

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**  
**Fachbereich Ökotrophologie**

## **Diplomarbeit**

# Nahrungsmittelallergien bei gastrointestinalen Krankheiten

vorgelegt am 22.06.2005

von

Beata Marcinkowska  
Goethestrasse 2  
21335 Lüneburg  
Matr.-Nr.: 1711971

### **Referenten:**

Frau Prof. Dr. Ch. Behr-Völtzer  
Frau Dipl. oec. troph. F. Defaie

# Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
<b>1.0 Einleitung</b> .....	4
<b>2.0 Grundlagen</b> .....	5
2.1 Terminologie.....	5
2.2 Klassifikation der verschiedenen Nahrungsmittelformen.....	6
2.3 Epidemiologie.....	8
2.4 Klinische Symptomatik.....	8
2.5 Pathogenese der intestinalen Allergie.....	10
2.5.1 Antigenaufnahme.....	10
2.5.2 Mastzellen.....	12
2.5.3 Eosinophile Granulozyten.....	14
2.5.4 Andere Mechanismen.....	17
2.6 Differentialdiagnose.....	18
2.7 Diagnostik.....	19
2.7.1 Anamnese.....	20
2.7.2 Gastroenterologische Diagnostik.....	21
2.7.3 Allergologische Diagnostik.....	22
2.7.4 Provokationstest.....	25
2.7.5 Koloskopischer Allergenprovokationstest (COLAP).....	26
2.7.6 Diätetische Maßnahmen.....	28
2.8 Therapie.....	29
2.8.1 Diätetische Therapie.....	29
2.8.2 Medikamentöse Therapie.....	32
2.8.3 Neue Therapieansätze.....	33
2.9 Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Allergien und anderen Erkrankungen.....	34
<b>3.0 Studien</b> .....	36
3.1 Methodisches Vorgehen.....	36
3.2 „Evaluation of the gut mucosal barriere: Evidenz for increased antigen transfer in children with atopic eczema“.....	38

3.3	„Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor as non-invasive indicators of food allergy” .....	40
3.4	“Gastrointestinal Symptoms in atopic eczema” .....	44
3.5	“Eosinophil protein X and eosinophil cationic protein as indicators of intestinal inflammation in infants with atopic eczema und food allergy” .....	47
3.6	“Duodenal IgE-positive cells and elimination diet responsiveness in children with atopic dermatitis” .....	50
3.7	“Bowel wall thickening in infants with food allergy” .....	54
3.8	„Atopische Dermatitis, Diarrhoe und atopische Sensibilisierung im ersten Lebensjahr“ .....	56
<b>4.0</b>	<b>Schluss</b> .....	59
4.1	Abschlussdiskussion.....	59
4.2	Zusammenfassung.....	64
<b>5.0</b>	<b>Literatur / Quellennachweis</b> .....	66
5.1	Journals.....	66
5.2	Sammelwerke.....	71
5.3	Bücher.....	72
5.4	Internet.....	73
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

ACP	
C3a	Antigen-präsentierende Zellen
C5a	Komplementfaktor 3a
COLAP-Test	Komplementfaktor 5a
CRP	Coloskopischer Allergenprovokationstest
ECP	C-reaktives Protein
EDN	eosinophil cationic protein
EPX	eosinophil derived neurotoxin
GM-SCF	eosinophil protein X
IFN	Granulocyte-macrophage colony-stimulating faktor
IgA	Interferon
IgE	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin E
IL	Immunoglobulin G
MBP	Interleukin
MCP	major basic protein
MIP	monocyte chemotactic protein
n	macrophage inflammatory protein
PAF	Anzahl
PBS	Plättchen-aktivierender Faktor
RANTES	Phosphate-buffered saline regulated upon activation in normal T cells expressed and secreted
RAST	Radioallergosorbent-Test
TGF	transforming growth factor
Th2	T-Helfer-Lymphozyten Typ 2
TNF	Tumornekrosefaktor

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: Klassifikation gastrointestinal vermittelter Allergien: Definition und Stadieneinteilung.	7
Tab. 2: Symptome der Nahrungsmittelallergie	9
Tab. 3: Differentialdiagnose der intestinalen Allergie	19
Tab. 4: Häufige Nahrungsmittelallergien nach Anamnese und RAST	21
Tab. 5: Vor- und Nachteile der oralen und intestinalen Provokation	28
Tab. 6: Übersicht zu den wichtigsten diätetischen Behandlungsstrategien bei allergischen Magen-Darm-Erkrankungen	31
Tab. 7: Mögliche Zusammenhänge zwischen Nahrungsmittelallergie und intestinalen Erkrankungen	35
Tab. 8: Evidenzklassen und Härtegrad	37
Tab. 9: Durchschnittliche Konzentration der Entzündungsmediatoren im Stuhl nach einer Kuhmilchprovokation	42
Tab. 10: Die Ausdehnung der AD in Bezug auf gastrointestinale Symptome	46
Tab. 11: Zusammenhänge zwischen einem positiven Haut-Pricktest und einer Häufigkeit gastrointestinaler Symptome	46
Tab. 12: Durchschnittliche Konzentration von EPX und ECP im Stuhl	49
Tab. 13: Charakteristik von Kindern mit AD unter einer Eliminationsdiät und Kindern der Kontrollgruppe	52
Tab. 14: Diagnostische Daten von Kindern unter einer Eliminationsdiät	52

Tab. 15: AD und fieberhafte Diarrhoe im ersten Lebensjahr	57
---	----

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Einteilung der Unverträglichkeiten auf Lebensmittel	5
---	---

Abb. 2: Pathomechanismen der intestinalen Allergie	16
--	----

Abb. 3: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf gastrointestinale NMA	24
--	----

## 1.0 Einleitung

Allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel können verschiedene Organsysteme betreffen. Eines der Wichtigste ist der Gastrointestinaltrakt, der zugleich Ort der Allergenaufnahme als auch betroffenes Organ darstellt.

Obwohl in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte im Verständnis der molekularen und zellulären Zusammenhänge, die der allergischen Reaktion zugrunde liegen, erzielt werden konnten, beruhen die Erkenntnisse größtenteils auf Experimenten, die an der Haut oder der respiratorischen Schleimhaut durchgeführt wurden. Der Darm als Reaktionsort für allergische Erkrankungen wurde vergleichsweise selten untersucht. Andererseits muss angenommen werden, dass der Darm eine zentrale Rolle als Immunorgan bei der Ausbildung von allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel und andere ingestierte Fremdproteine einnimmt (Bischoff, 1996, S. 389).

Die Manifestation einer gastrointestinal vermittelten Allergie bedeutet aufgrund des äußerst variablen klinischen Bildes, der überlappenden Symptomatik mit anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Fehlens eines eindeutigen diagnostischen Verfahrens eine Herausforderung für den behandelnden Arzt (Müller, 2003, S. 28). Die allergische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist möglicherweise eine in ihrer Häufigkeit unterschätzte, in unbehandeltem Zustand rezidivierend verlaufende Magen- bzw. Darmerkrankung, die differentialdiagnostisch bei unklaren Bauchbeschwerden bedacht werden muss (Bischoff, 2002, S. 121).

Hypothesen, dass allergische intestinale Reaktionen gegen Nahrungsmittelantigene bei der Entstehung von chronisch entzündlichen und funktionellen Darmerkrankungen als auch atopischen Erkrankungen eine Rolle spielen, sind seit langem Gegenstand kontroverser Diskussionen, Irritationen am Darm können vermutlich zu entzündlichen Prozessen in der Haut z.B. bei atopischer Dermatitis führen.

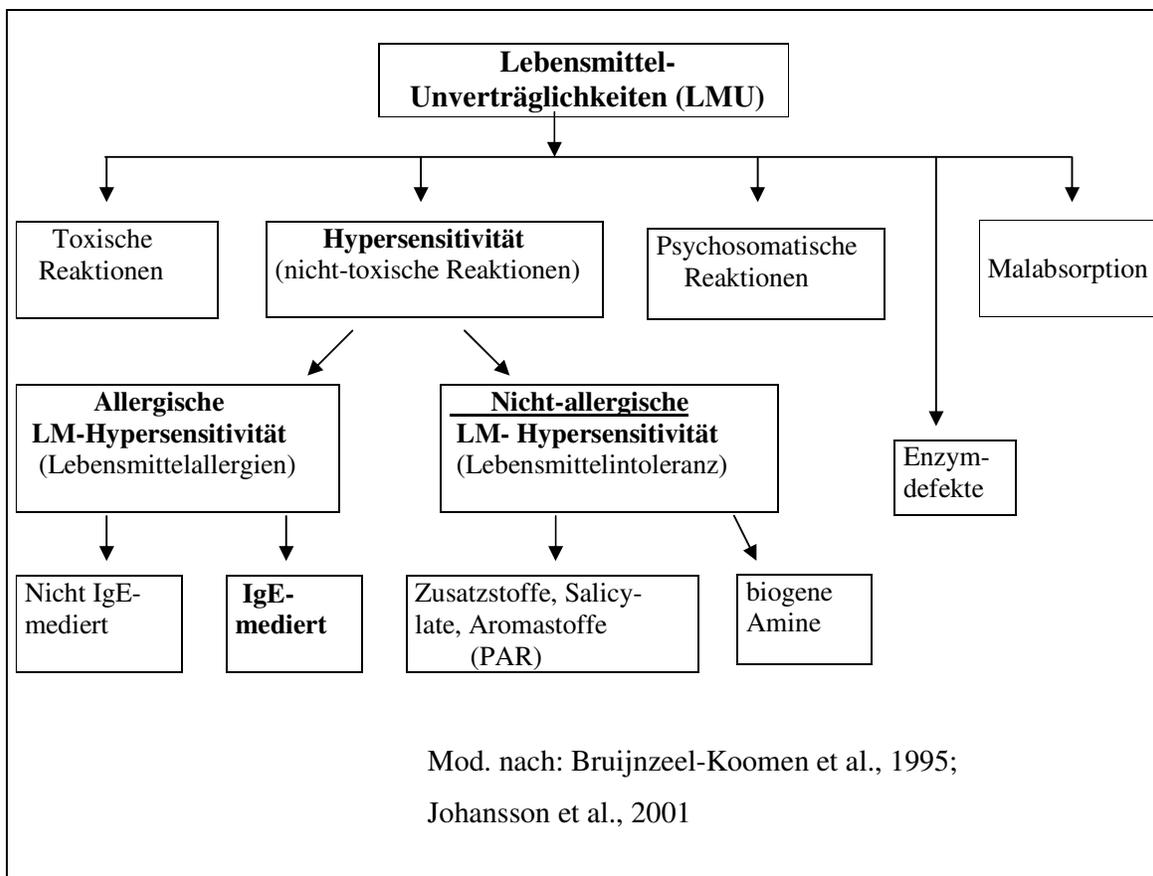
Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit den Zusammenhängen zwischen gastrointestinaler Allergie und atopischer Dermatitis. Das Ziel ist es, nach einer Einführung in das Thema über die Epidemiologie, Pathologie, Diagnostik und Therapie, zu einer Beurteilung zu kommen, welche Rolle allergische Reaktionen im Gastrointestinaltrakt spielen und inwiefern sich Veränderungen im Gastrointestinaltrakt an der Haut der Kindern mit AD widerspiegeln. Im Rahmen dieser Literaturlarbeit werden Studienergebnisse aus dem Zeitraum 1996 bis 2002 vorgestellt.

## 2.0 Grundlagen

### 2.1 Terminologie

Nicht jede Unverträglichkeitsreaktion auf ein Lebensmittel ist auch eine allergische Erkrankung auf dem Boden einer Immunreaktion. Deshalb hat die Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) eine Standardisierung der Terminologie vorgeschlagen (s. Abb.1).

**Abb. 1.** Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebensmittel (Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie, EAACI), (mod. N. 7,30)  
(Quelle: Ernährungsumschau, Info; 2004, S. 19)



LMU : Lebensmittel-Unverträglichkeit, PAR : Pseudoallergische Reaktionen

Die Lebensmittelunverträglichkeiten werden in toxische Reaktionen, Enzymdefekte, psychosomatische Reaktionen, Malabsorptionen und Hypersensitivität unterteilt. Zur Hypersensitivität, also einer nicht toxischen Reaktion, gehören die allergische- und nicht-allergische LM-Hypersensitivität. Der Begriff *allergische Hypersensitivität* (Lebensmittelallergie) umfasst nur solche klinischen Reaktionen, bei denen ein immunologischer Mechanismus bewiesen ist. Der *nicht-allergischen Hypersensitivität* werden pseudoallergische Reaktionen zugeordnet, welche durch Bestandteile mit einem niedrigen Molekulargewicht, wie Farbstoffe, Konservierungsmittel, Aromastoffe und biogene Amine, verursacht werden und eine ähnliche Symptomatik wie Allergien zeigen.

**Gastrointestinale Allergien** wären demnach individuell auftretende, nicht toxische, immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen des Gastrointestinaltrakts auf Nahrungsmittel und andere luminale Antigene (Bischoff, 2002, S. A-777).

Gastrointestinale Allergien werden meistens, aber nicht ausschließlich durch Nahrungsmittel verursacht, und NMA machen sich oft aber nicht immer in Form von Darmbeschwerden bemerkbar. Es konnte beispielweise gezeigt werden, dass Pollen in größerem Ausmaß verschluckt werden und sogar im Stuhl nachweisbar sind. Auch Hausstaubmilbenkot und Schimmelpilze können in den Verdauungstrakt gelangen und dort eine Sensibilisierung bzw. eine allergische Reaktion auslösen (Bischoff in Heppt, 1998, S. 238).

## **2.2 Klassifikation der verschiedenen Nahrungsmittelallergieformen**

Nachdem bei fast allen Manifestationen von Nahrungsmittelallergien (NMA) immunologische Veränderungen am Gastrointestinaltrakt (GIT) feststellbar sind und der Begriff der NMA verschiedenste Organreaktionen beinhaltet, ohne zu erklären, welche Manifestationen und Ausbreitungsstadien vorliegen, wurden diese verschiedenen Formen der NMA bereits 1995 an einem Erlanger Patientenkollektiv anhand der unterschiedlichen Ausbreitungsgrade klassifiziert. Da das Allergen oral aufgenommen wird, schlägt die „Erlanger Klassifikation“ den Begriff der „gastrointestinal vermittelten Allergien“ vor. Durch Angabe des Ausbreitungsgrades kann genau definiert werden, ob und wie viele intestinale und/oder extraintestinale Organe beteiligt sind (Raithel 2002, S. A 783).

Die Klassifikation der Ausbreitungsgrade und die Häufigkeit sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei der gastrointestinal vermittelten Allergie stellt primär der Magen-Darmtrakt oder manchmal nur ein Teil des GIT das hauptsächlich betroffene Schockorgan dar. Aus dieser lokalisierten Form der intestinalen Allergie kann eine sich mehr und mehr systemisch manifestierende Form der Allergie hervorgehen, wenn der Sensibilisierungsgrad steigt. Dies begünstigt auch das Auftreten von extraintestinalen Allergiemanifestation bis hin zum allergischen Schock.

**Tabelle 1.** Klassifikation gastrointestinal vermittelter Allergien: Definition und Stadieneinteilung. (Quelle: Weidenhiller in Wüthrich, 2002, S. 141)

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

## 2.3 Epidemiologie

Die Tatsache, dass nur wenige und teilweise uneinheitliche Daten zur Epidemiologie von gesicherten Nahrungsmittelallergien und gastrointestinalen Überempfindlichkeitsreaktionen vorliegen, ist sicherlich auf die uneinheitlich benutzte Terminologie und die unzureichende Diagnostik zurückzuführen. Die umfangreichsten epidemiologischen Studien liegen über Kinder vor. Dabei konnte gezeigt werden, dass etwa 0,3-7,5% (im Mittel 4%) aller Kinder in den USA eine Nahrungsmittelallergie aufweisen. Bei einem Viertel der Kinder wurden gastrointestinale Symptome angegeben. Am häufigsten traten dermatologische Beschwerden auf (40%), gefolgt von respiratorischen (25%) und gastrointestinalen Symptomen (25%). Anaphylaktische Reaktionen wurden in 10% der Fälle beobachtet. Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen beträgt 1,4%. Von den Betroffenen zeigen 28% gastrointestinale Symptome (Bischoff in Heppt, 1998, S. 238).

Umfragen haben ergeben, dass 20-45% der Erwachsenen glauben, an Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu leiden. Einige Studien zeigten, dass Patienten mit chronischen gastrointestinalen Beschwerden diese in 32% der Fälle auf Nahrungsmittel zurückführen. Die subjektiv empfundenen Nahrungsmittelunverträglichkeiten lassen sich allerdings nur bei wenigen Patienten als tatsächliche Allergien objektivieren (Bischoff in Wüthrich, 2002, S. 9).

Eine jüngere Studie ergab für die französische Bevölkerung (<61 Jahre) eine Prävalenz allergischer Lebensmittelunverträglichkeit von 3,24%, wobei Kleinkinder (1-3 Jahre) zu 4,19%, 3-15-jährige Kinder jedoch nur noch zu ca. 2,8% betroffen waren (Behr-Völtzer, 2004, S.20).

