

Update Nahrungsmittelallergien

Brunello Wüthrich

Einleitung – Begriffsbestimmung: Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelintoleranzen

Unverträglichkeitsreaktionen nach Nahrungsaufnahme werden gemäss den Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) nach pathogenetischen Gesichtspunkten eingeteilt (Abb. 1). Von den krankhaften Mechanismen müssen zunächst die *toxischen Reaktionen* abgegrenzt werden, z.B. Vergiftungserscheinungen nach Genuss nicht essbarer Pilze oder roher Bohnen infolge des Lektin-Gehaltes (Lektine werden durch Kochen inaktiviert, nicht jedoch Pilztoxine) und fieberhafte Durchfälle und Erbrechen nach Genuss verdorbener Speisen infolge bakterieller Toxine. Auch die sogenannte *Scombroid-Reaktion*,

tel (Antikörper- bzw. T-Zell-vermittelt), die zu klinischen Symptomen führen. Die häufigsten Nahrungsmittelallergien werden durch IgE-Antikörper verursacht: Die Symptome können dabei durch kleine oder mässige Mengen des betreffenden Nahrungsmittels ausgelöst werden, verschwinden nach dessen Elimination und können überzeugend und reproduzierbar durch eine erneute Exposition ausgelöst werden. Nahrungsspezifische IgG- und IgG4-Antikörper werden schon von gesunden Säuglingen physiologischerweise gebildet (oder auch als Folge vieler entzündlicher Darmerkrankungen), haben jedoch selten eine pathogene Bedeutung. Eine Immunkomplexsymptomatik durch IgG-Antikörper auf Nahrungsproteine wurde bis anhin nur anekdotisch mitgeteilt und noch nicht mittels doppelblinder, plazebo-kontrollierter oraler Provokation bestätigt. Gering ist auch – mit Ausnahme der entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere der gluteninduzierten Enteropathie – die Evidenz einer T-Zell-vermittelten Nahrungsmittelallergie. T-Zell-Reaktionen auf Nahrungsproteine konnten bei Patienten mit atopischer Dermatitis

(Neurodermitis) nachgewiesen werden, welche unter oraler Provokation eine Verschlechterung ihres Ekzems zeigten.

Alle anderen, reproduzierbaren Reaktionen nach Nahrungsmitteln, bei welchen keine immunologisch-spezifischen Mechanismen im Spiel sind, werden als *Nahrungsmittelintoleranzen* klassifiziert. Nahrungsmittelintoleranzen sind *nicht-allergischen Reaktionen nach Nahrungsmitteln* gleichzusetzen. Es ist deshalb eine *Contradictio per se*, wenn Anbieter von IgG/IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel von einer nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeit sprechen, sich aber zu deren «Nachweis» einer immunologischen Methode bedienen.

Unter den Nahrungsmittelintoleranzen werden pathogenetisch enzymatische, pharmakologische und unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen unterschieden.

Von den *enzymatischen Intoleranzen* am häufigsten ist der *Laktase-Mangel* (Durchfälle und Bauchkrämpfe nach Milchgenuss).

Pharmakologische Intoleranzen treten bei empfindlichen Personen nach Genuss von gewissen Nahrungsmitteln

Es ist eine *Contradictio per se*, wenn Anbieter von IgG/IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel von einer nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeit sprechen, sich aber zu deren «Nachweis» einer immunologischen Methode bedienen.

eine allergieähnliche Reaktion mit Flash, urtikariellem Exanthem, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Symptomatik bis zum Schock, gehört hierzu. Sie wird verursacht durch Histamin, welches aus verdorbenen Fischeiweissen entsteht, insbesondere von Thunfisch (Konserven) und Makrelen. Die bakterielle Kontamination bei nicht richtig gelagertem Fisch führt zu einem Abbau von Histidin zu Histamin.

Nahrungsmittelallergien sind immunologische Reaktionen auf Nahrungsmit-

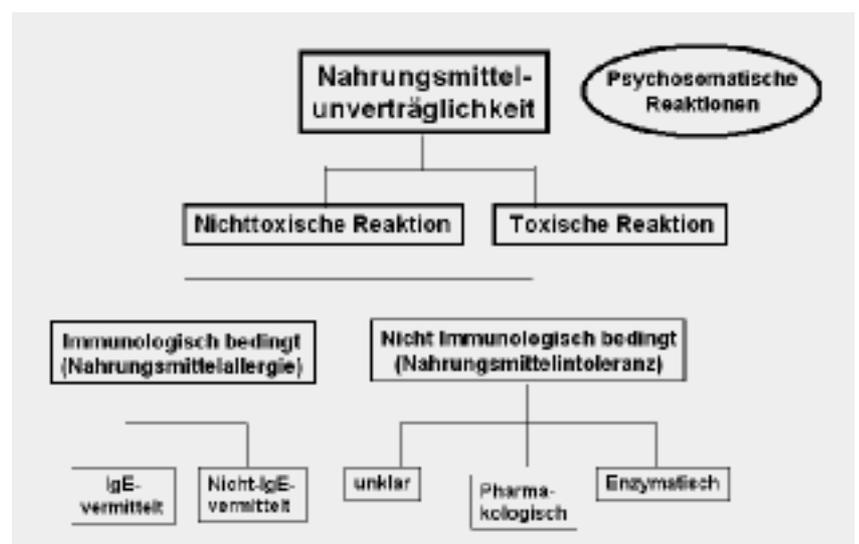


Abbildung 1.

Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel, basierend auf pathogenetischen Mechanismen, gemäss den Empfehlungen des «Subcommittee on Adverse Reactions to Food» der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, 1995.

mit einem hohen Gehalt an Histamin und anderen pharmakologisch aktiven Substanzen, wie Tyramin, Serotonin und Phenylethylamin (gefäß- oder psychoaktive biogene Amine), auf, besonders nach exzessivem Genuss. Gewisse Nahrungs- und Genussmittel (z.B. Krustaceen, Erdbeeren, Zitrusfrüchte, Tomaten und Schokolade) können auch endogenes, in Mastzellen gespeichertes Histamin freisetzen (Histaminliberatoren).

