketing GesmbH
Praktikantin
Projektmitarbeit und Datenadministrationstätigkeiten
- 08/2006: Agrarmarkt Austria Marketing GesmbH
Praktikantin
Projektmitarbeit und Datenadministrationstätigkeiten
- 04/2004-09/2005: Sports Experts
Verkaufsberaterin

SPRACHEN:

- Deutsch (Muttersprache)
- Englisch (in Wort und Schrift)
- Französisch (Maturaniveau)

EDV-KENNTNISSE:

- MS-Office Paket (Word, Excel, Outlook, Power Point, Access)