## 2.4 Klinische Symptomatik

Verschiedene Krankheitsbilder, die bei Lebensmittelunverträglichkeiten vorkommen, können durch eine Vielzahl von Lebensmitteln über unterschiedliche Pathomechanismen und auf unterschiedlichen Wegen ausgelöst werden.

Während die an der Haut oder dem Respirationstrakt hervorgerufenen Symptome wie Urtikaria oder Asthma bronchiale häufig die allergische Genese leicht erkennen lassen, ist die Symptomatik der Allergien am Magen-Darm-Trakt alles andere als charakteristisch. Die klinischen Symptome reichen von Bauchschmerzen, Koliken und Meteorismus bis zu

Motilitätstörungen, Diarrhö, Obstipation und intestinalem Blutverlust und ähneln dem klinischen Erscheinungsbild verschiedener entzündlicher Darmerkrankungen. Erkrankungen wie eosinophile Gastroenteritis, Colitis ulcerosa und allergische Vaskulitis werden mit Lebensmittelhypersensibilitäten in Verbindung gebracht. Der Nachweis steht jedoch noch aus (Behr-Völtzer, 2004, S. 19). Es werden auch Zusammenhänge zwischen Lebensmittel-Unverträglichkeiten und Erkrankungen wie Migräne, Depressionen, Hyperaktivität und rheumatischer Arthritis vermutet.

Anbei eine Aufstellung der klinischen Manifestationen, welche mit einer Lebensmittel-unverträglichkeit assoziiert sein können.

**Tabelle 2.** Symptome der Nahrungsmittelallergie. (Quelle: Bischoff, 2001, S. 1112)

<b><u>Intestinale Symptome</u></b>	
• Orales Allergiesyndrom	Lippenschwellung, Rachenschleimhautschwellung, Larynxödem, Angioödem
• Oberer GIT	Übelkeit und Erbrechen, epigastrische Beschwerden
• Unterer GIT	Flatulenz, Bauchkrämpfe, Diarrhö/Obstipation, Malassimilation, Proktitis, Analinsuffizienz
<b><u>Extraintestinale Symptome</u></b>	
• Haut	Atopisches Ekzem, Urtikaria
• Augen	Konjunktivitis
• Respirationstrakt	Rhinitis, Asthma
• Genitaltrakt	Mukositis
• Nervensystem?	Kopfschmerzen, Migräne, Depressionen, Hyperaktivität
• Gelenke?	Rheumatische Arthritis
• Kreislauf	Hypotonie, Tachykardie, anaphylaktischer Schock

## **2.5 Pathogenese der intestinalen Allergie**

Die gastrointestinale Barriere ist mit rund 400 Quadratmetern die größte Angriffsfläche des menschlichen Organismus (Respirationstrakt: 200, Haut: zwei Quadratmeter) und wie kaum ein anderes Organ mit immunkompetenten Lymphozyten (z.B. 2/3 aller B-Zellen des Körpers) und allen für die Ausbildung allergischer Entzündungsreaktionen benötigten Entzündungszellen (Mastzellen, eosinophile Granulozyten, etc.) ausgestattet.

Die Konfrontation mit Nahrungsmittelproteinen und die dadurch bedingte Notwendigkeit der Ausbildung einer immunologischen Toleranz beginnt unmittelbar nach der Geburt. Während des ersten Lebensjahres wird die T-Zell-spezifische Immunität erworben. In dieser Phase kommt es besonders häufig zu allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel, die sich in der Regel nach dem zweiten bis vierten Lebensjahr wieder verlieren (Brandtzaeg in De Weck, 1995, S. 1). Aber auch im Erwachsenenalter kann sich eine Nahrungsmittelallergie ausbilden.

Die Bedingungen für die Entstehung allergischer Reaktionen des Gastrointestinaltrakts sind weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, dass die Mechanismen der gastrointestinalen Allergie vergleichbar sind mit denen, die an der Haut bzw. dem Respirationstrakt beschrieben worden sind. Die Ursache dafür liegt zum einen an der für den Allergologen schlechten Zugänglichkeit des betroffenen Organs, zum anderen an einem Mangel an objektiven Tests zur Sicherung der Diagnose.

### **2.5.1 Antigenaufnahme**

Die erste Voraussetzung für eine orale Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel ist die Absorption von immunogenen Makromolekülen durch die Darmschleimhaut. Die Vorstellung, dass nicht nur Aminosäure und niedermolekulare Peptide durch die intestinale Mukosa aufgenommen werden können, sondern auch intakte Proteine, ist lange Zeit bezweifelt worden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Makromoleküle, z.B. intaktes Ovalbumin, tatsächlich ohne vorherige enzymatische Verdauung trans- und interepithelial in die intestinale Lamina propria aufgenommen werden können und nach Genuss des entsprechenden Nahrungsmittels im Blut nachweisbar sind (Bischoff, 1996, S. 18). Dabei

handelt es sich um geringe Mengen – vermutlich weniger als 2% der aufgenommenen Proteine-, die aber für eine intestinale Sensibilisierung bzw. allergische Reaktion ausreichen.

Die intestinale Resorption von Makromolekülen beginnt, wie man inzwischen weiß, beim gestillten Neugeborenen mit der Aufnahme von Immunoglobulinen aus der Muttermilch und setzt sich das ganze Leben über fort (Bischoff, 2002; S. 124). Dieser Prozess, auch intestinale „Persorption“ von Nahrungsmitteln genannt, findet vermutlich insbesondere dann statt, wenn die Epithelbarriere geschädigt, d.h. die intestinale Permeabilität erhöht ist, beispielweise durch entzündliche Prozesse (Sanderson, 1993, S. 622).

Vermutlich werden Makromoleküle über die sogenannte „M-Zellen“ („*microfold cells*“) aufgenommen. M-Zellen sind für Resorptionsaufgaben spezialisierte Darmepithelzellen und machen etwa 1% des Darmepithels aus. Nach Aufnahme durch die M-Zellen werden die Antigene über eine Antigen-präsentierende Zelle (ACP, z.B. Makrophage) von einem Lymphozyten erkannt (Ring, 2004, S. 23). In den benachbarten mukosalen Lymphfollikeln findet daraufhin die Bildung von Antikörpern statt, in erster Linie von IgA (80%), das ins Darmlumen sezerniert wird und hier vermutlich als Schleimhautschutz fungiert. Die IgE-Produktion ist normalerweise mit einem Anteil von unter 1% der gebildeten Antikörper verschwindend gering (unter 1%). Beim gesunden Menschen werden regelmäßig auch kleine Mengen Antikörper vom Typ IgG gegen Nahrungsproteine gebildet, denen bisher kein eindeutiger Krankheitswert zugeschrieben werden konnte. Diese im Blut nachweisbare Immunglobuline sind wahrscheinlich eher Ausdruck der ständigen immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit Fremdproteinen, zu denen auch Nahrungsproteine gehören (Bischoff, 2002; S. 124).

Darüber hinaus können aber nur wenige Aussagen gemacht werden, welche Bedeutung den im Intestinaltrakt gebildeten Antikörpern bei der Entstehung der allergischen Reaktion im Magen-Darm-Trakt zukommt und welche weiteren Faktoren, Mechanismen, Zellen und Zellprodukte bei der Pathophysiologie der intestinalen Nahrungsmittelallergien eine Rolle spielen.

Neben der Aktivierung von B-Lymphozyten zur Antikörperbildung findet eine Stimulation von T-Lymphozyten statt (Bischoff, 1996, S. 443). T-Zellen sind die Träger der so genannten zellulären Immunantwort und umfassen zytotoxische Lymphozyten, Suppressorzellen, Killerzellen, Helferzellen, die Effektorzellen der „delay type hypersensitivity“ (DTH) und Gedächtniszellen (Ring, 2004, S. 24).

Die zytokinausschüttenden Lymphozyten (T-Helferzellen) sind an der Rekrutierung und Regulierung von Entzündungszellen wie Granulozyten und Mastzellen maßgeblich beteiligt. Interleukine wie IL-5, IL-3 und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor) regen eosinophile und basophile Granulozyten zu einer vermehrten Freisetzung von Entzündungsmediatoren an (Bischoff, 1996, S.1). IL-4 und IL-13 rufen eine Enzymaktivierung (Recombinase) im Zellkern der B-Zelle hervor, die die Sekretion von IgE-Antikörper bewirkt (Ring, 2004, S. 34).

Eine IgE-Erhöhung ist für atopische Erkrankungen charakteristisch. Inwieweit lokales IgE bei Nahrungsmittelallergien eine Bedeutung spielt, ist bislang weitgehend ungeklärt. Allerdings ließen sich erhöhte Werte von IgE beispielweise in Dünndarmaspirat und Faeces von Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie nachweisen (Andre, 1995, S. 328). Da für intestinale Mastzellen sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen eine IgE-Bindung nachweisbar ist (Bengtsson, 1991, S. 86), wäre eine klassische Allergie vom Soforttyp, wie sie beispielweise für den Respirationstrakt bekannt ist, auch im Darm vorstellbar.

### **2.5.2 Mastzellen**

Die zentrale Rolle von Mastzellen in der Vermittlung einer Allergie vom Soforttyp ist allgemein etabliert, vor allem für den Bereich der Haut und des Respirationstrakt. Mastzellen lassen sich beim Menschen in der Mukosa des gesamten Magen-Darm-Trakt nachweisen und machen etwa 2-3% der Lamina-propria-Zellen aus. Man findet sie vor allem in der Nähe von Blutgefäßen, Nerven und lymphatischem Gewebe (Bischoff, 1996, S. 1). In der Duodenalschleimhaut finden sich 20000 Mastzellen/mm<sup>3</sup>, das ist etwa das Dreifache im Vergleich zur äußeren Haut. Bei Neugeborenen ist ihre Zahl noch relativ gering. Sie steigt im Laufe des Lebens an, um im höheren Alter wieder abzusinken.

Mukosa-Mastzellen enthalten weniger Histamin als Bindegewebs-Mastzellen, unter den Proteoglykanen dominiert Chondroitinsulfat statt Heparin. Im Gegensatz zu den Mastzellen der Haut fehlt ihnen die Chymase, sie besitzen nur Trypsinase (Jäger in Wüthrich, 1998, S. 18). Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass intestinale Mastzellen bei Patienten mit NMA, aber auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vermehrt aktiviert werden. Es konnte gezeigt werden, dass intestinale Mastzellen aus entzündlich

verändertem Gewebe eine größere Fähigkeit besitzen, Mediatoren nach IgE-abhängiger Aktivierung freizusetzen als Mastzellen aus makroskopisch normalen Schleimhautarealen (Bischoff, 1996, S. 17).

Wichtige Erkenntnisse konnten hier vor allem experimentelle Tiermodelle zur Nahrungsmittelallergieentstehung liefern. Ratten beispielweise können gegen ein bestimmtes Allergen, in der Regel Kuhmilch oder Ei-Albumin, sensibilisiert werden. Nach Provokation mit dem Allergen und Auslösung einer intestinalen Anaphylaxie konnten in der Darmmukosa der Tiere u.a. Mastzelldegranulation und Histaminfreisetzung nachgewiesen werden (Bischoff, 2000; S. 273).

Eine Beteiligung an allergischen Reaktionen des Magen-Darm-Trakts ist auch für humane Mastzellen beschrieben worden. Bei einem durch Bagnato et al. (1995; S. 322) durchgeführten endoskopischen intragastralen Provokationstest wurde eine Mastzell- und Histaminveränderung beobachtet.

Bischoff et al. (1997; S. 745) haben eine Mastzellaktivierung in zäkulären Biopsien nach einer Allergenprovokation bei Colonoskopie gefunden.

Es konnte gezeigt werden, dass es bei intestinaler Anaphylaxie zu Änderung der Permeabilität der Darmschleimhaut kommt, für die anscheinend Mastzellen und freigesetztes Histamin verantwortlich sind. Dabei kommt es zu einer reduzierten Absorption von Natrium, Chlorid, Kalium und Wasser bei gleichzeitig gesteigerter Sekretion. Diese Störungen im Ionentransport können klinisch als Diarrhöe in Erscheinung treten. Mikroskopisch wurde bei intestinaler Anaphylaxie die Ausbildung eines Schleimhautödemes und Kontraktion der intestinalen glatten Muskulatur beobachtet (Bischoff, 2000; S. 273).

Im Zusammenhang mit der Freisetzung von Mastzellmediatoren wird eine Rekrutierung weiterer Entzündungszellen angenommen, darunter Lymphozyten (Galli, 1993, S. 257) und eosinophile Granulozyten (Walls, 1995, S. 372).

### 2.5.3 Eosinophile Granulozyten

Neben Mastzellen spielen an der Darmbarriere eosinophile Granulozyten eine Rolle als wichtigste Effektorzellen allergischer Reaktionen (Bischoff, 2001; S. 1111). Inzwischen gilt als gesichert, dass Eosinophilen, v.a. durch die Ausschüttung ihrer zytotoxischen Proteine, eine wesentliche Bedeutung in der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser allergischen Entzündung zukommt

Moleküle, die während allergischer Reaktionen freigesetzt werden, wirken chemotaktisch oder aktivierend auf Eosinophile und stimulieren sie zur Freisetzung von Proteinen und Mediatoren. Eosinophile können, anders als Mastzellen, durch eine Vielzahl von Stimuli beeinflusst werden. Wichtige Chemotaxine für eosinophile Granulozyten sind die Chemokine RANTES („*regulated upon activation in normal T cells expressed and secreted*“), MIP-1 $\alpha$  („*macrophage inflammatory protein*“), Eotaxin sowie MCP-3 („*monocyte chemotactic protein*“) und MCP-2 sowie IL-5. Die Zytokine IL-3, IL-5, IL-8 sowie GM-CSF bewirken die Degranulation der Eosinophilen. Diese Zyto- und Chemokine werden vorrangig von stimulierten Monozyten und T-Zellen zur Regulation der lokalen Immunantwort ausgeschüttet (Bischoff, 2000, S. 276).

Als weitere Stimuli sind Histamin und der ebenfalls von Mastzellen freigesetzte „*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*“ (ECF-A) beschrieben worden, außerdem Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) sowie die Komplementfaktoren C3a und C5a (Alam, 1993, S. 3442).

Ob IgE-Antikörper direkt eosinophile Granulozyten stimulieren können, wie es für Mastzellen bekannt ist, ist nach wie vor fraglich. Eosinophile synthetisieren einen IgE-Rezeptor, dessen funktionelle Rolle weitgehend ungeklärt ist, aber für die Bedeutung dieser Zellen in der Entstehung allergischer Reaktionen sprechen könnte (Bjerke, 1994, S. 80).

Eosinophile Granulozyten sind pro-inflammatorische Zellen. Ihre Granula beinhalten eine Fülle von hoch zytotoxischen Proteinen. Nach Stimulation der Zelle über die oben beschriebenen Mechanismen kommt es zur Freisetzung dieser Proteine. Dazu gehören das eosinophile kationische Protein (ECP), das eosinophile Protein X (EPX), das sich als identisch mit dem eosinophilen eurotoxin („*eosinophil derived neurotoxin*“, EDN) erwiesen hat, die eosinophile Peroxidase (EPO) und das „*major basic protein*“ (MBP).

Bei der ECP handelt es sich um eine Ribonuclease, die in spezifischen Granula von Eosinophilen gespeichert ist und im Zusammenhang mit einer Aktivierung der Zelle ausgeschüttet wird. Dem Protein wird vor allem antihelminthische und antibakterielle Aktivität zugeschrieben. EPX ist ebenfalls eine Ribonuclease deren Aminosäuresequenz eine 66%ige Homologie mit ECP aufweist (Rosenburg, 1994, S. 502). Diese zytotoxischen Proteine sind vermutlich wichtig für die Abwehr parasitärer Infektionen, können aber auch das humane Gewebe selbst schädigen. Erhöhte Konzentrationen dieser Proteine sind bei Patienten mit allergischen und chronisch-entzündlichen Krankheiten in Gewebe und Spülflüssigkeit von Respirations- oder Intestinaltrakt nachgewiesen worden.

Neben diesen präformierten Proteinen kann der eosinophile Granulozyt als Folge einer Aktivierung weitere Stoffe synthetisieren und ausschleusen, darunter eine Vielzahl von Zytokinen wie IL-1 $\alpha$ , IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), TGF- $\alpha$ , und TGF- $\beta$ , GM-CSF, MIP-1 $\alpha$  und PAF sowie Lipidmediatoren (Leukotrien C4, Prostaglandine) und Sauerstoffradikale. Ein Teil dieser Proteine wirkt inflammatorisch, wie z.B. IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , ein Teil wirkt autokrin, wie z.B. IL-3, IL-5 und GM-CSF.

In der Mukosa des Respirationstraktes ist das Vorkommen von Eosinophilen in der Regel ein pathologischer, typischerweise beim Asthmatiker zu beobachtender Befund. Im Darm hingegen ist eine Infiltration der Mukosa mit Eosinophilen auch bei Gesunden nachweisbar (Furuta, 1995, S. 541). Abgesehen von ihrer Bedeutung bei der Abwehr parasitärer Infektionen sind Eosinophile an verschiedene anderen gastrointestinalen Krankheitsbildern beteiligt. So ist eine Aktivierung von intestinalen eosinophilen Granulozyten mit Freisetzung von zytotoxischen Proteinen wie MBP und ECP verschiedentlich bei Morbus Crohn, einheimische Sprue und eosinophile Enteritis beschrieben worden (Furuta, 1995, S. 541, Bischoff, 1997, S. 394). Deswegen liegt die Vermutung nahe, dass – in Analogie zur allergischen Entzündungsreaktion im Respirationstrakt - die Eosinophile auch bei der Entstehung von allergischen Reaktionen im Magen-Darm-Trakt eine Rolle spielen. Man weiß, dass Patienten mit eosinophiler Enteritis gehäuft an Nahrungsmittelallergien leiden, ein ursächlicher Zusammenhang ist jedoch nicht geklärt (Pfaffenbach, 1996, S. 490).