Eine Sonderstellung zwischen den enzymatischen und den pharmakologischen Intoleranzen nimmt die *Histamin-Intoleranz* (enterale Histaminose) aufgrund eines Diamino-Oxidase-Mangels (DAO) ein. Normalerweise führt die DAO zu einem raschen Histaminabbau. Bei Personen mit verringerter DAO-Aktivität wird exogen mit der Nahrung oder endogen durch Histaminliberatoren zugeführtes Histamin nicht abgebaut. Auch Alkohol und gewisse Medikamente (Aspirin, nicht-steroidale Antirheumatika, MAO-Hemmer) hemmen die DAO-Aktivität. Dadurch werden pharmakologisch wirksame Histaminkonzentrationen im Blut erreicht, welche die gleichen Beschwerden auslösen wie eine allergische Sofortreaktion. Die diagnostische Bedeutung einer DAO-Bestimmung in Blut wird zur Zeit kontrovers diskutiert. Den meisten durch Lebensmittelzusatzstoffe (*Additiva*) bedingten Intoleranzen liegen vorläufig *unbekannte Mechanismen* zugrunde, welche zu einer Mediatorenfreisetzung aus Blutbasophilen oder mukosalen Mastzellen führen. Da sie häufig echten allergischen Reaktionen ähnlich sind, wurde früher der Begriff *«pseudoallergische Reaktionen»* (PAR) verwendet. Da zur Zeit bei Intoleranzen weder Hautteste noch validierte In-vitro-Tests (auch nicht der CAST- oder der Flow-CAST) (siehe später) zur Verfügung stehen, kann die Diagnose nur durch doppelblinde, plazebokontrollierte orale Provokationsteste (double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC) mit Nahrungsmitteln oder Lebensmittelzusatzstoffen gesichert werden. *Psychische Aversionen* auf Nahrungsmittel und *psychosomatoforme Reaktionen*, z.B. im Rahmen des sogenannten «klinischen Ökologie-Syndroms», der «idiopathischen umweltbezoge-

nen Intoleranzen» oder des «multiple chemical sensitivity Syndrome» müssen vom Begriff «Nahrungsmittelallergien» oder «Nahrungsmittelintoleranzen» abgegrenzt werden, da die vermeintliche krankhafte Rolle von Nahrungsmitteln oder Lebensmittelzusatzstoffen sich mit keiner wissenschaftlichen Methode untermauern lässt. Eine grosse Akzeptanz finden verständlicherweise bei diesen Patienten unzählige alternative Diagnosemethoden («unproven methods»), welche in der Lage sein sollen, von Schulmedizinern nicht diagnostizierte Nahrungsmittelallergien zu evidenzieren. In der Folge wird nur auf die IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien eingegangen, wobei einfachshalber lediglich die Bezeichnung «Nahrungsmittelallergien» (NMA) verwendet wird.

Klassifikation der Nahrungsmittelallergien

Im deutschsprachigen Schrifttum hat sich die Klassifikation der IgE-vermittelten NMA in die drei Typen A, B und C durchgesetzt, welche die vom Alter abhängige unterschiedliche Häufigkeit und Verschiedenartigkeit des Allergenspektrums sowie die unterschiedliche Stabilität von Nahrungsmittelallergenen erklärt. Sie beruht auf dem grundsätzlich unterschiedlichen Sensibilisierungsweg der Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Erwachsenen. Sie berücksichtigt den natürlichen Verlauf, die Toleranzentwicklung und die starke Altersabhängigkeit der Nahrungsmittelallergien sowie die molekulare Charakterisierung wichtiger Allergene und deren Kreuzreaktionen. Diese drei Typen sind folgendermassen charakterisiert:

Nahrungsmittelallergien Typ A

Diese Art von NMA tritt im Säuglings- oder Kleinkindesalter auf. Dabei erfolgt die Sensibilisierung über den Gastrointestinaltrakt mit relativ stabilen Allergenen. Proteine aus Milch, Ei, Fisch und Erdnuss stellen die wichtigsten Allergene dar. Mit Reifung der oralen Toleranz bildet sich die Allergie zurück, oder Beschwerden können häufig ganz verschwinden. Diese Toleranz ist allergenabhängig. Sie wird häufig bei Milch-, Eier-, Soja- und Weizenallergie beobachtet, tritt jedoch

nur selten bei Fisch- und Erdnussallergie ein.

Nahrungsmittelallergie Typ B

Ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind von NMA Typ B betroffen. Die Sensibilisierung erfolgt über den Respirationstrakt und nicht über den Gastrointestinaltrakt, da in diesem Alter die orale Toleranz bereits stabiler ist als die respiratorische Toleranz. Eine aerogene Sensibilisierung kann – unabhängig davon, ob sie klinisch manifest oder subklinisch verlaufend ist – die orale Toleranz umgehen und so zu Nahrungsmittelallergien führen. Dabei lösen aerogene Allergene (Pollen, Latex, Hausstaubmilben) die Bildung von IgE aus, welche mit ähnlichen Proteinen in Nahrungsmitteln (Obst, Gemüse, Nüsse, Krustentiere) kreuzreagieren. Art und Lokalisation der klinischen Symptomatik werden durch die Stabilität der kreuzreagierenden Nahrungsmittelallergene bestimmt, wobei die meisten Patienten nur milde Beschwerden haben. In Mitteleuropa ist dies die häufigste Form von Nahrungsmittelallergien.

Nahrungsmittelallergien Typ C

Patienten mit NMA vom Typ C haben weder in ihrer Kindheit an Nahrungsmittelallergien gelitten noch sind sie später respiratorisch sensibilisiert worden. Es handelt sich meistens um erwachsene Frauen, welche – im Gegensatz zu Typ A und B – häufig keine atopische Disposition aufweisen. Die Sensibilisierung erfolgt im Gastrointestinaltrakt gegen wenige, relativ verdauungsstabile Proteine.

Epidemiologie und Klinik der Nahrungsmittelallergie

Epidemiologische Studien über das Vorkommen von Nahrungsmittelallergien oder Nahrungsmittel-Intoleranzen in der Schweiz fehlen. Europäische Berichte geben die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien mit 7,5%–10% bei Kindern und mit 2–4% bei Erwachsenen an. Auch Studien, welche objektiv eine generelle Zunahme der Nahrungsmittelallergien in den letzten Dekaden demonstrieren, sind nicht vorhanden. Jedoch ist es sehr wahrscheinlich, dass mit der deut-

lichen Zunahme der Pollenallergie in Europa auch die sogenannten pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien, welche sich vor allem unter dem Bild des sogenannten «oral allergy syndrome» (OAS) (Schleimhaut-Kontakt-Urtikaria-Syndrom) zeigen, zugenommen haben. In den industrialisierten Ländern, in welchen die Produktion und der Verbrauch an Erdnüssen hoch ist, hat parallel dazu die Erdnussallergie zugenommen. Mit praktischer Sicherheit haben in den letzten zwei Jahrzehnten die *letal verlaufenden Nahrungsmittelallergien* zugenommen, wobei auch hier Erdnüsse auf der Hitliste an erster Stelle stehen.