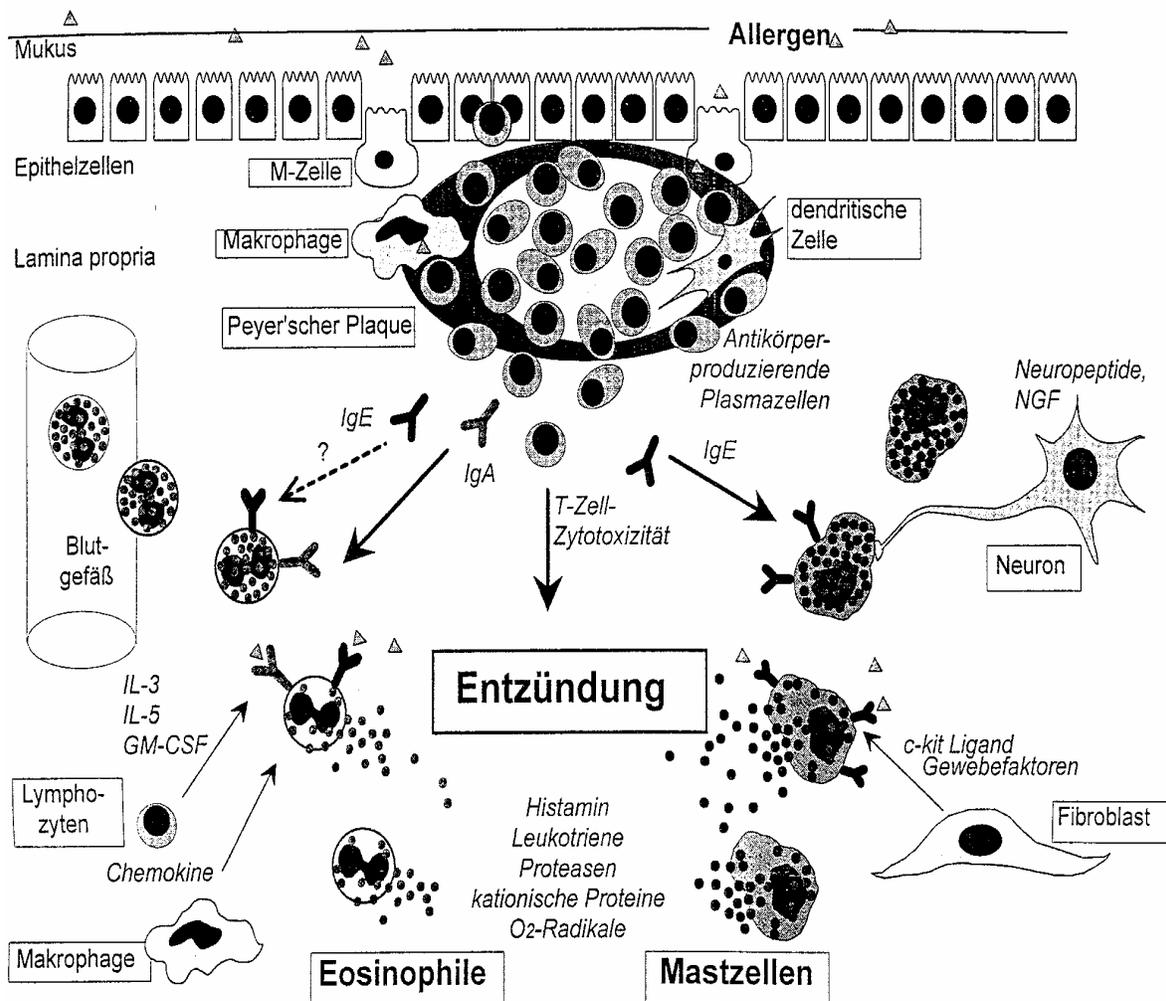
Odze et al. (1995, S. 163) beschrieb bei Kindern mit allergischer Kolitis eine fokale Akkumulation von eosinophilen Granulozyten in der Lamina propria des Colon.

Bei Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie konnten darüber hinaus erhöhte Konzentrationen von ECP in Stuhl bzw. intestinaler Mukosa nachgewiesen werden (Reithel,

1996, S. 143). Nach lokaler endoskopischer Stimulation der Darmschleimhaut von Nahrungsmittelallergikern mit dem entsprechenden Antigenen, ließ sich in der Mukosa eine Aktivierung von Eosinophilen und eine erhöhte intestinale Sekretion von ECP nachweisen (Bischoff, 1997; S. 745). In beiden Untersuchungen fand die Eosinophilen-Aktivierung innerhalb von 20 Minuten nach der Allergen-provokation statt, während bislang die Eosinophilen eher mit der allergischen Spätphase-Reaktion assoziiert wurden. Dabei ist unklar, ob im Darm ein direkter Effekt des Allergens die rasche Aktivierung der Eosinophilen auslöst, z.B. durch Quervernetzung von membranengebundenem IgE oder IgA oder ob sich eine indirekte Wirkung z.B. Mastzellmediatoren handelt (Bischoff, 2002, S.125).

Eine schematische Übersicht über die verschiedenen Pathomechanismen, die vermutlich bei der Entstehung einer intestinalen allergischen Reaktion eine Rolle spielen, zeigt Abbildung 2.

**Abb. 2.** Pathomechanismen der intestinalen Allergie. (Modifiziert nach Bischoff, 1996, S. 17)



#### 2.5.4 Andere Mechanismen

Man muss die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass sich die intestinale Reaktion von den klassischen Typ I-Überempfindlichkeit der Haut und des Respirationstrakts unterscheidet. In der Tat gibt es Hinweise dafür, dass andere, nicht über IgE vermittelte Reaktionen an der Pathogenese von Nahrungsmittelallergie beteiligt sind. Zu nennen sind hier beispielweise die Reaktion vom Immunkomplextyp –Typ III nach Coombs und Gell – und die T-Zell-vermittelte Reaktion – verzögerter Typ oder Typ IV nach Coombs und Gell. Eine wichtige Bedeutung mag auch der Spätphase-Reaktion der Allergie vom Soforttyp zukommen, die durch zelluläre Infiltration des Gewebes mit Entzündungszellen wie Eosinophilen, Basophilen und mononukleären Zellen charakterisiert ist. Die Vorstellung, dass es sich bei dem Pathomechanismus der intestinalen Allergie eher um eine IgE-vermittelte Reaktion mit Mastzelldegranulation handelt, ist jedoch bislang am besten etabliert (Ferguson, 1990, S. 476).

Die zur Sensibilisierung notwendige Exposition muss interessanterweise nicht unbedingt in Bereich der Darmschleimhaut stattfinden. Es gibt beispielweise strukturelle Ähnlichkeiten bzw. immunologische Verwandtschaften zwischen Nahrungsmittel- und Pollenantigenen, die vermuten lassen, dass eine Sensibilisierung auch über den Luftweg über ein sogenanntes „Kreuzallergen“ möglich ist (Bischoff in Heppt, 1998, S.141). Am bekanntesten ist das sogenannte „Sellerie-Karotten-Beifuß-Gewürz-Syndrom“: nicht selten reagieren Patienten, die an einer Pollenallergie gegen Beifuß leiden, ebenfalls allergisch auf bestimmte Gewürze (Anis, Fenchel, Kümmel), Sellerie und Karotten. Die klinische Relevanz einer Sensibilisierung über Kreuzallergene ist bislang unklar.

Fraglich ist außerdem, inwieweit Aeroantigene direkt im Gastrointestinaltrakt als Allergen wirken könne. Es ist beispielweise bekannt, dass Pollen und andere Aeroallergene (Milbenkot, Tierepithelien, Schimmelpilze etc.) nicht nur inhalativ aufgenommen, sondern auch verschluckt werden und so in Kontakt mit Darmschleimhaut kommen. Bei Stuhluntersuchungen auf Parasiteneier stellen beispielweise Pollen im Stuhl eine wichtige Differentialdiagnose dar (Bischoff, 1996; s. 18). Möglicherweise spielen bei der intestinalen Allergie also nicht nur Nahrungsmittelproteine eine Rolle.

## 2.6 Differentialdiagnose

Da die Symptome der intestinalen Allergie auf Nahrungsmittel oder andere Substanzen so vielfältig sind und krankheitsspezifische Symptome fehlen, ist differentialdiagnostisch an nahezu alle anderen Erkrankungen zu denken, die mit gastrointestinalen Beschwerden einhergehen. Hierbei kommen vor allem chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Frage, obgleich diese Diagnosen das gleichzeitige Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie durchaus nicht ausschließen. Ebenso sind infektiöse Enteritiden in Betracht zu ziehen sowie seltenere Krankheitsbilder wie eosinophile Enteritis oder kollagene Kolitis.

Ist ein Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelaufnahme und den abdominellen Beschwerden festgestellt worden, muss auch an pseudoallergische Reaktionen oder andere Nahrungsmittelintoleranzen gedacht werden. Am bekanntesten dürfte hierbei die Laktose-Intoleranz sein, die durch einen Mangel an dem milchzucker-spaltenden Enzym Laktase hervorgerufen wird und sich bei 10% aller Europäer findet. Beim *primären* Laktasemangel kommt es zu einem genetisch determinierten Verschwinden der Laktase. Beim häufigeren *sekundären* Laktasemangel ist die Laktase – als vulnerabelstes Enzym der Schleimhaut – vermindert als Folge unterschiedlicher Dünndarmerkrankungen, die mit morphologischen Veränderungen der Mukosa einhergehen (Hahn, 1996, S. 1900).

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose ist die einheimische Sprue, bei der eine Unverträglichkeitsreaktion auf die hochmolekularen Proteine im Getreide-Gluten zur Zottenatrophie des Dünndarms mit konsekutiver Malabsorption und Diarrhö führt. Immunologische Prozesse werden für diese Krankheit als Ursache diskutiert (Marsh, 1993, S. 994).

Tabelle 3 fasst die wichtigsten Differentialdiagnosen zusammen.

**Tabelle 3.** Differentialdiagnose der intestinalen Allergie. (Quelle: Bischoff, 1997, S. 287)

Intestinale Allergien:

- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Einheimische Sprue
- Eosinophile Enteritis
- Infektiöse Enteritis
- Kollagene Kolitis
- Porphyrrie
- Funktionelle Darmbeschwerden, Colon irritabile

Zusammenhang mit Nahrungsmittelaufnahme:

- Exogene Toxine; z.B. bakterielle Kontamination
- Enzymdefekte; z.B. Laktasemangel
- Pseudoallergien
  - z.B. durch unspezifische Histaminliberatoren wie Erdbeeren, Tomaten, Weinsorten
  - z.B. Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an biogenen Aminen wie Histamin (in Sauerkraut), Serotonin (in Bananen) oder Tyramin (in Käsesorten)
  - z.B. durch Additivaintoleranzen wie Benzoensäure, Tatzazin, Salicylate usw.

## 2.7 Diagnostik

Der unklare klinische Stellenwert gastrointestinaler Nahrungsmittelallergien ist zu einem wesentlichen Teil auf die Unsicherheiten in der Diagnostik zurückzuführen. Einerseits werden allergische Erkrankungen in der gastroenterologischen Differentialdiagnostik erfahrungsgemäß selten bedacht und evaluiert, wodurch sich viele Patienten „unverstanden“ fühlen, weil ihre Symptomatik häufig als „funktionell“ oder „psychogen“ klassifiziert wird. Andererseits wird der gastroenterologisch tätige Arzt häufig mit vermeintlichen Nahrungsmittelunverträglichkeiten konfrontiert, die auf der subjektiven Überzeugung des Patienten beruhen und einer Objektivierung bedürfen.

Die gastroenterologische Allergiediagnostik ist aufwendig, sie erfordert den Einsatz von Labormethoden, bildgebenden Verfahren, funktionellen Tests und histologischen Untersuchungen. Da keines der zur Verfügung stehenden Verfahren für sich eine eindeutige Schlussfolgerung erlaubt, müssen verschiedene Methoden eingesetzt werden und nur das Gesamtergebnis erlaubt eine sichere Diagnosestellung (Bischoff, 1996, S. 392).

### **2.7.1 Anamnese**

Der Anamnese kommt ein besonders hoher Stellenwert zu, da verlässliche Laborparameter, die die Nahrungsmittelallergie sichern, nicht zu Verfügung stehen. Es muss nach der Art der Beschwerden, der Dauer, dem zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme, der Assoziation mit bestimmten Nahrungsmitteln, aber auch anderen Expositionen und Tätigkeiten gefragt werden. Ziel der Anamnese ist es zu eruieren, welche Nahrungsmittel welche Symptome auslösen, ob ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang zwischen Symptomen und Nahrungsmitteln wahrscheinlich ist und ob eine atopische Diathese vorliegt (Bischoff, 2002, S. 125).

Nahrungsmittelallergien können zwar aufgrund einer gezielten Anamnese vermutet werden (s. Tab. 4), sind allerdings auch bei Patienten möglich, denen eine Unverträglichkeit auf Nahrungsmittel nicht auffällt. Handelt es sich um ubiquitäre Allergene wie Milch, Ei oder Getreide besteht für den Patienten oft kein klarer Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelaufnahme und Beschwerden. Nahrungsmittel wie Shrimps, Hummer, Kiwi oder Haselnuss, die nur selten konsumiert werden, sind dagegen sehr viel leichter zu erkennen. Die spezielle Problematik der Allergie des Magen-Darm-Traktes liegt darin, dass zwischen Aufnahme des Lebensmittels und Beginn der Symptomatik in unteren Darmabschnitten Stunden bis Tage liegen können. Durch diese variable zeitliche Latenz ist der Zusammenhang zum auslösenden Nahrungsmittel oft nicht mehr eindeutig nachzuvollziehen (Bischoff in Bachert, 1998, S. 211).

Die Fälle von intestinaler Allergie, die gekennzeichnet sind durch abdominelle Beschwerden ohne offensichtliche Nahrungsmittelunverträglichkeiten, stellen in der Diagnostik ein großes Problem dar und werden nicht selten von Ärzten übersehen. Hinzu kommt, dass die

Symptome der Allergie im Magen-Darm-Trakt wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall vom Arzt objektiv kaum nachprüfbar sind.

**Tabelle 4.** Nahrungsmittelallergien nach Anamnese und RAST (n=50).

(Quelle: Bischoff in Bachert, 1998, S. 211)

Allergen	nach Anamnese	nach RAST
Milch, Milchprodukte	10	8
Obst (außer Apfel)	12	4
Gemüse (Hülsenfrüchte, Kohl, etc.)	7	4
Nüsse	10	21
Apfel	8	3
Getreide	6	8
Gewürze	7	13
Wein, Bier	3	0
Zitrusfrüchte	2	1

### **2.7.2 Gastroenterologische Diagnostik**

Da die Symptome der gastrointestinalen Allergie vielfältiger Natur und meistens sehr unspezifisch sind, ist die Diagnose nicht selten eine Ausschlussdiagnose. Darum kann bei Patienten mit unspezifischer abdominaler Symptomatik auf eine ausführliche gastroenterologische Diagnostik meist nicht verzichtet werden.

Zur speziellen Diagnostik am Darm wurde die endoskopische Lavage entwickelt, wo bereits aus der Spülflüssigkeit des menschlichen Darmes wichtige Immunparameter wie IgE, TNF und andere Allergiemarker bestimmt werden können. In Verbindung mit einer adäquat ausgeführten Endoskopie des oberen oder unteren Gastrointestinaltraktes erreicht man damit nicht nur das tiefe Duodenum oder Jejunum, sondern auch den Ort der intestinalen Antikörperproduktion, das terminale Ileum. Damit ergibt sich die Möglichkeit nach Allergien im Darm selbst zu suchen, wenn andere Organe (z.B. Haut, Blut) keine diagnostisch verwendbaren Hinweise ergeben (Reithel in Jarisch, 2004, S. 85).

Funktionstests wie der Laktose-Toleranz-Test oder die Messung von Gliadin-Antikörper dienen zum Ausschluss von Laktoseintoleranz und einheimischer Sprue. Weiterhin sollen sich Stuhluntersuchungen zur Überprüfung einer Malabsorption anschließen.

### **2.7.3 Allergologische Diagnostik**

Die allergologische Routinediagnostik wurde im wesentlichen an Patienten mit dermatologischen oder respiratorischen Überempfindlichkeitsreaktionen evaluiert. Deshalb liegen über die Eignung dieser Verfahren für gastrointestinale Allergien wenig Daten vor. Unter den allergologischen Testverfahren werden am häufigsten Hauttests (entweder als klassische Haut-Pricktests mit Allergenextrakten, als „Prick-zu-Prick-Tests“ mit nativen Allergenen oder als „Atopy-Patch-Test“ bei atopischer Dermatitis) und Messungen von spezifischem IgE (früher Radio-Allergo-Sorbent-Test, kurz „RAST“, heute meist enzymatische Verfahren, z.B. CAP-System oder Streiftest zum Screening) durchgeführt (Bischoff, 2002, S. 1113).

Es ist bekannt, dass der positive Vorhersagewert von Hauttests im Falle von Nahrungsmittelallergien gering ist, der negative Vorhersagewert dagegen relativ hoch, d.h. ein negativer Hauttest schließt eine Nahrungsmittelallergie nicht aus, macht sie aber eher unwahrscheinlich, während ein positiver Test die Diagnose allenfalls vermuten lässt.

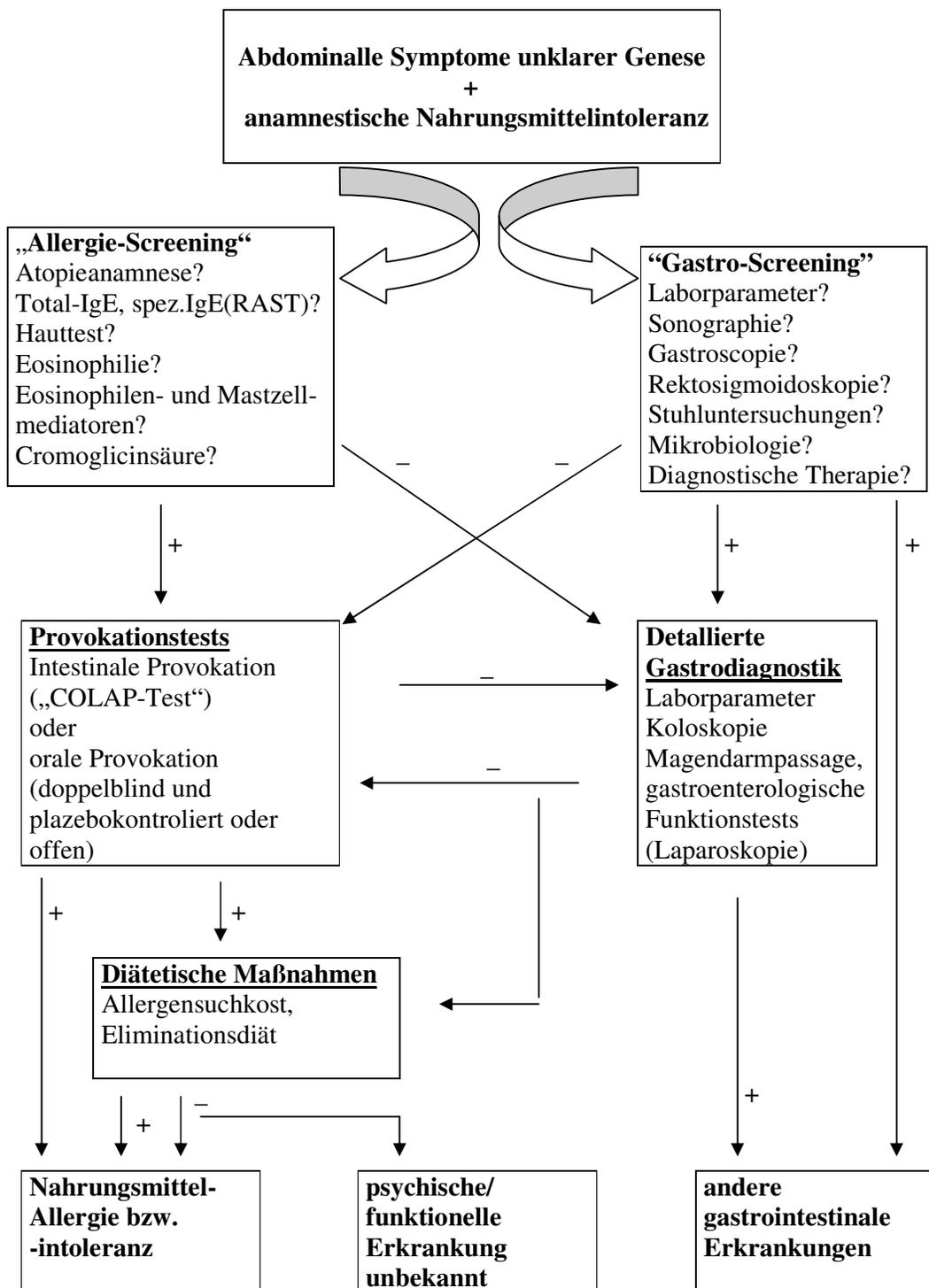
Dies gilt im Wesentlichen auch für die Messung des spezifischen IgE im Blut, wenngleich Daten (Bischoff, 2002, S. 1113) vermuten lassen, dass der RAST (CAP-System) etwas aussagekräftiger ist als der gewöhnliche Pricktest.

Dies bedeutet, dass ein positiver Hauttest oder RAST nur dann zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden kann, wenn die Anamnese eindeutig ist. Sollte dies nicht der Fall sein, sind weitere diagnostische Maßnahmen (Labortests, Provokationstests, diätetische Maßnahmen) erforderlich. Positive Befunde im Hauttest oder RAST weisen auf eine allergische Genese hin, können aber weder beweisend noch ausschließend sein. Gerade bei Patienten mit intestinalen Nahrungsmittelallergien fallen Hauttests häufig negativ aus, und spezifisches IgE ist oft nicht oder kaum nachweisbar (Bischoff in Wüthrich, 1996, S. 130). Dies kann auf mangelnde Sensitivität der Tests bzw. eine unzureichende Qualität der zur Verfügung stehenden Allergenextrakte, die für Hauttest und RAST benötigt werden, hinweisen, könnte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass die intestinale Nahrungsmittelallergie nicht notwendigerweise auf IgE-abhängige Mechanismen zurückzuführen ist (Bischoff, 1997, S. 284).

Als weiterführende Diagnostik wird von Raithel (2002, S. A783) auf Screeningbasis zunächst die Bestimmung des Methylhistamins im Urin empfohlen, um zu klären, ob die angegebenen Beschwerden tatsächlich auf eine verstärkte Mediatorenproduktion zurückzuführen sind. Da der GIT aufgrund seiner Schleimhautoberfläche eine große Menge an Mastzellen und Histamin enthält, ist bei einer NMA im Magen-Darm-Trakt gebildetes und weitgehend über die Leber zum Methylhistamin abgebaut Histamin sehr gut diagnostisch erfassbar. Nahrungsmittelallergiker zeigen unter einer beschwerdenverursachenden Vollkost signifikant höhere Methylhistaminspiegel im Urin als die Kontrollpersonen (Raithel, 1998, S. 51). Umgekehrt gehen bei Nahrungsmittelallergien unter einer allergenarmen Eliminationsdiät, z.B. einer hypoallergenen Kartoffel-Reisdiät, die Mediatorproduktion und oft auch die Symptome zurück, was ebenso als Diagnostikkriterium genutzt wird (Raithel, 2002, S. A787).

Neben der Messung von Mastzellen (Methylhistamin) wird auch die Bestimmung von anderen Entzündungsparametern eingesetzt. Dazu gehören Granulainhalte von eosinophilen Granulozyten (ECP und EPX), die beide im Serum und Stuhl messbar sind. Diese Mediatoren sind bei Patienten mit intestinalen Allergosen häufig vermehrt nachweisbar (Kosa, 1996, S. 964). Allerdings finden sich auch bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erhöhte Mediatorspiegel im Stuhl oder Darmspülflüssigkeit, wobei derzeit nicht entschieden werden kann, ob dies auf einer unspezifischen Aktivierung von Eosinophilen bei verschiedenen intestinalen Entzündungsformen beruht oder ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und intestinalen Allergien vermutet werden muss (Bischoff, 1996, S. 1).

**Abb. 3.** Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf gastrointestinale Nahrungsmittelallergie  
 (+ positiv; - negativ). (Quelle: Bischoff in Heppt, 1998, S. 243)



#### 2.7.4 Provokationstest

Wenn die Eliminationsdiät nicht sofort erfolgreich ist, die Symptomatik des Patienten nicht typisch ist, oligo- bis polyvalente oder widersprüchliche Sensibilisierungszeichen oder sogar chronische Erkrankungen (z.B. atopische Dermatitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) vorliegen ist eine standardisierte orale Provokation angezeigt (Bischoff, 2000, S. 270).

Mit den aus Anamnese, Hauttest, Serum-RAST und intestinalem RAST erhaltenen Hinweisen bezüglich der möglicherweise auslösenden Allergene wird schließlich ein potenzielles Allergenspektrum (meist 5 bis 15 Grundnahrungsmittel) zusammengestellt, die dann im Provokationstest auf ihre klinische Relevanz hin überprüft werden müssen.

Hierzu kann man entweder den Patienten (in vivo) einer oralen Provokation unterziehen, was mitunter sehr zeitaufwendig ist oder es erfolgt eine Austestung der endoskopisch entnommenen Biopsien (Mukosaoxygenation), um die auslösenden Allergene ex vivo anhand ihrer Mediatorfreisetzungsrates zu identifizieren (Raithel, 2002, S. A783).

Die doppelblinde, placebokontrollierte Provokationstestung erfolgt entweder mit kommerziell erhältlichen Testkapseln, als maskierte Beimengung zu hypoallergenen Lebensmitteln oder über eine nasogastrische Sonde mit frisch zubereiteten Lebensmitteln (Raithel, 2001, S. 508). Pro Tag kann nur ein Allergen getestet werden, und die moderne Allergiediagnostik benötigt zur exakten Auswertung der Provokationstestung neben der klinisch-ärztlichen Beurteilung standardisierte Symptomscores (z.B. abrufbar über Internet), das Patiententagebuch und eine objektive Labor- und Mediatorenbestimmung in Blut, Urin oder Stuhl (Crowe, 1992, S. 1075).

Um den Weg der oralen Provokation zu umgehen, wurde die Möglichkeit der direkten Austestung menschlicher Darmbiopsien erforscht. Seit 1989 können vitale Darmbiopsien direkt mit Allergenen konfrontiert werden. Anhand der Sekretion verschiedener, spezifischer Mediatoren kann somit an der intakten Darmschleimhaut die allergische Reaktion quantifiziert und die Rate an freigesetzten Allergiestoffen im Kulturüberstand gemessen werden. Als Testkriterium gilt, dass eine signifikante Mediatorfreisetzung dann vorliegt, wenn auf die Zugabe eines Antigens mehr als das Doppelte der Spontanfreisetzung sezerniert wird. Das heißt ein Lebensmittel, das eine doppelt so hohe Mediatorsekretion (z.B. Histamin, ECP) wie die Spontanfreisetzung induziert, gilt als signifikant positiv und sollte vom Patienten gemieden werden (Raithel, 2002, S. A783).

Dieses Kriterium hat sich aufgrund langjähriger Erfahrungen im Umgang mit der Mukosaoxygenation, aber auch mit der doppelblinden oralen Provokation als klinisch sehr gut erwiesen. Es wird heute als entscheidendes Diagnostikkriterium herangezogen. Diese gute diagnostische Aussagefähigkeit der Methode bei gastrointestinaler Allergiemanifestation erreichen die Ergebnisse von Hauttests oder der IgE-Anitkörperbestimmung im Blut nicht.

Bei gastrointestinaler Allergiemanifestation können mit der Mukosaoxygenation cirka drei Viertel aller Allergene direkt an der endoskopischen Biopsie identifiziert werden, ohne dass der Patient einer Provokation unterzogen werden muss.

Nicht alle Darmabschnitte können jedoch biopsiert werden. Aus diesem Grund wird die Gewebediagnostik durch den Eicosanoidnachweis erweitert. Hier tritt vor allem bei entzündlichen Prozessen eine Veränderung des Profils der Eicosanoidsekretion ein, was durch die Bestimmung von Leukotrienen und Prostaglandinen objektiviert wird (Baenkler, 1996, S. 166). Während der Cellular Antigen Stimulation Test (CAST) im Blutsystem das entsprechende Pendant zur Ex-vivo-Eicosanoidbestimmung im Darmgewebe darstellt, wird sich in Zukunft durch die Bestimmung differenzierter Mediatorkinetiken, zellspezifischer Aktivierungsmarker und Sekretionscharakteristika eine noch stärkere Trennung von Allergie, Pseudoallergie, chronischer Entzündung, Histaminose und Intoleranz ergeben (Raithel, 2002, S. A783).

### **2.7.5 Koloskopischer Allergenprovokationstest (COLAP)**

Der Orale Provokationstest ist im Fall von Nahrungsmittelallergien am Gastrointestinaltrakt nur bedingt geeignet, weil die Ergebnisse nicht verlässlich bewertet werden können. Aus diesem Grund hat Prof. Bischoff einen neuen intestinalen Test entwickelt, den „coloskopischen Provokationstest“ (COLAP), eine Art Prick-Test im Darm, der eine neue Möglichkeit der Diagnostik eröffnet.

Der COLAP-Test bietet eine neue Möglichkeit zur lokalen Provokation der intestinalen Schleimhaut mit Nahrungsmittelallergenen. Er findet im Rahmen einer Koloskopie statt, wobei im Zäkum lösliche Allergenextrakte, die anhand von Anamnese und RAST ausgewählt wurden, mit einer feinen Nadel unter Sicht in die Darmschleimhaut injiziert werden. Eine

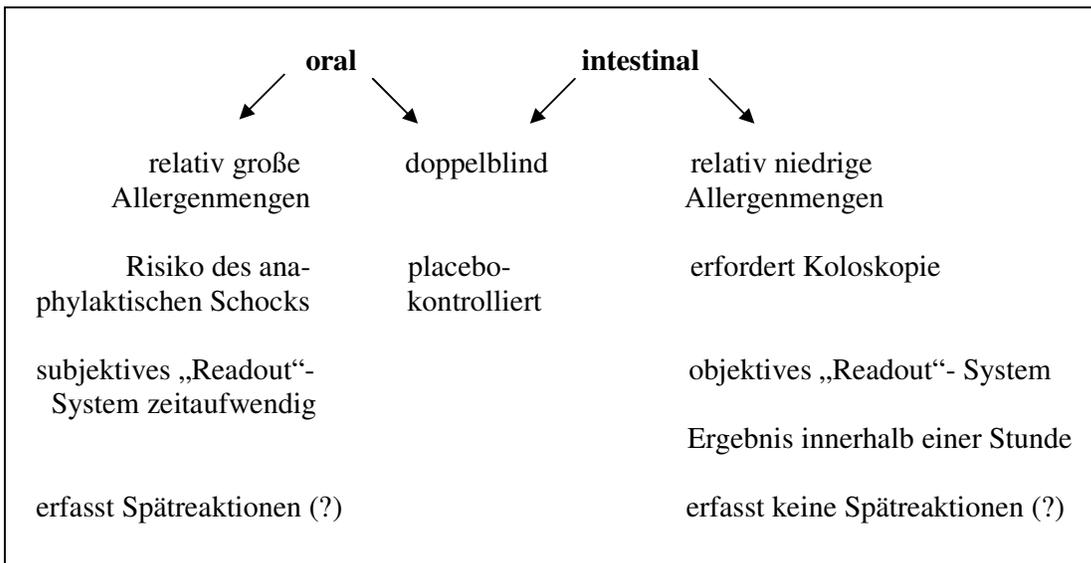
Sofortreaktion sieht man nach 5-15 Minuten. Ähnlich wie beim Hauttest kann man dabei eine Rötung oder Schwellung der Mukosa beobachten. Eine Negativkontrolle (= das Lösungsmittel) sowie eine Positivkontrolle (= Histaminlösung) wird ebenfalls appliziert, danach werden die Reaktionen semiquantitativ beurteilt. Eine Videodokumentation des Schleimhautbefundes ermöglicht die Beurteilung der Reaktionen durch mehrere unabhängige Beobachter. Zur Absicherung des makroskopischen Befunds werden anschließend aus den Stellen der Injektion Biopsien entnommen und histologisch und elektronenmikroskopisch analysiert. Systematische anaphylaktische Reaktionen wurden beim COLAP-Test bisher nicht beobachtet. Die Ergebnisse der intestinalen Provokation zeigen interessanterweise eine Korrelation mit der anamnestischen Nahrungsmittelunverträglichkeit, nicht aber mit dem spezifischen IgE oder den Ergebnissen aus den Hauttests. Die histologische Auswertung der Biopsien ergab eine deutliche Aktivierung von intestinalen Mastzellen und eosinophilen Granulozyten in Mukosaabschnitten, in denen eine signifikante Schleimhautreaktion nach Allergenapplikation aufgetreten war. Der Grad der Zellaktivierung korrelierte mit dem Ausmaß der Schleimhautreaktion, was vermuten lässt, dass Eosinophile und Mastzellen bei der intestinalen Allergie eine wichtige Rolle spielen.

Der COLAP-Test weist jedoch auch Einschränkungen auf: für die intestinale Sofortreaktionen darf er wahrscheinlich als sehr zuverlässig angesehen werden, durch die limitierte Endoskopiedauer werden jedoch Spätreaktionen der intestinalen Schleimhaut auf Nahrungsmittelproteine nicht erfasst (Bischoff in Schölmerich, 1997, S. 286).