Entsprechend den Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen in bezug auf das Manifestationsalter, den Sensibilisierungsweg und die allergieauslösenden Nahrungsmittel gibt es auch Unterschiede in der Symptomatik. Während Kinder insbesondere mit Erbrechen, Urtikaria und Ekzemen reagieren, entwickeln Erwachsene im Rahmen einer Nahrungsmittelallergie meist eine orale, kutane, gastrointestinale oder seltener respiratorische Symptomatik. Grundsätzlich gibt es vier Hauptmanifestationsorgane für Nahrungsmittelallergien: Am häufigsten ist die Haut betroffen (Urtikaria, Quincke-Ödem, Neurodermitis-Schübe), gefolgt von allergischen Reaktionen des Respirationstrakts (Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma). Selten treten isolierte Symptome des Magen-Darm-Trakts auf (Nausea, Emesis, Bauchkoliken, Diarrhoe). Das orale Allergiesyndrom (OAS) hingegen ist sehr verbreitet und manifestiert sich unmittelbar nach Genuss bestimmter Nahrungsmittel (Früchte, rohes Gemüse, Nüsse) mit oropharyngealem Pruritus. Gefürchtet ist der anaphylaktische Schock, der manchmal tödlich verlaufen kann. Ausserdem gibt es Patienten, die nach der Ingestion eines allergenen Nahrungsmittels allein keine Symptome entwickeln, sondern nur in Zusammenhang mit beispielsweise starker körperlicher Aktivität oder bei gleichzeitigem Genuss von Alkohol. In diesem Fall spricht man von einer multifaktoriellen Auslösung. Eine polyvalente Auslösung besteht, wenn die Ingestion eines einzelnen Allergens in mässigen Mengen für eine

Symptommanifestation nicht ausreichend ist, sondern mehrere Nahrungsmittel gleichzeitig aufgenommen werden müssen.

Nomenklatur der Allergene und Kreuzallergien

Für Allergene, die exakt analysiert wurden, d.h. deren Aminosäuresequenz vollständig oder weitgehend bekannt ist, hat das WHO/IUIS-Nomenklatur-Subkomitee eine spezielle Nomenklatur vorgeschrieben. Die Bezeichnung eines solchen Allergens besteht aus den ersten drei Buchstaben des *Genus*, dem ersten Buchstaben der *Spezies* und einer Nummerierung mit arabischen Ziffern in der *Reihenfolge ihrer Charakterisierung*, z.B. bet v 1 (von *Betula verrucosa*) für das Hauptallergen der Birkenpollen. Wurde das betreffende Allergen chemisch synthetisiert, erhält es das Präfix «s», gentechnisch hergestelltes Allergen erhält das Präfix «r» (für «rekombinant»).

Gerade bei Nahrungsmitteln spielen Kreuzreaktionen eine besondere Rolle. Von einer Kreuzreaktion spricht man, wenn ein Substanz A (z.B. Birkenpollen) eine Sensibilisierung induziert, auf deren Boden eine zweite Substanz B (z.B. Apfel) eine allergische Reaktion auslösen kann. Die Ursache liegt darin, dass in beiden Allergenquellen identische oder ähnliche Strukturen (Epitope) vorhanden sind. Kreuzreaktionen bestehen innerhalb einer botanischen Familie, z.B. bei Hülsenfrüchten

(Abb. 2). Kreuzreaktionen bei Birkenpollen-, Beifusspollen-Allergikern und bei Patienten mit Latexallergie sind von grosser klinischer Bedeutung. Besonders gut untersucht sind Kreuzreaktionen zwischen den Birkenpollenallergenen Bet v 1 und Bet v 2 und ähnlichen Allergenen in Nahrungsmitteln wie Apfel, Haselnuss oder Sellerie. Je nach Allergen manifestieren sich die Symptome eher oral (Bet v 1) oder generalisiert (Bet v 2, Bet v 4), was – wie bereits erwähnt – auf die Stabilität des Allergens zurückzuführen ist.

Latex-Frucht-Syndrom

Das sogenannte Latex-Frucht-Syndrom zeigt wohl am eindrücklichsten auf, wie inhalative Sensibilisierungen über Kreuzreaktionen zu Nahrungsmittelallergien führen können. Bis vor einigen Jahren waren Allergien auf Bananen, Marroni und Avocado eher unbekannt. Erst seit der Zunahme des Latexgebrauchs (gepuderte Latexhandschuhe) und der Latexsensibilisierung sind diese Nahrungsmittelallergien nicht mehr selten. Meistens tritt die Latexallergie vor der Nahrungsmittelallergie auf und äussert sich typischerweise in einer Kontakturtikaria, die in der Regel nach Beendigung des Kontakts rasch abklingt. Intraoperativ hingegen (bei intensivem Blut- und Gewebekontakt) können schwerste Anaphylaxien auftreten. In der Literatur wird nebst diversen Manifestationsarten bezüglich Nah-



Abbildung 2.

Kreuzreaktionen bei Hülsenfrüchten. Besonders Soja, Erbsen, Linsen und Lupine können bei Erdnussallergikern schwere Reaktionen auslösen.

Tabelle 1. Birkenpollenallergene (nach: Allergo Journal 2004;14:48–59).

	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 3	Bet v 4	Bet v 6	Bet v 7	Bet v 8
Molekulargewicht (kD)	17	14	24	9	35	18	65,3
Homologie	«pathogenesis-related proteins»	Profilin	Kalmodulin	Kalzium-bindendes Pollenallergen	Isoflavon-Reduktase / Isoflavon-Reduktase-ähnliches Protein	Cyclophilin	Pektin-esterase
Kreuzreaktion zu Nahrungsmittel	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Wahrscheinlich	Wahrscheinlich
Häufigkeit der Sensibilisierung bei Birkenpollenallergie (%)	>90	10–20	10	20	10	21	?

rungsmittelallergien gegen latexassozierte Früchte in etwa 10% aller Fälle eine Anaphylaxie beschrieben. Mit Nahrungsmitteln wie Banane, Avocado, Kartoffel, Tomate, Kiwi, Ananas und Buchweizen u.a. kreuzreagierende Latex-(*Hevea brasiliensis*)-Allergene sind u.a. Hev b 2 (Endo-1,3-ss-Glucanase) (Klasse-2-PRP), Hev b 6.01 (Prohevein), Hev b 7 (patatinähnliches Protein) und Hev b 8 (Profilin).

Beifusspollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Bei den Beifusspollenallergikern werden in etwa 10% der Fälle assoziierte Nahrungsmittelallergien beobachtet.

Tabelle 2.

Homologe Allergene in Birkenpollen und Lebensmitteln, die vollständig sequenziert und als rekombinante Allergene beschrieben sind (nach: Allergo Journal 2004;14:48–59).

Birkenpollenallergen	Lebensmittelallergen
Bet v 1	Api g 1 (Sellerie) Cor a 1 (Haselnuss) Dau c 1 (Karotte) Gly m 4 (Soja) Mal d 1 (Apfel) Pru ar 1 (Aprikose) Pru av 1 (Kirsche) Pyr c 1 (Birne)
Bet v 2 (Birkenpollenprofilin)	Ana c 1 (Ananas) Api g 4 (Sellerie) Ara h 5 (Erdnuss) Cor a 2 (Haselnuss) Gly m 3 (Sojabohne) Lit c 1 (Litschi) Lyc e 1 (Tomate) Mus xp 1 (Banane) Pru av 4 (Kirsche) Pyr c 4 (Birne)
Bet v 6	Pyr c 5 (Birne)

Beifusspollen haben als Träger von Kreuzallergenen für die Sensibilisierung auf pflanzliche Nahrungsmittel auch dann eine grosse Bedeutung, wenn nicht gleichzeitig eine Birkenpollensensibilisierung vorliegt. Die kreuzreagierenden Nahrungsmittel zählen zu den Doldenblütlern (*Apiaceae* oder *Umbelliferae*) und Nachtschattengewächsen (*Solanaceae*). Im Gegensatz zur birkenpollenassoziierten NMA verspüren nur etwa 20% der Beifusspollensensibilisierten orale Beschwerden, es kommt jedoch viel häufiger zu anaphylaktischen Reaktionen. Im Vordergrund der allergieauslösenden Nahrungsmittel steht Sellerie. Auch Karotten und diverse Gewürze (Anis, Petersilie, Kümmel, Curry, Cardamom, Ingwer, Knoblauch, Muskat, Pfeffer, Zimt) können zu Reaktionen führen (*sog. Beifusspollen-Sellerie-Kartotten-Gewürz-Syndrom; Wüthrich, 1986 u. 1990*). Weitere assoziierte Nahrungsmittel finden sich in der Sparte der Rohgemüse (Kartoffel, Paprika, Tomate, Gurke, Erdnuss) und Früchte (Melone, Mango, Kiwi, Apfel) (Abb. 3).

Birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Bei 30–75% der Patienten mit respiratorischer Allergie gegen Birkenpollen wird eine assoziierte Nahrungsmittelallergie beobachtet. Die Nahrungsmittel, welche bei der Birkenpollenallergie zu allergischen Reaktionen führen, gehören zur Familie der Rosengewächse (*Rosaceae*), wie z.B. Apfel, Pfirsich, Mandel usw. (Abb. 3). Klinisch steht das OAS im Vordergrund, selten können jedoch auch systemische Reaktionen wie Urtikaria, Asthma, Hypotonie oder Schock (vor allem bei Nussallergie) auftreten. Zwei Proteine (Bet v 1

und Bet v 2) wurden zunächst aus Birkenpollen isoliert und für die Kreuzreaktionen verantwortlich gemacht, inzwischen wurden andere kreuzreagierende Epitope charakterisiert (Tabellen 1 und 2). Kreuzallergien auf Grund von Lipid-Transfer-Proteinen (LTP) in Kirsche (Pru av 3), Pfirsich (Pru p 3), Apfel (Mal d 3) oder Walnuss (Jug r 3) sind oft schwerschwiegender Natur (Anaphylaxie). Hier kann die Sensibilisierung auch auf das betreffende Nahrungsmittel via Magen-Darm-Trakt erfolgen.

Birken-Beifuss-Sellerie-Syndrom

Auf der Grundlage der relativ häufigen gleichzeitigen Sensibilisierung gegen Birken- und Beifusspollen in Kombination mit einer Sellerieallergie sollte das Birken-Beifuss-Sellerie-Syndrom besonders erwähnt werden. Die 1984 und 1985 von Wüthrich als «*Sellerie-Karotten-Beifuss-Gewürz-Syndrom*» beschriebene Allergenverwandtschaft konnte 10 Jahre später auf der Basis von Immunoblotuntersuchungen präzisiert werden. Serologisch wurden drei Gruppen von Allergenkomponenten gefunden: Bet v 1, Bet v 2 und Proteine mit einem Molekulargewicht von 46–60 kD. Homologe von Bet v 1 und Bet v 2 finden sich in vielen Lebensmitteln. Bei dem kürzlich in Sellerie identifizierten Api g 5 handelt es sich um ein kreuzreaktives Glykoprotein, das den 40- bis 60-kD-Strukturen der Pollen entsprechen könnte (Abb. 3).

Hausstaubmilben-Crevetten-Syndrom

Meeresfrüchte zählen zu den häufigsten Auslösern von Nahrungsmittelallergien. Gemäss klinischen Beobachtungen kommen Allergien gegen Krustaceen (Schalentiere) und Mollusken

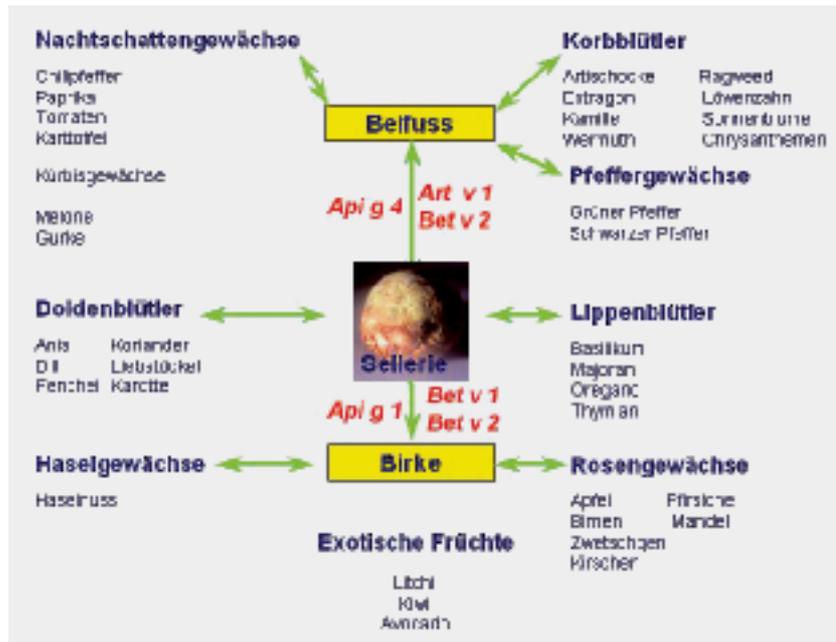


Abbildung 3. Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien. Kreuzreaktionen mit Birken- und Beifusspollen.