Vor- und Nachteile der oralen und intestinalen Provokation sind in der Tabelle 5 gegenübergestellt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Diagnostik von intestinalen Allergien, speziell der intestinalen Nahrungsmittelallergie, einerseits eine Ausschlussdiagnose ist, andererseits durch das Vorliegen bestimmter Befunde wahrscheinlich gemacht wird.

**Tabelle 5.** Vor- und Nachteile der oralen und intestinalen Provokation. (Quelle: Bischoff in Bachert, 1998, S. 70)



### **2.7.6 Diätetische Maßnahmen**

Diätetische Maßnahmen wie Allergensuchkost, Eliminations- und Provokationsdiät werden seit langem bei Patienten mit Verdacht auf Nahrungsmittelallergie eingesetzt. Bei der Allergensuchkost wird zunächst versucht, durch eine allergenarme Kost (Reis, Kartoffel und Wasser) einen Rückgang oder gar ein Verschwinden der Symptome zu erreichen. Anschließend werden stufenweise bestimmte Nahrungsmittelgruppen zugeführt (z.B. Milchprodukte, Ei, Getreideprodukte, Obst, Gemüse, Fleisch, Gewürze, Zusatzstoffe usw.). Jede Stufe sollte über eine Dauer von mindestens drei Tagen durchgeführt werden, um auch allergische Spätreaktionen zu erfassen. Dabei werden die Beschwerden des Patienten in einem Tagebuch detailliert protokolliert. So können manchmal die wieder auftretenden Beschwerden bestimmten Nahrungsmitteln zugeordnet werden. Diese werden dann gezielt aus der normalen Ernährung eliminiert (Eliminationsdiät) (Carter, 1995, S. 34).

Zur Absicherung der Diagnose kann ein Reexpositionsversuch durchgeführt werden; bei dieser Provokationsdiät werden kontrolliert die Nahrungsmittel verabreicht, durch deren Elimination Besserung erzielt wurde. Einige Autoren beschreiben die Eliminationsdiät mit nachfolgender Provokation als einzig erwiesene und sinnvolle Methode zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie (Sampson, 1993, S. 1233).

Korrekt durchgeführt sind diätetische Maßnahmen jedoch sehr aufwendige, beschwerliche Verfahren, die mindestens zwei bis drei Wochen dauern und dabei wegen der Gefahr des plötzlichen Auftretens von schwerwiegenden allergischen Symptomen durch ein aufgenommenes Nahrungsmittel in der Regel stationär erfolgen sollten. Die methodischen Imponderabilien, aber auch die selbst bei kooperativen Patienten oft limitierte Compliance erschweren die korrekte Durchführung (Finn, 1992, S. 560).

## **2.8 Therapie**

### **2.8.1 Diätetische Therapie**

Erstes therapeutisches Ziel bei der Behandlung von Nahrungsmittelallergien ist die Elimination der auslösenden Allergene. Die Durchführbarkeit der Allergenelimination ist abhängig zum einem von der Anzahl, zum anderen von der Art der Allergene. Sind gleich mehrere Grundnahrungsmittel betroffen, gestaltet sich die Diät komplizierter, zumal bedacht werden muss, dass viele Nahrungsmittel in „versteckter Form“, z.B. in Fertigprodukten, vorkommen. Dies trifft vor allem auf Milcheiweiße, Hühnerei, Getreide, Soja, Fisch, Fleisch und Gewürze zu. Nicht selten führen Eliminationsdiäten zu bedenklichen Mangelercheinungen, deshalb ist eine Betreuung der Nahrungsmittelallergiker durch erfahrenes Personal (z.B. Diätassistentinnen, Ökotrophologinnen) nötig, um den Ernährungsplan hinsichtlich Kalorienmenge und Zufuhr von Substraten, Elektrolyten, Vitaminen und Spurelementen zu überprüfen. Eventuell müssen Defizite, beispielweise ein Calcium-Mangel bei Milchallergie, durch gezielte Substitution mit Vitamin- und Elektrolytpräparaten ausgeglichen werden. Weiterhin sind mögliche Kreuzreaktionen zwischen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergenen zu berücksichtigen (Bischoff in Wüthrich, 2002, S. 16).

Diätformen ( s. Tab. 6): Die spezifische Antigenkarenz (Diät) kann nun im Falle eines oder weniger Allergene durch eine gezielte *Eliminationsdiät* (höchster Stellenwert) erreicht werden. Im Falle mehrerer oder nur schwer eliminierbaren Lebensmittelallergene (z.B. Gewürze, Schimmelpilzbeimengungen), bei denen prinzipiell auch eine Indikation zur

pharmakologischen Therapie gegeben ist, wird die Antigenkarenz mittels einer mehr oder weniger effektvollen *sog. unspezifischen Eliminationsdiät*, einer nur allzu selten strikten *Rotationsdiät* oder mittels einer *hypoallergenen Kostform* angestrebt (partiell und komplett hydrolysierte Kuhmilch-Ersatzpräparate; Oligopeptid- und auf Aminosäurebasis zusammengestellte Nährstoffpräparate).

Durch die auf Oligopeptid-, Aminosäuren- oder hydrolysierter Proteinbasis aufgebauten hypoallergenen Kostformen kommt es bei allergisch induzierten Malabsorptionssyndrom oder chronischen Diarrhöen oft innerhalb kurzer Zeit zu einer deutlichen Senkung der Histamin und Methylhistaminproduktion, was mit dem Rückgang der klinischen Beschwerden korreliert. Durch die Allergenelimination mittels Eliminationsdiät bzw. hypoallergener Kostform wird die Floridität des an der Mukosa des Magen-Darm-Traktes ablaufenden allergischen Immunprozesses gebremst, weil die Antigenezufuhr unterbrochen wird. Daraufhin reduziert sich die Mediator- und Zytokinsynthese der dabei involvierten Effektorzellen, was schließlich zu einer Senkung der Darmpermeabilität und zu einer verminderten Antigenresorption führt. Langfristig führt dies zum Wiederaufbau einer intakten Barrierefunktion der Darmmukosa, die zwar bei Nahrungsmittelallergikern noch verstärkt Mastzellen, Eosinophile und andere Immunzellen enthält, welche aber infolge der Allergenelimination keine extensive Mediatorproduktion mehr betreiben. Dies erklärt die Symptombesserung bei gastrointestinalen Allergien nach Einleitung einer allergenarmen Kartoffel-Reis-Diät, einer gezielten Eliminationsdiät und bei der Durchführung einer Oligopeptidkost. Auch auf zellulärer Ebene konnte gezeigt werden, dass eine effektive Allergenelimination zu einer Reduktion der antigenspezifischen Lymphozytenproliferation führt (Raithel in Merk, 2003, S. 212).

Bei strikter Allergenelimination gibt es die Möglichkeit einer Remission (ca. 30 bis 70% bei Kinder, ca. 30 bis 50% bei Erwachsenen) der allergischen Magen-Darm-Erkrankung bzw. ihrer klinischen Symptomatik. Bei Kindern kann manchmal schon nach einem halben Jahr ein vorsichtiger Kostaufbau mit dem vorher nicht tolerierten Allergen erfolgen, bei Erwachsenen wird der Zeitraum von einem bis zu mehreren Jahre angegeben. Natürlich ist die Entwicklung einer solchen Toleranz vom jeweiligen Allergen abhängig. Manche Lebensmittelallergene werden sehr bald nach ein konsequent geführten Eliminationsdiät wieder vertragen (Gemüse), andere benötigen einen längeren Zeitraum (Ei, Kuhmilch), manche behalten jedoch bei

bestimmten Personen ihre Allergenität lebenslang und müssen immer gemieden werden (z.B. Nüsse, Erdnuss, Fisch, Meeresfrüchte).

**Tabelle 6.** Übersicht zu den wichtigsten diätetischen Behandlungsstrategien bei allergischen Magen-Darm-Erkrankungen. (*Quelle: Raithel in Merk, 2003, S. 210*)

Behandlungsstrategie	Prinzip	Klinischer Stellenwert
▶ Spezifische Eliminationsdiät	Weglassen des auf Elimination-Provokationsbasis identifizierten, klinisch relevanten Allergens	+++
▶ Unspezifische Eliminationsdiät	weglassen bestimmter <i>verdächtiger oder bekanntermaßen hochallergener</i> Produkte wie Milch, Ei, Nüsse etc.	+
▶ Rotationsdiät	Einnahme bestimmter verdächtiger oder identifizierter Allergene (bzw. Produkte einer Lebensmittelgruppe) nach einem <i>bestimmten Rotationsprinzip</i> , z.B. jeden 3.-5. Tag	+
▶ Spezialdiät	z.B. Weglassen von salicylathaltigen Lebensmitteln, Farbstoffen, Konservierungstoffen oder anderen Begleitstoffen (z.B. Feingold-Diät, selten klinisch Relevante Diäten, Einzelfälle)	(+)
▶ Hypoallergene Kostformen	Erhitzte oder hydrolysierte Nahrungsbestandteile (Proteine) <i>verlieren durch den Aufbereitungsprozess</i> ihre Allergenität (unterschiedliche Ausmaße), z.B. -Hydrolysierte Kaseinprodukte, -Hydrolysierte Molkeprodukte, -Gemischte hydrolysierte Casein-/Molkeprodukte, -Hydrolysierte Produkte aus Soja/Rinderkollagen	+++
▶ Oligopeptid- und Elementardiät	Auf Oligopeptid- oder Aminosäurenbasis aufgebaute Nährstoffpräparationen besitzen <i>deutlich reduzierte bzw. (fast) keine Allergenität</i> mehr. Günstige Ernährungsform bei fortgeschrittenen Formen der gastrointestinalen Allergie (z.B. Malabsorptionssyndrom), da meist vollwertige Ergänzung der Produkte mit Kohlenhydrat-, Fett-, Vitamin-, Mineralien-, und Spurelement-Anteilen	+++

## 2.8.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn das auslösende Allergen nicht identifiziert oder nicht bzw. nicht vollständig eliminiert werden kann und ein relevanter Schweregrad der Erkrankung vorliegt. Die medikamentöse Therapie und die Eliminationsdiät schließen sich aber keineswegs aus, da auch eine partielle Elimination von wenigen „Hauptallergenen“ zu einer wesentlichen Einsparung von Medikamenten führen kann (Bischoff in Holgate, 2000, S. 139).

Eine Stabilisierung der Allergiezellen in der Darmschleimhaut bei der Lebensmittelallergie wird mit der Cromoglycinsäure erreicht. Die Substanz führt über eine Reduktion der Mediatorfreisetzung nicht nur an Mastzellen, sondern auch an Eosinophilen und anderen Immunzellen zu einer Blockade der allergischen Reaktion. Dies bewirkt eine Reduktion der Gewebeghistaminspiegel und der Histaminfreisetzung, der Darmpermeabilität, der Antigenaufnahme, der Immunkomplexbildung und schließlich über weitere Mechanismen ein Abklingen der allergischen Symptomatik. Es liegen derzeit Hinweise vor, dass Cromoglycinsäure sowohl bei IgE-vermittelten Allergien als auch bei bestimmten Typen der nicht-IgE vermittelten Allergien wirksam sein kann (Raithel in Jarisch, 2004, S. 97).

Insbesondere bei stärkeren Schweregraden der Nahrungsmittelallergie muss oft auf Kortikosteroide zurückgegriffen werden, deren Wirksamkeit bei allergischen Erkrankungen belegt ist und die auch bei intestinalen Allergien erfolgreich eingesetzt werden können. Die zusätzliche Gabe von Cromoglycinsäure kann auch bei schweren Formen der Erkrankung eine Einsparung von Kortikosteroiden ermöglichen. Zu favorisieren sind hierbei vorwiegend lokal wirksame Steroide, die in der Leber abgebaut werden und sich daher durch eine wesentlich geringere systemische Nebenwirkungsrate auszeichnen, wie Budesonid. Zusätzlich können supportive medikamentöse Maßnahmen zum Einsatz kommen, so z.B. Loperamid bei Diarrhö (Bischoff, 2001, S. 1115).

Antihistaminika haben sich, mit Ausnahme des oralen Allergie-Syndroms, in der Therapie der gastrointestinalen Allergien nicht bewährt.

### 2.8.3 Neue Therapieansätze

Verschiedene neue Therapieansätze für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien wurden in jüngerer Zeit aufgezeigt. Hervorzuheben sind zwei Ansätze, für die es überzeugende tierexperimentelle Daten bzw. erste klinische Studien gibt.

Schon lange ist eine „Hyposensibilisierung“ in Ansätzen bei intestinalen Allergien versucht worden, beispielweise als orale Hyposensibilisierung, konnte sich aber als Therapie nicht durchsetzen. Neu ist der Einsatz von gentechnologisch modifizierten Allergenen, die eine modulierte T-Zell-Immunantwort, aber keine IgE-Bindungskapazität aufweisen und somit eine gezieltere und risikoärmere Immuntherapie möglich machen können. Damit eröffnet eine orale Verabreichung von entsprechender DNA prinzipiell die Möglichkeit zur Prophylaxe gegen allergische Reaktionen des Magen-Darm-Trakts. Zu diesem Ansatz gibt es allerdings nur Tierversuche, klinische Studien am Menschen stehen noch aus (Bischoff, 2001, S. 1115).

Ein zweiter interessanter Therapieansatz ist die Modulation der bakteriellen Darmflora mittels Probiotika. Untersuchungen zeigen, dass Probiotika in der Lage sind, eine erhöhte intestinale Permeabilität zu normalisieren. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass sie die gastrointestinale Barriere über eine gesteigerte IgA-Bildung verstärken, den proteolytischen Abbau von Nahrungsmittelantigenen verbessern und die Synthese von Th2-Zytokinen sowie von IgE reduzieren. Diese positiven Effekte können in ersten klinischen Studien bei allergischen Kindern bestätigt werden (Kirjavainen, 1999, S. 909).

Auch eine Studie von Rosenfeld et al. (2004, S. 612) bestätigt, dass während einer Supplementation von *Lactobacillus* eine signifikante Verminderung der Frequenz von gastrointestinalen Symptomen (39% während der Placebo-Periode versus 10% während der aktiven Behandlung) zu beobachten ist.

Allergische Erkrankungen, wie die atopische Dermatitis, zumindest in der frühen Kindheit, mittels LGG (*Lactobacillus rhamnosus* GG) erfolgreich behandelt oder gar verhindert werden können (Bischoff, 2005, S. A758).

## **2.9 Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Allergien und anderen Erkrankungen**

Die Ätiologie der entzündlichen Darmerkrankungen, funktionellen Darmerkrankungen (irritable bowel Syndrom), anderer chronischer nicht-infektiöser Erkrankungen wie eosinophiler Enteritis oder einheimischer Sprue und allergischen Erkrankungen wie atopischer Dermatitis ist immer noch unklar und die Behandlung zum Teil unbefriedigend. Es wurde diskutiert, dass immunologische Reaktionen gegen endogene oder exogene Antigene, infektiöse Wirkstoffe, Umweltfaktoren oder psychosomatische Mechanismen eine Rolle bei der Pathogenese spielen könnten.

Die Hypothese, dass allergische Reaktionen gegen Nahrungsmittelantigene an der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beteiligt sind, ist seit langem Gegenstand kontroverser Diskussionen. Ein Anhaltspunkt ist die Verwandtschaft entzündlicher Veränderungen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die den allergischen Entzündungen der NMA ähneln. Zudem zeigt sich ein hoher Prozentsatz der Betroffenen Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder eine nahrungsmittelabhängige Verschlechterung der Erkrankung. Sie profitieren von einer individuellen Diät. Doch fehlen die wissenschaftliche Beweise. So kann nur spekuliert werden, ob eine NMA der Auslöser ist, oder ob umgekehrt, durch den Schaden der Darmschleimhaut die Proteine leichter die natürliche Barriere überwinden und somit der Entstehung einer Allergie förderlich (Ärzte Woche, 2004, Internet).

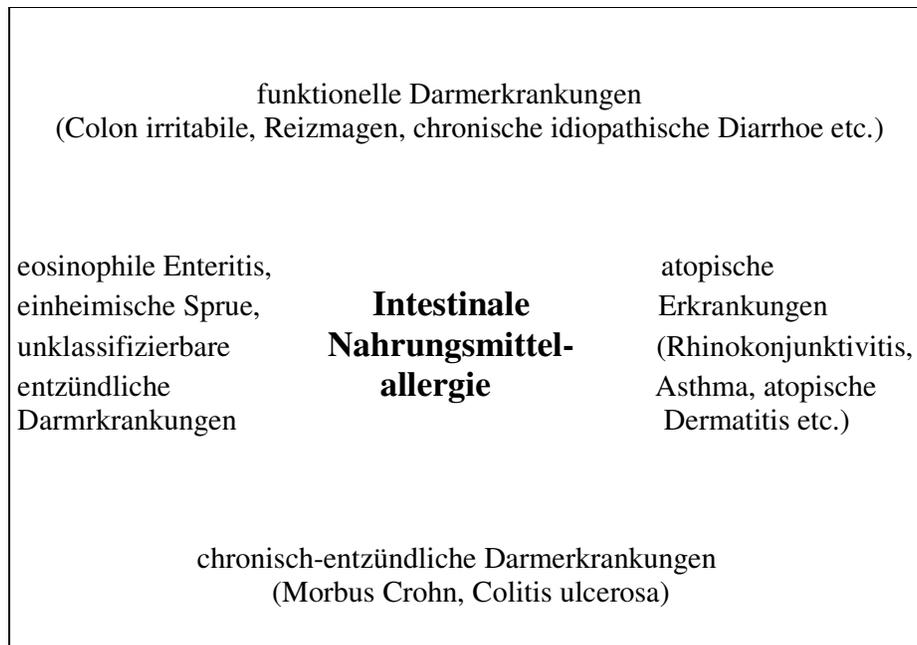
Dasselbe gilt für die Zöliakie bei der ein Nahrungsmittelbestandteil als verantwortlicher Wirkstoff bekannt ist. Viele Patienten mit Zöliakie reagieren auf andere Nahrungsproteine empfindlich, dies spiegelt entweder einen hypersensitiven Immunstatus wieder oder eine Erhöhung der Durchlässigkeit des Intestinums hervorgerufen durch die Zöliakie.

In dem Kontext einer intestinalen Allergie muss auch die eosinophile Gastroenteritis erwähnt werden, diese seltene Erkrankung, deren Ätiologie unbekannt ist, wird durch eine Erhöhung der Akkumulation und Aktivierung der Eosinophilen in dem gastrointestinalen Trakt charakterisiert. Diese Infiltration der Eosinophilen kann alle Teile des gastrointestinalen Traktes vom Ösophagus bis zum Rektum umfassen. In meisten Fällen ist die Infiltration auf die Mukosa begrenzt aber manchmal kann auch die Subserosa oder die Muskelschicht betroffen sein (Bischoff, 2000, S. 272).

In der Tab. 7 werden die Zusammenhänge noch mal zusammengefasst.

Auf weitere Zusammenhänge zwischen intestinaler Allergie und atopischer Dermatitis wird im weiteren Verlauf der Arbeit eingegangen.

**Tabelle 7.** Mögliche Zusammenhänge zwischen Nahrungsmittelallergie und intestinalen Erkrankungen. (*Quelle: Bischoff, 1998, S. 214*)



## **3.0 Studien**

### **3.1 Methodisches Vorgehen**

Die Literaturrecherche und die Auswahl der für diese Diplomarbeit relevanten Studien erfolgte über verschiedene Internetdatenbanken:

- die National Library of Medicine ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org))
- das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de))
- das Online-Fachzeitschriftenprogramm der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg.

Aus den Suchergebnissen mit der Einschränkung auf klinische Studien der letzten 9 Jahren, bezogen auf Kinder mit AD, wurden die in Kapitel 3.0 bearbeiteten Studien ausgewählt.

Damit die wissenschaftliche Aussagekraft und die Ergebnisse der Studien richtig eingeschätzt werden können, werden sie in Evidenzklassen eingeteilt, die hierarchisch angeordnet sind, wobei Evidenzklasse I der höchsten wissenschaftlichen Beweiskraft entspricht.

Zusätzlich werden sie nach ihrer klinischen Relevanz gewichtet.

Dies geschieht nach den für Leitlinien national und international geforderten Qualitätskriterien, wie sie u. a. von der „Agency for Health Care Policy and Research“ (AHCPR, 1992), der „Evidence-Based Medicine Working Group“ (Hayward et al., 1995), des „Scottish Intercollegiate Guidelines Netzwerks“ (SIGN, 1999) und der „Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin“ (ÄZO, 1999) als Standard definiert wurden.

**Tabelle 8.** Evidenzklassen und Härtegrade. (Quelle: Augustin, M.; Fischer, M., 2002, S. 103)

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	wenigstens ein systematisches Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCT)
Ib	wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studie
III	mehr als eine methodisch hochwertige, nicht experimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritären (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien
Härtegrad	Zugrundeliegende Evidenz
Grad A	Evidenz der Stufe I oder konsistente Ergebnisse von mehreren Studien mit Evidenz-Level II, III oder IV
Grad B	Evidenz vom Level II, III oder IV; Ergebnisse im Allgemeinen konsistent
Grad C	Evidenz vom Level II, III oder IV; Ergebnisse inkonsistent
Grad D	geringe oder nicht systematische, empirische Beweiskraft

### **3.2 “Evaluation of the gut mucosal barrier: Evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema”**

Majamaa, H.; Isolauri, E., 1996

Klinische Studie. Evidenzklasse IIa

#### Ziel:

Die Studie wurde durchgeführt, um die Theorie zu klären, dass ein veränderter Antikörpertransport über die intestinale Mukosa ein Faktor in der Pathogenese der AD ist.

#### Teilnehmer:

Die Studie wurde von 1989 bis 1994 durchgeführt. In der Zeit wurden 29 Kinder untersucht, darunter 14 Kinder (11 männlich, 4 weiblich) im Alter 0,5 bis 8 Jahre mit AD und 15 Kinder einer Kontrollgruppe.

#### Methode:

Eine positive familiäre Anamnese atopischer Erkrankungen oder einer NMA bei Verwandten ersten Grades wurde bei 12 von 14 (86%) Patienten nachgewiesen.

Es wurde ein Haut-Pricktest mit Nahrungsmittelallergenen durchgeführt. Gesamt-IgE im Serum und Antigen-spezifische IgE (RAST-Test) wurden für Kuhmilch, Ei und Getreide bestimmt. Die Patienten wurden doppel-blind plazebokontrolliert mit Kuhmilch provoziert.

Bei 14 Patienten mit AD wurden 18 Biopsieproben vom oberen Teil der Dünndarmmukosa entnommen. Die Biopsieproben untersuchte man auch bei den Kindern der Kontrollgruppe, diese Kinder hatten Symptome und Testergebnisse, die eine intestinale Erkrankung wahrscheinlich machten. Die Proben wurden mit endoskopischen Techniken entnommen und mittels der „Ussing chamber“ Methode untersucht. Die Methode erlaubt eine quantitative Messung des Proteintransfers von intakten und abgebauten Formen. Zu diesem Ziel wurde Meerrettich peroxidase (HRP) als „tracer“ Protein ausgewählt. Die Struktur von HRP stimmt mit der von Nahrungsmittelallergenen überein und besitzt ein Absorptionsmuster, das gut bekannt und im gesamten Dünndarm gleich ist. Die HRP-Absorption in vitro in der gesunden als auch der erkrankten Intestinalmukosa des Dünndarms stimmt mit der Absorption verschiedener Antigen-Makromoleküle und mit der Absorption in vivo überein.

### Ergebnisse:

Der RAST-Test für Kuhmilch war bei 12 der 14 Patienten mit AD (86%) positiv. Das Ergebnis des Haut-Pricktestes mit Kuhmilch war bei 9 von 11 Patienten (82%) positiv. Auf der Basis der Ergebnisse des Haut-Pricktestes, RAST-Testes und einer doppelt-blind plazebokontrollierten Provokation hatten 10 Patienten eine diätetische Einschränkung für Kuhmilch, 10 Patienten für Eier und 9 für Getreide. Alle Patienten zeigten eine diätetische Einschränkung für verschiedenes Gemüse und Obst.

Die durchschnittliche Absorption von intakter HRP war signifikant höher bei Kindern mit AD als bei Kinder der Kontrollgruppe:  $242 \text{ pmol} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  versus  $23 \text{ pmol} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ . Die Absorption von abgebauter HRP war  $972 \text{ pmol} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  bei Patienten mit AD und  $672 \text{ pmol} \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  in der Kontrollgruppe.

### Diskussion:

Nahrungsmittelallergene sind Makromoleküle mit einem Molekulargewicht von 10,000 bis 70,000 D, diese werden durch die Epithelschicht entlang von zwei Wegen transportiert. Der Hauptweg besteht in einer lysosomalen Verkürzung von Proteinen zu Peptiden, welche die Immunogenität der Proteine reduziert, dies ist ein wichtiger Mechanismus zur Verminderung der Antigenlast. Mehr als 90% der Proteine wird auf diese Weise transportiert.

Der andere Transferweg erlaubt den Transport von intakten Proteinen, welche eine antigen-spezifische immunologische Antwort auslösen können.

Beim Gesunden besteht kein parazelluläres Leck für Makromoleküle, weil durch intakte interzelluläre Tight Junctions die makromolekulare Barriere erhalten wird. Als Konsequenz ist der Antigentransport bei Gesunden besser kontrolliert und es erfolgt keine aberrante Antigenabsorption.

In dieser Studie wurde bei Kindern mit AD im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe eine erhöhte intestinale Proteinabsorption in der intakten und abgebauten Form festgestellt. Der Unterschied war besonders bei intaktem Protein offensichtlich. Weil der Transport der abgebauten Proteine transzellulär verlaufen muss, bestätigte die Studie den Defekt in Epithelialzellen und ihre geschädigte Funktion. Die erhöhte intestinale Permeabilität für Makromoleküle könnte zum vermehrten Eindringen allergener Substanzen in die Darmwand führen und so die Chance einer zunehmenden Sensibilisierung gegen eine Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen erhöhen. Eine aberrante und exzessive Antigenabsorption kann teilweise erklären warum Patienten mit AD regelmäßig eine sofortige Immunreaktion auf übliche Umweltantigene und anschließende Nahrungsmittelallergene zeigen.

Die Ergebnisse der Studie stimmen mit einer früherer Studie überein. Heymann et al. (1988, S. 197) haben nachgewiesen, dass bei einer aktiven Kuhmilchallergie mit gastrointestinalen Symptomen die Absorption von intakter und abgebauter HRP in unbehandelten Fällen erhöht wird aber nach einem Vermeiden der Kuhmilch der HRP-Transport sich wieder normalisiert. In der von mir vorgestellten Studie wurde ermittelt, auf welches Lebensmittel Patienten positiv reagieren, danach wurde dieser Nahrungsbestandteil eliminiert, so dass die Patienten nicht in vivo provoziert wurden. Bei der in vitro Provokation wurde bei Patienten mit AD statt Kuhmilchprotein oder Ovalbumin HRP als ein Indikator der Antigenabsorption benutzt. Auf der Basis der Studienergebnisse kann man eine primäre Veränderung des Antigentransfers aufgrund einer erhöhter Permeabilität bei Patienten mit AD annehmen. Es gibt viele Hypothesen für die erhöhte Darmpermeabilität, diese könnte Folge eines primären Darmmukosadefektes bei AD oder Folge eines inflammatorischen Prozesses sein (Christ in Wüthrich, 2002, S. 29). Eine Veränderung des Antigentransports könnte also eventuell eine Rolle bei der Pathogenese der AD spielen.

### **3.3 “Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor- $\alpha$ as non-invasive indicators of food allergy”**

Majamaa, H.; Miettinen, A.; Laine S.; Isolauri, E., 1996

Randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Evidenzklasse Ib

#### Ziel:

Diese Studie wurde durchgeführt um festzustellen, ob eine intestinale Entzündung bei atopischen Patienten mit einer Kuhmilchallergie diagnostiziert werden kann. Zu diesem Ziel wurde die ECP-, TNF- $\alpha$ - und  $\alpha$ -1 Antitripsin-Konzentration im Stuhl vor und nach einer Provokation ermittelt.

Besonders wichtig war die Überprüfung, ob die Marker als Indikatoren für eine NMA bei atopischen Kindern dienen können.

### Teilnehmer:

Diese Studie wurde an 71 Kindern im Alter von 3 bis 60 (durchschnittlich:14) Monaten durchgeführt. Die Patienten erfüllten die Hanifin-Kriterien in Bezug auf ein atopisches Ekzem bei Kindern. Sie wurden zu einer pädiatrischen Klinik wegen des Verdachts auf eine Kuhmilchallergie überwiesen und einer doppel-blind placebokontrollierten Kuhmilchprovokation zugeteilt.

### Methode:

Es wurde eine doppel-blind placebokontrollierte Kuhmilchprovokation an den Patienten durchgeführt.

Vor der Provokation folgten die Patienten einer 4-wöchigen Eliminationsdiät. Eine familiäre Anamnese atopischer Dermatitis bestand bei 59 (70%) Kindern. Die Patienten standen unter keiner systemischen Kortikosteroidtherapie. Eine Antihistaminbehandlung wurde 3 Tage bis 6 Wochen vor der Provokation ausgesetzt.

Blut- und Stuhlproben wurden vor der ersten Provokation, am achten (vor der zweiten Provokation) und am fünfzehnten Tag der Provokation genommen.

Serum-Gesamt-IgE und Kuhmilch-spezifisches IgE (RAST) wurden vor der Provokation bestimmt und ein Haut-Pricktest durchgeführt.

### *Doppel-blind placebokontrollierte Kuhmilchprovokation*

Die Provokation wurde randomisiert durchgeführt. Weder Eltern noch der Arzt/Beobachter wussten, wann das verdächtige Allergen gegeben wurde. Die Provokationsperiode für jede Nahrung betrug 7 Tage. Am ersten Tag der oralen Provokation wurden steigende Dosen des Placebos oder der Test-Nahrung in 30-minütigen Abständen gegeben. Wenn innerhalb von 8 Stunden keine klinische Reaktion auftrat, wurde die Provokation zu Hause weitergeführt. Die Eltern sollten über alle klinische Symptome wie: Pruritus, Vomit, Diarrhoe berichten.

Zusätzlich wurden Untersuchungen von ECP (eosinophil cationic protein), TNF- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ ) und  $\alpha$ -1 Antitripsin in Stuhlproben durchgeführt.

### Ergebnisse:

#### *Klinische Daten*

Von 71 Kuhmilchprovokationen waren 39 (55%) positiv. Unter den Patienten mit positiven Reaktionen beobachtete man 22 akute Fälle mit Pruritus, Urtikaria und Hautausschlag und 17 Fälle mit einer Spätreaktion vom ekzematösen Typ, außerdem kamen bei 13 Patienten

gastrointestinale Symptome vor. Vomitus und Diarrhoe beobachtete man bei 3 Patienten mit einer Frühreaktion und ungeformten Stuhl und Diarrhoe bei 10 Patienten mit einer Spätreaktion.

*Die Konzentration von  $\alpha$ -1 Antitripsin im Stuhl*

Die Konzentration von  $\alpha$ -1 Antitripsin stieg nur bei Patienten mit einer positiven Provokation. Vor der Provokation wurde eine erhöhte  $\alpha$ -1 Antitripsin-Konzentration (>2mg/g) im Stuhl bei 16% der Säuglinge ermittelt. Nach der Kuhmilchprovokation war die  $\alpha$ -1 Antitripsin-Konzentration bei 43% der Patienten mit einer positiven Provokation erhöht im Vergleich zu 11% der Patienten mit einer negativen Provokation.

*Die Konzentration von ECP im Stuhl*

Die Konzentration von ECP im Stuhl war nach der Kuhmilchprovokation bei Patienten mit einer positiven Provokation erhöht aber nicht bei denen mit einer negativen Provokation. Ein Unterschied in der ECP-Konzentration beobachtete man auch zwischen einer Früh- und Spätreaktion (s. Tab. 9). Bei der Frühreaktion wurde eine signifikant höhere Konzentration von ECP gemessen.

*Die Konzentration von TNF- $\alpha$  im Stuhl*

Die TNF- $\alpha$  –Konzentration im Stuhl stieg nach der Kuhmilchprovokation bei Patienten mit einer positiven aber nicht bei einer negativen Provokation. Die Erhöhung wurde besonders bei Patienten, die eine Spätreaktion unter einer Kuhmilchprovokation zeigten, beobachtet (s. Tab.9).

**Tabelle 9:** Durchschnittliche Konzentration der Entzündungsmediatoren im Stuhl nach einer Kuhmilchprovokation. (Quelle: eigene Darstellung)

Entzündungsmediatoren	positive Provokation		negative Provokation
	Frühreaktion	Spätreaktion	
$\alpha$ -1 Antitripsin (mg/g)	1,8	2,1	0,6
ECP ( $\mu$ g/g)	284	85	34
TNF- $\alpha$ (pg/g)	165	265	84

### Diskussion:

Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass bei Säuglingen mit AD eine NMA mit einer intestinalen Entzündung assoziiert ist und ECP, TNF- $\alpha$  und  $\alpha$ -1 Antitrypsin als nicht invasive entzündliche Marker zur Erkennung einer NMA benutzt werden können. Eine Sofortreaktion nach einer Kuhmilchprovokation war mit einer erhöhten ECP-Konzentration im Stuhl assoziiert und eine Spätreaktion mit der steigenden TNF- $\alpha$ -Konzentration verbunden.

Die intestinale Entzündung wurde auch durch eine gesteigerte  $\alpha$ -1 Antitrypsin-Konzentration im Stuhl charakterisiert, welche auf einen Proteinverlust im Darm hinweist.

TNF- $\alpha$  ist ein pro-entzündliches Zytokin, das vorwiegend in Monozyten und Makrophagen produziert wird. Es wurde eine erhöhte TNF- $\alpha$  Ausschüttung von peripheren mononuklearen Blutzellen bei Säuglingen mit einer Kuhmilchallergie und eine erhöhte Plasma TNF- $\alpha$ -Konzentration bei einer AD gefunden (Heyman, 1994, S. 1514). Diese Daten lassen darauf schließen, dass TNF- $\alpha$  in der Pathogenese AD und NMA eine Rolle spielen könnte.