(Weichtiere) besonders häufig vor, wo sie verbreitet sind und deshalb zur Alltagsnahrung gehören, nämlich in Küstenregionen. Die Klasse der *Krustaceen* (*Arthropoden*, Gliederfüßler) umfasst Garnelen, Hummer, Langusten, Krabben, Fluss- und Taschenkrebse. Zwischen diesen Schalentieren besteht eine klinisch relevante Kreuzreaktivität, die auf das Muskelprotein Tropomyosin zurückzuführen ist. Tropomyosin reguliert die Muskelkontraktionen durch die Interaktion mit Actin und Troponin T und kommt bei vielen Arthropoden vor. Im Vergleich der Aminosäuren zeigen sich bemerkenswerte Homologien des Garnelen-Tropomyosins (Pen a 1, Met e 1) mit dem verschiedener Arthropoden (Fruchtfliege, Huhn, Ratte, Maus, Mensch). Tropomyosin wurde auch als kreuzreaktives Allergen bei den Hausstaubmilben (Der f 7), Schnecken, Küchenschaben und anderen Insekten nachgewiesen. Im Vergleich zu den Krustaceen sind die *Mollusken* (Miesmuschel, Auster, Venusmuschel, Kamm-Muschel, Tintenfisch, Meeresschnecke, Schnecke und Seeohr) weniger allergen.

Ragweed (Ambrosia)-Bananen-Melonen-Syndrom

In Zusammenhang mit Ragweed-Sensibilisierungen (Traubenkraut) wurde

anfangs der 70er Jahre in den USA über Symptome in Form eines OAS nach Genuss von Wassermelonen und Bananen berichtet. Bei der zunehmenden Verbreitung von *Ambrosia* in Ost- und Zentraleuropa und nun auch in der Schweiz könnte in Zukunft diese Kreuzreaktivität eine größere Rolle als bis anhin spielen.

Ficus-Feige-Frucht-Syndrom

Hier besteht eine Kreuzreaktivität zwischen der Birkenfeige *Ficus benyamina*, einer Ornamentalpflanze der Maulbeerbaumgewächsenfamilie (*Moraceae*), und der Feige, Frucht des *Ficus-carica*-Baumes.

Katzen-Schweinefleisch-Syndrom (Porc-Chat-Syndrom)

Etwa 20% der Patienten mit Katzenhaar-Sensibilisierung haben Antikörper gegen Schweinefleisch, die Hälfte davon mit klinischer Relevanz. Die Symptome äussern sich in erster Linie als gastrointestinale Beschwerden, aber auch als Asthmaanfälle oder atopische Dermatitis-Schübe. Im Gegensatz zur weiten Verbreitung von Fleisch als Nahrungsmittel gibt es relativ wenig gesicherte Fleischallergien. Da Fleisch selten roh genossen wird, werden möglicherweise die Allergene durch Kochen und Braten inaktiviert.

Vogel-Ei-Syndrom

Patienten mit einer respiratorischen Allergie gegen Hühnerallergene (Federn, Mist) können nach dem Verzehr von Eiern Urtikaria, Angioödem, Erbrechen, Durchfall und asthmatische Beschwerden aufweisen. Das α -Livetin (ein eigentlich gering allergenes Protein im Eidotter, identisch mit dem Plasmaalbumin) ist für diese Kreuzreaktion verantwortlich.

Diagnostik

Die Diagnostik von Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen zählt zu den schwierigsten Aufgaben des Allergologen. Die tägliche Praxis zeigt, dass es nicht immer einfach ist, Ursachen und immunologische Vorgänge einer vermuteten Nahrungsmittelallergie nachzuweisen. Da die Prägung der klinischen Symptomatik häufig multifaktoriell bedingt ist, muss der Einsatz verschiedener Diagnoseverfahren erwogen werden, um so – einem Puzzlespiel gleich – Symptomatik, individuelle Anamnese und Lebensumstände mit vermuteten auslösenden Nahrungsmitteln in ein «Bild» zu fassen. Trotz nachweisbarer Sensibilisierung kann relativ häufig im Erwachsenenalter, das oral zugeführte Nahrungsmittelallergen symptomlos toleriert werden. Manchmal nimmt nach einer gewissen Dauer der kontinuierlichen Exposition lediglich die Intensität der Symptome ab, so dass diese nicht oder kaum beachtet werden, oder die allergische Symptomatik tritt nur nach grosser Allergenbelastung auf.

Sensibilisierung, noch keine Allergie

Erschwerend ist die Tatsache, dass Haut-Prick-Teste und spezifische IgE-Bestimmungen multiple Sensibilisierungen aufgrund immunologischer Kreuzreaktivitäten ergeben (z.B. auf CCD-Kohlenhydrat-Determinante), welche ohne klinische Bedeutung sind. Grundsätzlich sind also sowohl ein positiver Hauttest als auch der positive IgE-Antikörper-Nachweis lediglich Ausdruck einer Sensibilisierung (oder einer Kreuzsensibilisierung) dem Nahrungsmittel (oder dem kreuzreagierenden Nahrungsmittel) gegenüber und sind nicht beweisend für eine klinische Relevanz. Umgekehrt schliesst ein negativer Hauttest oder ein fehlender

Nachweis von Serum-Antikörpern ein Nahrungsmittel als Verursacher einer allergischen oder durch Intoleranzmechanismen ausgelösten Symptomatik keineswegs aus, sei es, weil die Haut, z.B. bei isolierter gastrointestinaler Nahrungsmittelallergie, nicht das Schockorgan darstellt, der Testextrakt wegen dem fehlenden Epitop inaktiv oder ein nicht-IgE-vermittelter Pathomechanismus im Spiel ist.

Leider sind In-vivo- und In-vitro-Methoden in der Diagnostik einer Nahrungsmittelallergie weniger nützlich als bei den Inhalationsallergien, da keine biologisch standardisierten Extrakte zur Verfügung stehen und diese Verfahren somit falsch negativ ausfallen können. Bekanntlich ist der In-vitro-IgE-Nachweis weniger sensitiv als der Hauttest, da der RAST/CAP und ähnliche Verfahren lediglich die freien, nicht an Mastzellen oder Blutbasophile gebundene Serum-IgE-Antikörper messen, welche einen sogenannten «Überschuss-IgE» darstellen. Orale Nahrungsmittelexpositionstests sind deshalb die entscheidende diagnostische Massnahme, um den Nachweis der aktuellen Pathogenität zu erbringen.

Provokationsteste unerlässlich

Die korrekt durchgeführte doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) gilt als der einzig wissenschaftlich akzeptierte Nachweis einer Nahrungsmittelallergie. Erst anhand eines Patientenguts, bei dem mittels DBPCFC eine aktuelle Nahrungsmittelallergie bewiesen wurde, lassen sich andere Nachweisverfahren in bezug auf ihre Sensitivität und Spezifität validieren. Auch wenn die DBPCFC für klinische Studien den goldenen Standard darstellt, ist dieses aufwendige Verfahren in der Routine-Diagnostik der Nahrungsmittelallergie kaum einsetzbar, so dass Anamnese, Prick-Hautteste und IgE-Serologie die drei Säulen der Diagnostik bleiben.

Gerade bei NMA sollten die Hauttests nur durch Ärzte mit entsprechender allergologischer Ausbildung durchgeführt werden. Für die Nahrungsmittelallergie-Testung werden oft native Allergene (roh oder gekocht), z.B. Apfel oder Kartoffel, zur Ausführung der *Prick-zu-Prick-Technik* verwendet, in-

dem die Pricknadel zunächst in das Allergen in solider Form eingestochen wird. Dann wird die Testung mit der gleichen Nadel am Patienten vorgenommen. Dieses diagnostische Vorgehen ist häufig sensitiver als die Hautpricktestung mit kommerziellen Extrakten, aber leider nicht standardisiert. Die bessere Sensitivität des Prick-zu-Prick-Tests geht mit einer schlechteren Spezifität einher. Mit Hilfe von gentechnologischen Methoden können allergene Proteine aus Nahrungsmitteln, u.a. in *E. coli*, rekombinant hergestellt werden. Erfahrungen in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie mit diesem stabilen und standardisierten Material gibt es kaum. In einer grossen Studie bei Kirschenallergikern wurden die häufigsten Kirschenallergene rekombinant hergestellt und in der Hauttestung eingesetzt. 96% der Kirschenallergiker zeigten eine positive Hauttestung mit den rekombinanten Allergenen, gegenüber 25% mit einem üblichen kommerziellen Extrakt. Weitere Studien zur Validierung rekombinanter Allergene in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie sind auch im Rahmen europäischer kollaborativer Studien geplant. Von den zahlreichen In-vitro-Testmethoden kommt für die Praxis nur der *Messung des nahrungsmittelspezifischen Serum-IgE (CAP, Phadia)* eine Bedeutung zu, da der Versand der Blutprobe an das Laboratorium ohne besondere Vorbereitungen jederzeit möglich ist. Neben einzelnen Nahrungsmittelallergenen werden für Suchtests Nahrungsmittelgruppen angeboten, z.B. Kindernahrung (fx5), enthaltend Hühnereiweiss, Milchweiss, Weizenmehl, Erdnuss, Soja und Fisch; Gemüse Mischung 1 (fx13), enthaltend Erbse, weisse Bohne, Karotte und Kartoffel; Gemüse Mischung 2 (fx14), enthaltend Tomate, Spinat, Kohl, Paprika) oder Nussmischung (fx1) (enthaltend Erdnuss, Haselnuss, Paranuss, Mandel, Kokosnuss) und drei Gewürzmischungen. Ausser bei der Kindernahrung – als Suchtest – ist die Zusammensetzung solcher Mischungen nicht sehr sinnvoll. Bei positivem Ausfall des Tests müssen zum Feststellen der relevanten Einzelallergene entsprechende Einzelbestimmungen angeschlossen werden, was

u.U. unökonomisch ist. Screeninguntersuchungen mit Hilfe von Multi-Allergen-Kombinationen (z.B. mit der CLA-, IMMULITE-, MAST- oder MATRIX-Methode) ermöglichen mit einem einzelnen Testansatz die Bestimmung eines breiten Allergenspektrums. Neben dieser RIA-, ELISA- oder FEIA-Methoden gibt es auch Schnellverfahren (sogenannte Multiallergen-Streifentests) zur simultanen semiquantitativen, kolorimetrischen IgE-Bestimmung gegen verschiedene Nahrungsmittel. Diese Streifentests ermöglichen bei hoher oder mittlerer Sensibilisierung eine ähnliche Aussage wie die etablierten RAST/ EAST/CAP-Methoden, haben jedoch den Nachteil der fixen Kombination der Allergene und der schwachen Sensitivität. Von besonderem Interesse ist der neu eingeführte Streifentest «kreuzreaktive Allergene» (Allergodip dipstick Allergopharma, enthält Birken-, Erlen-, Hasel- und Beifusspollen sowie Apfel, Haselnuss, Karotte, Pfirsich und Sellerie) zur Abklärung von Kreuzsensibilisierung bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien. Die auf dem Streifen vorhandenen Nahrungsmittelallergene wurden nach der Gefrier-technik extrahiert, was die Sensitivität des Tests erhöht.

Bedeutung der IgE- und IgG/IgG4-Bestimmungen

Allergenspezifische IgE-Bestimmungen sind ein unverzichtbarer Bestandteil der allergologischen Diagnostik in der Praxis, auch insbesondere auf dem Gebiet der Nahrungsmittelallergie. Im Unterschied zu den Hauttests bieten sie den Vorteil einer genaueren Kontrolle der Sensitivität und Spezifität sowie der Richtigkeit und Präzision der Ergebnisse. Zudem belasten sie den Patienten weniger und vermeiden bei hochgradiger Sensibilisierung jegliche Gefährdung. Bei der Beurteilung der Resultate gilt, wie auch für die Hauttestergebnisse, dass je nach untersuchtem Nahrungsmittel die Übereinstimmung mit der Anamnese, dem Prick-Test und besonders mit der oralen Provokation beträchtlich variieren kann, so dass ihre Sensitivität und Spezifität für jedes Allergen und jedes Testverfahren getrennt betrachtet werden muss. Ihre Aussagekraft ist akzeptat-