In der Untersuchung wurde erhöhte ECP-Konzentration gefunden. Die ECP-Aktivierung fand innerhalb von 20 Minuten statt, während bislang die Eosinophilen eher mit der allergischen Spätphase-Reaktion assoziiert wurden. Dabei ist unklar, ob im Darm ein direkter Effekt des Allergens die rasche Aktivierung der Eosinophilen auslöst, z.B. durch Quervernetzung von membrangebundenem IgE oder IgA oder ob es sich um eine indirekte Wirkung z.B. via Mastzellmediatoren handelt (Bischoff in Wüthrich, 2002, S. 13).

Die Diagnose der Spättyp-Reaktion, die in einem chronischen Ekzem, einer chronischen Diarrhoe oder Vomitus besteht, ist besonders schwer und wurde hier anhand von TNF- $\alpha$  ermittelt.

Andere Studien (Ott, 1994, S. 120) bestätigen, dass Patienten mit einem atopischen Ekzem häufig steigende Zahlen von Eosinophilen im Blut, eine erhöhte ECP-Konzentration im Serum und eine Ablagerung von eosinophilen-produzierten großen basischen Proteinen in einer ekzematösen Haut zeigen. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass sich ähnliche entzündliche Prozesse im Darm und in der Haut abspielen.

Man darf annehmen, dass ECP, TNF- $\alpha$  und  $\alpha$ -1 Antitripsin als nicht-invasive Indikatoren einer intestinalen Entzündung dienen können und für eine frühe Identifikation der Patienten, die von einer strikten Vermeidung der Nahrungsallergene profitieren würden, benutzt werden können.

Die erhöhte Konzentration der entzündlichen Mediatoren in Stuhl könnte auf eine erhöhte Darmpermeabilität bei Kindern mit AD hinweisen.

### **3.4 “Gastrointestinal symptoms in atopic eczema”**

Caffarelli, C.; Cavagni, G.; Canotti, P.; Atherton, D., 1998

Klinische Studie. Evidenzklasse IIa

#### Ziel:

In der folgenden Studie wurde die Prävalenz von gastrointestinalen Symptomen bei Kindern mit einem Ekzem ermittelt und die Verbindung solcher Symptome mit der Ausdehnung des Ekzems oder mit dem Haut-Pricktestresultat untersucht.

#### Teilnehmer:

Innerhalb von 4 Monaten wurden Eltern von Kindern, die in der „paediatric clinic of the University Hospital of Parma“ wegen ihrer AD behandelt wurden, um eine Teilnahme an einer Fragebogen-Studie gebeten.

Die Patientengruppe umfasste 65 Kinder im Höchstalter von 14 Jahre, die nach Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka an einem atopischen Ekzem litten.

65 gesunde Kinder wurden in eine Kontrollgruppe einbezogen.

#### Methode:

##### *Fragebogen*

Der Fragebogen wurde durch die Eltern in der Klinik ausgefüllt. Fragen nach dem Ekzem umfassten das Alter bei dem ersten Auftreten der Ekzemmanifestation und, ob es durch Nahrungsbestandteile ausgelöst oder verschlechtert wurde.

Diese Fragen wurden aus dem Fragebogen der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Fragen an beide Gruppen bezogen sich auf die Anamnese einer atopischen Erkrankung bei Eltern und Geschwistern und auf das Vorhandensein von atopischen Symptomen (Asthma, allergische Rhinitis oder Konjunktivitis) und gastrointestinalen Symptomen bei den Kindern. Die Eltern wurden auch gefragt, ob besondere Lebensmittel aus der Diät der Kinder ausgeschlossen wurden und, falls dies zutraf, aus welchen Gründen.

In Bezug auf gastrointestinale Symptome wurde nach einer Anamnese von Säuglingskoliken, abdominalen Schmerzen, abdominalen Blähungen, Eruktion und Flatulenz, Diarrhoe, Konstipation, Vomitus und Regurgitation gefragt. Die Eltern sollten beschreiben, wann die Symptome zum ersten Mal aufgetreten sind und ob dies nach einer Nahrungsaufnahme zu beobachten war.

#### *Untersuchung*

Es wurde die Haut der Kinder untersucht und die Größe und das Gewicht gemessen. Kinder mit einem Ekzem wurden einem Haut-Pricktest unterzogen.

#### Ergebnisse:

Es wurden keine Unterschiede im Alter, Gewicht und der Größe zwischen Kindern mit einem Ekzem und Kindern der Kontrollgruppe gefunden. Bei 55 (85%) Kindern mit AD ist die Erkrankung vor dem 1. Lebensjahr und bei 62 (95%) vor dem 2. Lebensjahr aufgetreten.

25 (38%) Kinder hatten eine Anamnese von Exazerbation des Ekzems nach einer Aufnahme eines bestimmten Nahrungsmittels. 38 (58%) Kinder mit einem Ekzem vermieden ein oder mehr Lebensmittel aufgrund negativer Reaktionen in der Vergangenheit.

Eine signifikant größere Häufigkeit der intestinalen Symptome, besonders Diarrhoe, Vomitus und Regurgitation, wurde bei Kindern mit AD beobachtet.

Bei 36 (67%) von 54 Kindern mit AD und gastrointestinalen Symptomen ging das Auftreten der Letzteren dem Ekzem voraus.

Gastrointestinale Symptome wurden häufiger bei Kindern mit diffusem Ekzem beobachtet (s. Tab.10). Es wurden keine Zusammenhänge zwischen der Schwere der Ekzems und dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen gefunden.

Das durchschnittliche Alter, in dem das Auftreten der gastrointestinalen Symptome beobachtet wurde, war 11, 2 Monate bei Kindern mit AD und 4,12 Monate bei Kindern der Kontrollgruppe.

Eine Anamnese in Bezug auf gastrointestinale Symptome nach einer Nahrungsaufnahme war ausgeprägter bei Kindern mit AD (44%) als in der Kontrollgruppe (22%). Die Diarrhoe war

das häufigste gastrointestinale Symptom bei atopischen Kindern, das mit einer Nahrungsaufnahme verbunden war.

39 (60%) Kinder mit einem Ekzem hatten wenigstens einen positiven Haut-Pricktest.

Bei 35 (54%) Kindern wurde ein positiver Haut-Pricktest auf wenigstens ein Nahrungsantigen beobachtet. Weiterhin bestand in der Gruppe mit AD eine deutliche Beziehung zwischen einem positiven Hauttest auf wenigstens ein Lebensmittel und gastrointestinalen Symptomen wie Diarrhoe und Vomitus (s. Tab. 11).

**Tabelle 10.** Die Ausdehnung der AD in Bezug auf gastrointestinale Symptome.

(Quelle: Caffarelli, 1998, S. 230)

Kinder mit AD	gastrointestinale Symptome	
	Zahl (%) mit (n=54)	Zahl (%) ohne (n=11)
<b>Verteilung</b>		
diffus	17 (37)	0
lokal	37 (69)	11(100)
<b>Schwere</b>		
mild-mäßig	35 (65)	4 (36)
mäßig-schwer	19 (35)	7 (64)

**Tabelle 11.** Zusammenhänge zwischen einem positiven Haut-Pricktest und einer Häufigkeit gastrointestinaler Symptome. (Quelle: Modifiziert nach Caffarelli, 1998, S. 230)

Kinder mit AD	Zahl (%) mit wenigstens einem Positiven Haut-Pricktest auf Nahrungsmittel (n=35)	Zahl (%) mit negativem Haut-Pricktest auf Nahrungsmittel (n=30)
Alle intestinale Symptome	34 (97%)	20 (67%)
Säuglingskoliken	18 (51)	12 (40)
Flatulenz	8 (23)	4 (13)
Diarrhöe	16 (46)	4 (13)
Konstipation	8 (23)	4 (13)
Vomitus	11(31)	1 (3)
Regurgitation	16 (46)	9 (30)

### Diskussion:

In dieser Studie wurde bestätigt, dass gastrointestinale Erkrankungen, besonders Diarrhoe, Regurgitation und Vomitus, signifikant häufiger bei Kindern mit AD vorkommen, als bei Kindern der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der vorgestellten Studie und früherer Studien über Symptome und morphologische Anomalien des Gastrointestinaltraktes, sowie über eine gesteigerte gastrointestinale Permeabilität für Makromoleküle und inaktive Disaccharide unterstützen die Ansicht, dass der Gastrointestinaltrakt bei Kindern mit einem Ekzem oft abnormal ist.

Durch diese Studie wird die Theorie einer Mitwirkung von Nahrungsalergenen bei dem Auftreten einer abdominalen Erkrankung durch eine starke Assoziation zwischen gastrointestinalen Symptomen, der Aufnahme bestimmter Nahrungsbestandteile und einem positiven Haut-Pricktest auf Lebensmittel unterstützt. Es wurde gleichzeitig bestätigt, dass eine NMA bei atopischen Kindern vorkommt und Nahrungsmittelallergene wichtige Tiggerfaktoren einer AD sein können. Auch die Studie von Werfel (2002) zeigte, dass ca. 1/3 aller Kinder mit schwerer AD unter einer NMA leiden.

Laut der Studie gehen bei 67% atopischer Kindern gastrointestinale Veränderungen einem atopischen Ekzem voran und könnten demnach eine Rolle bei der Ätiologie der Hautkrankheit spielen.

### **3.5 “Eosinophil protein X and eosinophil cationic protein as indicators of intestinal inflammation in infants with atopic eczema und food allergy”**

Majamaa, H.; Laine, S. ; Miettinen, A., 1999

Randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Evidenzklasse Ib

#### Ziel :

In dieser Studie wurde das Vorhandensein einer allergischen intestinalen Entzündung bei Säuglingen mit einer NMA und AD vor und nach einer Eliminationsdiät bewertet und eine Nutzung des eosinophilen Proteins X (EPX) und eosinophilen kationischen Proteins (ECP) bei der Überprüfung der Entzündungsaktivität beurteilt.

### Teilnehmer:

Das Studienmaterial umfasste 25 Säuglinge (8 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 0,6 Jahren (0,4-1,3). Die Patienten wurden zum „Department of Dermatology of Tampere University Hospital“ aufgrund einer AD und einer vermuteten NMA überwiesen. Bei vier Patienten wurden sowohl AD als auch gastrointestinale Symptome wie ungeformter Stuhl oder Diarrhoe beobachtet. Es gab eine positive familiäre Anamnese in Bezug auf atopische Krankheiten in 21 (84%) Fällen. Die Gesamt-IgE- Konzentration im Serum schwankte von <5 - 202 kU/L. Dreizehn gesunde Säuglinge ohne positive Anamnese gehörten zur Kontrollgruppe.

### Methode:

Es wurde zunächst eine Messung der Gesamt- und spezifischen Serum-IgE-Konzentration und ein Haut-Pricktest auf einige Nahrungsmittel durchgeführt. Patienten sollten einer Eliminationsdiät folgen, die auf der Basis von einem positiven Haut-Pricktest oder RAST-Testergebnissen erstellt wurde. Als nächster Schritt wurden die Patienten einer Provokation gegen Kuhmilch und Weizen unterzogen, um die Allergiediagnose zu bestätigen. Ei und Getreide wurden aus der Diät bei allen Patienten eliminiert, Milch bei 19 Patienten. Nach der Eliminationsdiät beobachtete man bei 22/25 Patienten eine Verbesserung der klinischen Symptome von AD. Es wurden vor und nach der Eliminationsdiät zur Ermittlung der EPX und ECP-Konzentration Stuhl- und Serum-Proben genommen, weiterhin wurde auch die Schwere und das Ausmaß des Ekzems bewertet. Eine Verbesserung des Ekzems und ein Verschwinden der zusätzlichen gastrointestinalen Symptomen wurden als positive klinische Antwort interpretiert.

### Ergebnisse:

Vor der Eliminationsdiät demonstrierten Säuglinge mit AD signifikant höhere Konzentrationen von EPX und ECP im Stuhl als gesunde Kinder der Kontrollgruppe. Die Messergebnisse wurden in der Tabelle 12 zusammengefasst. Die EPX- und ECP-Konzentration verminderte sich wesentlich bei 16 Patienten, die gleichzeitig positive klinische Veränderungen zeigten. Bei 2 Patienten erhöhte sich die EXP-Konzentration während der Eliminationsdiät und das Ekzem verschlechterte sich, bei diesen Patienten wurden neue Nahrungsmittelallergene gefunden und aus der Diät eliminiert. Nur bei einem Patienten mit klinischen Verbesserungen des atopischen Ekzems beobachtete man steigende EPX- und ECP- Konzentrationen im Gegensatz zu der klinischen Antwort.

Erhöhte EPX-Konzentrationen im Stuhl wurden vor der Eliminationsdiät bei 20 von 22 Patienten und erhöhte ECP-Konzentrationen bei 14 von 22 Patienten gefunden. Von den 20 Patienten, die einen erhöhten EPX-Wert vor der Diät hatten, zeigten 6 eine normale und 14 eine erhöhte ECP-Konzentration. Umgekehrt zeigen alle Patienten mit einem erhöhtem ECP-Wert ebenso einen erhöhten EPX-Wert. Während der Eliminationsdiät haben sich die EPX- und ECP-Konzentrationen im Stuhl entsprechend bei jeweils drei Patienten halbiert und die EPX-Werte bei zehn bzw. die ECP-Werte bei sechs Patienten normalisiert.

Die EPX- und ECP-Serumkonzentration blieb bei Patienten mit AD und NMA während der Eliminationsdiät konstant.

**Tabelle 12.** Durchschnittliche Konzentration von EPX und ECP im Stuhl. (Quelle: eigene Darstellung)

	atopische Patienten	Kontrollgruppe
EPX	14 530ng/g	1930ng/g
ECP	286ng/g	60ng/g

Diskussion:

In dieser Studie wurde das Vorhandensein und die Ausdehnung der allergischen Entzündung bei Patienten mit AD mittels Kontrolle des ECP- und EPX-Wert untersucht. Das Resultat lässt erkennen, dass die allergische intestinale Entzündung bei den meisten Patienten mit AD und NMA sogar bei fehlenden klinischen gastrointestinalen Symptomen beobachtet wird. Es wurde ein erhöhter EPX- und ECP-Wert im Stuhl vor einer Eliminationsdiät nachgewiesen. Die Entzündung am Intestinum verminderte sich als Resultat der durchgeführten Diät, was sich in der gesenkten ECP- und EPX-Konzentration im Stuhl widerspiegelte. Gleichzeitig zeigte sich eine Verbesserung des atopischen Ekzems. Der ermittelte EPX-Wert, der sich effektiver als der ECP-Wert zeigte, unterschied sich bei Säuglingen mit und ohne NMA. Die Veränderung des EPX-Levels war jedoch deutlicher als die ECP-Veränderung, die mit der klinischen Situation korreliert. Es wurde bestätigt, dass EPX örtlich in gastrointestinalen Trakt freigesetzt wird und in Stuhlproben einfacher zu messen ist.

### **3.6 “Duodenal IgE-positive cells and elimination diet responsiveness in children with atopic dermatitis”**

Caffarelli, C.; Cavagli, G.; Romanici, E.; Caruana, P., 2001

Klinische Studie. Evidenzklasse IIa

#### Ziel:

Das Ziel der Studie war zu überprüfen, ob IgE-positive Zellen in der duodenalen Mukosa bei atopischer Dermatitis zu finden sind und zu untersuchen welche Rolle die Zahl der duodenalen IgE-positiven Zellen im Bezug auf eine Vorhersage des Erfolges einer Eliminationsdiät bei Kindern mit AD spielen könnte.

#### Teilnehmer:

An der Studie nahmen 31 Kinder mit AD (nach Hanifin und Rajkas Diagnosekriterien) teil; 17 männlich und 14 weiblich mit einem Durchschnittsalter von 4 Monaten. Das Altersspektrum lag zwischen 4 Monaten und 13 Jahren 6 Monaten. Die Kontrollgruppe umfasste 12 männliche und 6 weibliche Kinder, in einem Altersspektrum von 5 Monaten bis 11 Jahren (durchschnittlich 2 Jahre und 4 Monate), ohne Symptome wie Ekzem, Asthma oder Nahrungsmittelallergie.

#### Methode:

In beiden Gruppen führte man aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden eine Oesophago-gastro-duodenoskopie durch. Es wurden duodenale Biopsien genommen.

Kinder mit AD wurden mit einer Eliminationsdiät behandelt. Säuglinge (bis sechs Monaten) bekamen Sojamilch, die Diät für Patienten älter als 6 Monate basierte unter anderem auf Reis, Möhren, Kartoffeln, Kaninchen, Birne, Olivenöl, Tee und Wasser, wenn keines dieser Lebensmittel als Auslöser einer klinischen Reaktion verdächtigt wurde und der Hauttest und spezifische IgE-Antikörper im Blut negativ waren.

Ein klinischer Score der Hautlesionen wurde vor und nach der Diät erhoben. Bei allen Patienten wurde ein Haut-Pricktest mit Nahrungs- und Aeroallergenen durchgeführt, der Serum-IgE-Level wurde ebenfalls gemessen. Die Zahl der duodenal-IgE-positiven Zellen wurde bei allen Kontrollpatienten und bei ekzematösen Kindern vor einer Diät ermittelt.

### Ergebnisse:

Die Zahl der duodenal-IgE-positiven Zellen bei Kindern mit einer AD war signifikant größer im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe.