bel für gewisse Proteine, wie Hühner-
ei, Milch, Fisch und Erdnuss, jedoch
unklar für andere, wie z.B. Roggen-
und Weizenmehl. Es muss jedoch er-
neut betont werden, dass positive
Serum-IgE-Ergebnisse häufig als Aus-
druck einer Kreuzsensibilisierung vor-
kommen, z.B. mit den Birken-Pollen-
Hauptallergenen Be v 1 und Bet v 2
(Profilin) oder innerhalb einer botani-
schen Familie, z.B. der Leguminosen
(Hülsenfrüchte). Insbesondere Kreuz-
reaktivitäten zwischen Kohlenhy-
dratdeterminanten (CCD) sind für
polyvalente Sensibilisierungen verant-
wortlich. Auch bei Patienten mit einer
schweren, ausgedehnten Form des
atopischen Ekzems (Neurodermitis
atopica) und massiv erhöhtem Ge-
samt-IgE-Spiegel können serologisch
polyvalente Sensibilisierungen auf
eine ganze Palette von Nahrungsmit-
teln gefunden werden, ohne dass die
Einnahme solcher im IgE-Test posi-
tiven Nahrungsmittel zu Exazerbation-
en der Hautsymptomatik führt. Orale
Provokationen sind auch hier erforder-
lich, um die klinische Aktualität dieser
Sensibilisierung abzuklären.

Die von gewissen Laboratorien ange-
botenen *IgG/IgG4-Bestimmungen* auf
eine breite Palette von bis zu 100–
250 Nahrungsmittelallergenen als dia-
gnostischer Suchtest einer Nahrungs-
mittelallergie sind strikt abzulehnen,
da nahrungsspezifische IgG-Antikör-
per physiologisch auch bei Gesunden
oder bei einer ganzen Reihe von ent-
zündlichen Darmerkrankungen als
Epiphänomen angetroffen werden.
Die diesbezügliche Stellungnahme der
Fachkommission der Schweizerischen
Gesellschaft für Allergologie und Im-
munologie (SGAI) zur IgG/IG4-Bestim-
mung gegen Nahrungsmittel «Sinnlose
Allergietests» aus der Schweizerischen
Ärztzeitung [3] wurde ja kürzlich in
der «pipette» wiedergegeben.

*Stimulationsteste und Aktivierungsteste
der Blutbasophile, wie der «Cellular-
Antigen-Stimulationstest» (CAST-2000),*
welcher mittels ELISA die Freisetzung
von neu synthetisierten Sulfido-Leu-
kotrien (LTC4) und seinen Metaboliten

(LTD4 und LTE4) aus Blutleukozyten
nach Präaktivierung mit Interleukin 3
und Allergenstimulation misst, und
der Flow-CAST, welcher die CD63-
Expression auf Blutbasophil mittels
Durchflusszytometrie misst, wurden
vereinzelt mit Nahrungsmittelallergen-
en durchgeführt. Erfahrungen an
einem grösseren Patientengut und mit
verschiedenen Nahrungsmitteln sind
notwendig, um den Stellenwert des
CAST und des Flow-CAST in der Nah-
rungsmittelallergiediagnostik beurteil-
en zu können.

Beim *Lymphozyten-Stimulationstest*
(LST) wird die Proliferation der Lym-
phozyten nach Stimulation mit den
verschiedenen Antigenen/Allergenen
mittels H₃-Thymidineinbau gemessen.
Japanische Autoren haben diesen Test
nach Stimulation mit Ovalbumin und
bovinem Serumalbumin bei Kindern
mit atopischer Dermatitis und posi-
tivem RAST auf Hühner- und Kuh-
milch mit Erfolg eingesetzt. Andere
Autoren haben den LST mit Milch und
Caseinhydrolysaten bei Kindern und
Erwachsenen mit Kuhmilchweissal-
lergie mit oder ohne atopische Derma-
titis untersucht. Kasuistiken betreffen
seltene Fälle von Kuhmilchallergie
vom Spättyp. Seltene Typ-IV-Reaktio-
nen auf Nahrungsmittel können des-
halb durch den Nachweis sensibilisier-
ter T-Lymphozyten im LST bestätigt
werden. Allerdings ist dieser Test sehr
aufwendig und deshalb nur in wenigen
spezialisierten Zentren verfügbar.

Therapie der Nahrungsmittelallergien

Es sei schliesslich erwähnt, dass thera-
peutisch heute nur eine Eliminations-
diät zur Verfügung steht. Für den Nah-
rungsmittelallergiker ist aber nicht
immer möglich, mit absoluter Sicher-
heit dem verantwortlichen allergenen
Nahrungsmittel auszuweichen. Eine
Gefahr einer unbeabsichtigten Expo-
sition mit Nahrungsmittelallergenen
besteht auch darin, dass bereits deren
Inhalation ausreichen kann, um eine
schwere allergische Reaktion auszu-
lösen. So ist es z.B. Fischallergikern
häufig nicht möglich, selber Fisch zu



Abbildung 4.
Notfallset für Allergiker (nach B. Wüthrich).

kochen, da sie bei der Einatmung von
Fischdämpfen bereits allergisch rea-
gieren. Es ist deshalb wichtig, dass
jeder Patient mit Nahrungsmittelall-
ergie mit einem Notfallset ausgerüstet
wird. Dieses soll 2 Tabletten eines Anti-
histaminikums und 100 mg Predni-
son, sowie bei schweren Reaktionen
Adrenalin (z.B. Epipen®-Autoinjektor
à 0,3 mg für Erwachsene und à 0,15 mg
für Kinder) enthalten. Entscheidend
für den korrekten Einsatz des Notfall-
sets ist, dass der Patient in seiner
Handhabung unterwiesen wird und
dass er es bei jedem Auswärtssessen auf
sich trägt (Abb. 4).

Prof. em. Dr. med. Brunello Wüthrich
Spital Zollikerberg
Trichenthalerstrasse 20
CH-8125 Zollikerberg
brunello.wuethrich@spitalzollikerberg.ch

Literatur

- 1 Jäger L, Wüthrich B. Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: Immunologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe. München: Urban & Fischer; 2002.
- 2 Wüthrich B. Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer PE et al., eds. Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern: Bundesamt für Gesundheit; 2005. S. 623–46.
- 3 Wüthrich B, Frei PC, Bircher A, Dayer E, Hauser C, et al. Sinnlose Allergietests. Schweiz Ärztzeitung 2005;86(26):1565–8.

Weitere Literaturangaben auf Anfrage beim
Verfasser.

1. Die Ursache einer Kreuzallergie zwischen Pollen und Nahrungsmitteln liegt darin, dass in beiden Allergenquellen identische oder ähnliche Strukturen (Epitope) vorhanden sind, welche von IgE-Antikörpern des Patienten erkannt werden. Homologe Allergene wurden in Birkenpollen und in Lebensmitteln vollständig sequenziert und als rekombinante Allergene hergestellt. Bet v 1, ein «pathogenesis-related protein» von einem MG von 17 kD, ist für folgende Assoziationen verantwortlich:

- A Api g 1 (Sellerie) – Cor a 1 (Haselnuss) – Dau c 1 (Karotte) – Ana c 1 (Ananas) – Mal d 1 (Apfel) – Pru ar 1 (Aprikose) – Pru av 1 (Kirsche) – Pyr c 1 (Birne)
- B Api g 1 (Sellerie) – Cor a 1 (Haselnuss) – Dau c 1 (Karotte) – Gly m 4 (Soja) – Mal d 1 (Apfel) – Pru ar 1 (Aprikose) – Pru av 1 (Kirsche) – Pyr c 1 (Birne)
- C Api g 1 (Sellerie) – Cor a 1 (Haselnuss) – Dau c 1 (Karotte) – Lyc e 1 (Tomate) – Mal d 1 (Apfel) – Pru ar 1 (Aprikose) – Pru av 1 (Kirsche) – Pyr c 1 (Birne)
- D Api g 1 (Sellerie) – Cor a 1 (Haselnuss) – Dau c 1 (Karotte) – Ana c 1 (Ananas) – Mal d 1 (Apfel) – Pru ar 1 (Aprikose) – Pru av 1 (Kirsche) – Pyr c 1 (Birne) – Lit c 1 (Litschi)
- A Ana c 1 (Ananas) – Api g 4 (Sellerie) – Ara h 5 (Erdnuss) – Cor a 2 (Haselnuss) – Gly m 3 (Sojabohne) – Lit c 1 (Litschi) – Lyc e 1 (Tomate) – Mus xp 1 (Banane) – Pru av 4 (Kirsche) – Pyr c 4 (Birne)

2. Je nach Situation gibt es folgende Varianten zur Abklärung (Diagnose) einer Nahrungsmittelallergie:

- A Diagnose aus Pollen- und Nahrungsmittelallergieanamnese und Bestätigung durch Picktest mit Pollen und durch Prick-zu-Prick-Test mit dem verdächtigen Nahrungsmittel.
- B Diagnose aus Nahrungsmittelallergieanamnese plus Hauttest mit Pollen und perennialen Inhalationsallergenen, inkl. Latex, und Nahrungsmitteln plus In-vitro-Test auf spezifisches IgE auf das (die)verdächtige(n) Nahrungsmittel, ggf. orale Provokation bei Befunddiskrepanz.
- C Diagnose aus Symptomatik, Nahrungsmittelanamnese und spezifischer IgE-Bestimmung (RAST/CAP) auf das auslösende Nahrungsmittel.
- D Diagnose aus Pollen- und Nahrungsmittelallergieanamnese und Serologie mit Bestimmung von multispezifischen IgE auf Nahrungsmittel.
- E Diagnose aus Verdacht auf Nahrungsmittelallergie plus Hauttest mit Pollen und perennialen Inhalationsallergenen, inkl. Latex, plus In-vitro-Test auf wichtige Nahrungsmittelallergene plus Provokation (einfach-blind, doppelt-blind).

Die Antworten finden Sie im Internet unter www.sulm.ch/pipette.html.

1. La cause d'une allergie croisée entre pollens et aliments réside dans le fait que ces deux sources allergéniques présentent des structures identiques ou très proches (épitopes), qui sont reconnues par les anticorps IgE du patient. Des allergènes homologues ont été entièrement séquencés dans le pollen de bouleau et d'aliments, et produits comme allergènes recombinants. Bet v 1, une «pathogenesis-related protein» d'un PM de 17 kD, est responsable des associations suivantes:

- A Api g 1 (céleri) – Cor a 1 (noisette) – Dau c 1 (carotte) – Ana c 1 (ananas) – Mal d 1 (pomme) – Pru ar 1 (abricot) – Pru av 1 (cerise) – Pyr c 1 (poire).
- B Api g 1 (céleri) – Cor a 1 (noisette) – Dau c 1 (carotte) – Gly m 4 (soja) – Mal d 1 (pomme) – Pru ar 1 (abricot) – Pru av 1 (cerise) – Pyr c 1 (poire).
- C Api g 1 (céleri) – Cor a 1 (noisette) – Dau c 1 (carotte) – Lyc e 1 (tomate) – Mal d 1 (pomme) – Pru ar 1 (abricot) – Pru av 1 (cerise) – Pyr c 1 (poire).
- D Api g 1 (céleri) – Cor a 1 (noisette) – Dau c 1 (carotte) – Ana c 1 (ananas) – Mal d 1 (pomme) – Pru ar 1 (abricot) – Pru av 1 (cerise) – Pyr c 1 (poire) – Lit c 1 (lychee).
- E Ana c 1 (ananas) – Api g 4 (céleri) – Ara h 5 (cacahuète) – Cor a 2 (noisette) – Gly m 3 (graines de soja) – Lit c 1 (lychee) – Lyc e 1 (tomate) – Mus xp 1 (banane) – Pru av 4 (cerise) – Pyr c 4 (poire).

2. En fonction de la situation il y a les variantes suivantes permettant de diagnostiquer une allergie alimentaire:

- A Diagnostic par anamnèse d'allergie aux pollens et aux aliments et confirmation par prick-test avec pollens et prick-to-prick-test avec les aliments suspectés.
- B Diagnostic par anamnèse d'allergie alimentaire plus tests épicutanés avec pollens et allergènes pérennes inhalés, y c. latex, et aliments plus test in vitro pour IgE spécifiques sur le/les aliment/s suspect/s, évt provocation orale si résultats discrepantes.
- C Diagnostic par symptomatologie, anamnèse alimentaire et dosage de l'IgE spécifique (RAST/CAP) de l'aliment déclenchant.
- D Diagnostic par anamnèse d'allergie aux pollens et aux aliments et sérologie avec dosage des IgE alimentaires multispécifiques.
- E Diagnostic par suspicion d'allergie alimentaire plus tests épicutanés avec pollens et allergènes pérennes inhalés, y c. latex, plus tests in vitro pour allergènes alimentaires importants plus provocation (simple aveugle, double aveugle).

Vous trouverez les réponses sur internet sous www.sulm.ch/pipette.html.