19 von 31 (61%) ekzematösen Kindern, unabhängig vom Alter und Geschlecht, verbesserten ihren Zustand unter einer Eliminationsdiät. Kinder die sich unter einer Diät besserten, hatten wesentlich mehr duodenal-IgE-positiv Zellen, als Kinder, die sich unter einer Diät nicht besserten und als Kinder aus der Kontrollgruppe (s. Tab. 13).

20 von den ekzematösen Kindern (64%) hatten wenigstens einen positiven Haut-Pricktest gegen Nahrungsmittel. Bei 21 (67%) Kindern mit AD wurden spezifische IgE Antikörper gegen Nahrungsmittel gefunden (s. Tab. 14).

Der Gesamt-Serum-IgE-Level war wesentlich höher bei ekzematösen Kindern als in der Kontrollgruppe.

Die Zahl der duodenal-IgE-positiven Zellen war signifikant höher bei Kindern, die auf eine Eliminationsdiät positiv reagiert haben, als bei Kindern, die keine Reaktion zeigten (s. Tab. 13). Beide Gruppen besaßen jedoch eine höhere Zahl von duodenal-IgE-positiven Zellen als Kinder der Kontrollgruppe.

Die Zahl der IgE-positiven Zellen in der Biopsie der ekzematösen Kindern zeigte keine Korrelation mit dem Geschlecht und Alter und mit der Zahl der IgE-positiven Zellen im Serum oder einem positiven Ergebnis des Haut-Pricktestes.

Die Tabelle 14 zeigt eine Charakteristik von Zahlen der duodenal-IgE-positiven Zellen während einer Eliminationsdiät. Eine niedrige Zahl von duodenal-IgE-positiven Zellen erlaubt eine negative Voraussage über den Erfolg einer Eliminationsdiät. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein Patient nicht von einer restriktiven Diät profitiert, wenn sich weniger als 50 IgE-positiv Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern zeigen.

**Tabelle 13.** Charakteristik von Kindern mit AD unter einer Eliminationsdiät und Kindern der Kontrollgruppe. (Quelle: Caffarelli, 2001, S. 668)

<b>Kindern mit AD</b>				
<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Diet-responsive</b>		<b>Non-diet-responsive</b>	
<b>(n=18)</b>	<b>(n=19)</b>		<b>(n=12)</b>	
<b>Zahl (%)</b>				
männlich	13 (68)		4 (33)      12 (66)	
positive nahrungsspezifische IgE	14 (73)		7 (58)	
<b>positive Prick-Hauttest</b>	<b>16 (84)</b>		<b>4 (33)</b>	
<b>Durchschnitt (Abstand)</b>				
Alter (Monate)	9 (5-56)		26 (4-162)	
Duodenal-IgE positive Zellen *	97 (5-282)		49 (31-94)      10 (2-50)	
Gesamt-Serum IgE (IU/mL)	178 (29-1980)		111 (6-7890)      31 (2-209)	

\*Ergebnis als Zahl von IgE positiven Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfelder

**Tabelle 14.** Diagnostische Daten von Kindern unter einer Eliminationsdiät  
(Quelle: Modifiziert nach Caffarelli, 2001, S. 668)

	duodenal-IgE + Zellen*			+ Nahrung SPT	+nahrungsspez. IgE	Gesamt- Serum IgE
	<50	<61	>87			
Zahl der Patienten						
positiv/negativ	23/8	20/11	12/19	20/11	21/10	20/11
Wert der Voraussage (%)						
negativ	87	81	47			

\*Ergebnis als Zahl von IgE positiven Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfelder,  
+ positiv, SPT- Skin prick test

#### Diskussion:

Die Ergebnisse dieser Studie liefern einen Beweis dafür, dass atopische Kinder eine erhöhte Zahl von Duodenummukosa-IgE-positiven Zellen besitzen.

Bei Kindern mit AD ist eine Erhöhung der intestinalen IgE-positiven Zellen eventuell eine Konsequenz einer Hypersensitivitätsreaktion auf Nahrungsmittel. Dies stimmt mit früheren

Beobachtungen überein, dass lebensmittelallergische Reaktionen in Verbindung mit einer erhöhten Zahl IgE-positiver duodenaler Zellen stehen (Cafferelli, 1998, S. 230).

Eine andere mögliche Erklärung, welche die vorausgehende Argumentation nicht vollständig ausschließt, ist, dass die Erhöhung der duodenalen-IgE-positiven Zellen das Resultat einer primären systemischen Abnormalität ist, die mit einer AD verbunden ist. In diesem Zusammenhang ist es eventuell auch relevant, dass man erhöhte Zahlen IgE-positiver Zellen bei Kindern gefunden hat, die auf eine Lebensmitteldiät positiv reagiert haben. Weiterhin belegt die Studie, dass die Zahl der duodenalen-IgE-positiven Zellen mit der Höhe des IgE-Levels im Blut korreliert. Dieses lässt auf eine systemische IgE-Produktion schließen.

Eliminationsdiäten können hilfreich bei Kindern mit AD sein, jedoch sind diese Diäten schwierig zu befolgen und können Unbehagen und Unwohlsein bei den Patienten verursachen. Leider gibt es keine zuverlässigen Möglichkeiten die Kinder zu identifizieren, die sich unter einer Diät verbessern werden.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass sich eine positive Reaktion auf eine Eliminationsdiät durch die Haut-Pricktestresultate, durch die Serum-IgE-Konzentration oder durch die lebensmittelspezifischen IgE-Antikörper im Blut nicht voraussagen lässt.

In dieser Studie wurde versucht die Rolle der Zahl der duodenal-positiven Zellen im Bezug auf eine Vorhersage des Erfolges einer Eliminationsdiät bei Kindern mit AD zu untersuchen. Es wurde herausgefunden, dass die Zahl der duodenal-IgE-enthaltenden Zellen bei ekzematösen Kindern, die auf eine Diät reagieren signifikant höher war, als bei Kindern, die nicht auf die Diät reagierten und in der Kontrollgruppe. Duodenal-IgE-positive Zellen sind jedoch nur eine geringe Hilfe bei der Identifikation von Kindern, die einen Vorteil durch die Eliminationsdiät erfahren. Im Gegensatz dazu hat die Zahl von IgE-positiven Zellen eine hohe Sensitivität und negative Voraussagegenauigkeit bei einer Schwelle von 50 IgE positiven Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein Patient nicht von einer restriktiven Diät profitiert, wenn sich weniger als 50 IgE-positive Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern zeigen.

Es gibt leider keine anderen vergleichbaren Daten, die auf einen Zusammenhang zwischen einer vorteilhaften niedrigallergenen Diät und der Zahl der duodenalen IgE-Zellen hinweisen würden.

### **3.7 „Bowel wall thickening in infants with food allergy”**

Minoru, K.; Takatsugu, K.; Akemi, Y.; Misa, S.; Shoichiro, T.; Yohnosuke, K., 2002  
Klinische Studie. Evidenzklasse IIa

#### Ziel:

Eine Nahrungsmittelallergie kann teilweise durch eine Schädigung der intestinalen Barriere verursacht werden und ist häufig mit einer atopischen Dermatitis verbunden.

Das Ziel der Studie war zu ermitteln, ob eine Verdickung der Darmwand zur Identifikation einer intestinalen Nahrungsmittelallergie nützlich sein könnte.

#### Teilnehmer:

Acht Patienten im Alter von 3 bis 9 Monate mit NMA, die Hanifins und Raikas Diagnosekriterien einer AD erfüllten und eine Kontrollgruppe von zehn nicht allergischen Kindern im gleichen Alter wurden in die Studie einbezogen.

Die Studie wurde an der Kansai Medical University in Osaka in Japan durchgeführt.

#### Methode:

Bei allen Patienten wurden Nahrungsmittelallergene wie Ei oder/und Milch verabreicht. Kurz nach der Aufnahme trat eine Hautrötung und ein Juckreiz auf. Zum Nachweis einer Sensibilisierung dienten ein Hauttest und RAST. Alle Patienten zeigten positive Ergebnisse. Aufgrund der Anamnese, des Hauttests und den RAST-Resultaten folgten alle Patienten einer Eliminationsdiät und/oder erhielten eine hypoallergene Säuglingsnahrung. Die Veränderungen an der Intestinalwand wurden mittels Ultraschall (US) überprüft.

#### Ergebnisse:

Der Level von Serum IgE und die Zahl der Eosinophilen im Serum war bei Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Bei allen Kindern der Kontrollgruppe war die intestinale Untersuchung im US normal und die Dicke der Darmwand betrug weniger als 1 mm. Eine Verdickung der Jejunumwand auf mehr als 2 mm wurde bei allen Patienten mit einer NMA beobachtet. Die Wandverdickung bestand nur im Jejunum und verschwand

bei allen acht Patienten zwei Wochen nach einer Eliminierung der verdächtigen Allergene und erschien wieder nach einer Provokationsdiät.

#### Diskussion:

Diese US-Studie an der Intestinalwand wurde bei Patienten mit AD, die durch eine NMA kompliziert wird, durchgeführt.

Es wurde eine Wandverdickung von mehr als 2mm nur im Jejunum beobachtet. Die Verdickung verschwand nach einer Elimination der verdächtigen Nahrungsallergene und kam nach einer Provokation wieder. Diese Veränderung in der intestinalen Wand zeigte eine enge Korrelation mit einer Veränderung der Zahl der peripheren Eosinophilen und einer Änderung der akuten Symptome. Das Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass die Wandverdickung bei Säuglingen mit einer NMA mit einer eosinophilabhängigen allergischen Reaktion korreliert ist.

Sampson (1999, S. 717) erklärte, dass in IgE-vermittelten Erkrankungen, wie AD, eine eosinophile Infiltration der Darmwand zu einer Verdickung führt.

Die Darmwand ist ein wichtiges Verteidigungsorgan, sie dient als eine Barriere gegen Antigene, denen der Körper durch die enterale Route ausgesetzt ist.

In der Kindheit spielen Nahrungsallergene eine überragende Rolle. Die Schwächung der intestinalen Barriere im Bezug auf Diätallergene kann ein bestimmender Schlüsselvorgang in der überbetonten immunologischen Antwort sein (Majamaa, 1996, S. 985).

In der von mir vorgestellten Studie wurde herausgefunden, dass Nahrungshypersensitivitätsreaktionen öfter im Jejunum vorkommen.

In einer früheren Studie von Heyman et al. (1988, S. 197) wurde auch festgestellt, dass die Antigenabsorption im Jejunumepithel bei Kindern mit einer NMA vorkommt. Diese Beobachtungen lassen die Vermutung zu, dass der Dünndarm, besonders das Jejunum, ein häufiges Zielorgan der NMA ist.

Man kann annehmen, dass das Auftreten einer Wandverdickung im Jejunum bei Patienten mit einer AD auf das Vorhandensein einer NMA hinweisen kann.

Eine US-Untersuchung bei Säuglingen mit AD könnte eine vorteilhafte Auswertungsmethode zur Bestätigung des Vorhandenseins einer intestinalen NMA sein.

### **3.8 „Atopische Dermatitis, Diarrhoe und atopische Sensibilisierung im ersten Lebensjahr“**

Hirsch, T.; Neumeister, V.; Schulz, B.; Sähn, M.; Karge, G.; Leupold, W., 2002

Klinische Studie. Evidenzklasse IIa

#### Ziel:

Es wurde ein Zusammenhang von gastrointestinalen Symptomen mit der Entstehung atopischer Sensibilisierung bei AD untersucht.

#### Teilnehmer:

In die Studie wurden 95 Neugeborene in den ersten vier Lebenswochen aufgenommen. Bei den Kindern sollte für mindestens einen erstgradigen Angehörigen eine atopische Sensibilisierung (spezifisches IgE gegen mindestens ein Allergen  $>0,7$  kU/l) nachgewiesen werden. Die Probanden nahmen während des gesamten ersten Lebensjahres an der Studie teil und konnten im Alter von 12 Monaten untersucht werden.

#### Methode:

##### *Tagebuch*

Mit dem Tag der Aufnahme in die Studie begannen die Eltern ein Tagebuch zu führen, in dem sie Symptome von infektiösen und atopischen Erkrankungen, Medikamentengabe und Ernährung des Säuglings aufgezeichneten. Außerdem sollten die Eltern an jedem Tag ankreuzen, ob das Kind Fieber hatten.

##### *Bestimmung der atopischen Sensibilisierung*

Möglichst früh nach der Geburt, spätestens nach vier Wochen wurde bei den Neugeborenen eine erste Blutprobe entnommen. Im Serum der Probanden wurde das Gesamt-IgE und das spezifische IgE unter anderem gegen Ovalbumin, Laktalbumin, Laktoglobulin, Kasein und eosiniphiles kationisches Protein bestimmt. Im Alter von 12 Monaten wurde zusätzlich die Konzentration von IgM, IgA, IgA-Subklassen 1 und 2, IgG, IgG-Subklassen 1-4, Haemophilus influenzae B- und Pneumokokken-IgG im Serum bestimmt und ein Lymphozytenstimulationstest zur Beurteilung der Zytokinsekretion (IL-2, IFN- $\gamma$ ) der mononukleären Zellen durchgeführt.

### *Stuhluntersuchungen*

Bei Geburt und im Alter von 12 Monaten wurde die Hefebesiedlung des Verdauungstrakts in Kulturen von Stuhl- und Mundabstrichen untersucht. Im Alter von 12 Monaten wurde die IgE-Konzentration im Stuhl bestimmt.

### *Diagnose atopischer Erkrankungen*

Die Kinder wurden von einem pädiatrischen Allergologen und einem Kinderarzt betreut. Bei der Diagnose der atopischen Dermatitis orientierte man sich an den für das Säuglingsalter modifizierten Kriterien von Hanifin und Rajjka.

### Ergebnisse:

An der Studie nahmen 92 der 95 rekrutierten Probanden teil. Bei 52 Kindern (56,5%) wurde mindestens einmal im Jahr eine Diarrhoe beobachtet, bei 18 Kindern (19,6%) trat die Diarrhoe im Zusammenhang mit Fieber auf. Bei 22 Probanden (23,9%) wurde im ersten Lebensjahr AD diagnostiziert. Bei Kindern mit AD wurde eine Diarrhoe insgesamt nicht häufiger dokumentiert als bei Kindern ohne AD. Hingegen trat bei Kindern mit AD signifikant häufiger eine Diarrhoe mit Fieber auf ( $8/22=36,4\%$ ) als bei Kindern ohne AD ( $10/70=14,3\%$ ) (s. Tab.14). Diarrhoen traten fast immer nach Erstmanifestation der AD und im Rahmen von fieberhaften Erkrankungen mit Infektzeichen an anderen Organen auf.

Kinder mit AD und fieberhafter Diarrhoe im ersten Lebensjahr hatten im Alter von 12 Monaten häufiger spezifisches IgE gegen Nahrungsmittel im Serum und Gesamt-IgE im Stuhl und bildeten weniger IFN- $\gamma$  als Kinder mit AD ohne Diarrhoe oder Kinder ohne AD und Diarrhoe.

**Tabelle 14.** Atopische Dermatitis und fieberhafte Diarrhoe im ersten Lebensjahr.

(Quelle: Hirsch, 2002, S. 4)

	Diarrhoe mit Fieber im 1. Lebensjahr		AD gesamt
	ja	nein	
AD im 1.Lebensjahr			
ja	8*	14	22 (ja)
nein	10	60	70 (nein)
Diarrhoe gesamt:	18 (ja)	74 (nein)	

\*Signifikante Assoziation zwischen AD und fieberhafter Diarrhö im 1. Lebensjahr

### Diskussion:

Hirsch et al beobachteten häufiger eine fieberhafte Diarrhoe bei Kindern mit AD als bei Kindern ohne AD. Die Diarrhöen waren immer mit Infektzeichen an andern Organen verbunden und traten nach der Erstmanifestation der AD auf. Man kann also davon ausgehen, dass die AD mit einer Neigung zu Diarrhoe im Rahmen von Infektionen einhergeht.

Im Vergleich zu Kindern ohne AD wurde am Ende des ersten Lebensjahres bei Kindern mit AD häufiger spezifisches IgE gegen Nahrungsmittel im Serum gefunden. Laut Hirsch et al wäre das durch eine IgE-Bildung nach der Diarrhoe verursacht. Die IgE-Bildung wird möglicherweise durch eine vermehrte Permeabilität der Darmwand für Proteine in der Erkrankungsphase gefördert.

Bei den Probanden wurde auch IgE im Stuhl nachgewiesen, was eine allergische Reaktion im Darm bedeuten könnte. Die allergische Reaktion kann durch Nahrungsmittelbestandteile, die durch Entzündungsmediatoren verändert wurden, oder durch Antigene die von Infekterreger stammen, ausgelöst werden (Sasai, 1992). Als Hypothese nehmen Hirsch et al an, dass Fieber entweder ein Ausdruck der atopischen Entzündungsreaktionen oder ein Zeichen der Intensität des Infektionsgeschehens, das der Reaktion im Darm vorausgeht, sein könnte.

Die gefundenen Daten sprechen dafür, dass allergische Reaktionen im Darm eine Rolle bei der atopischen Sensibilisierung von Kindern mit AD spielen. Sie erlauben wegen der kleinen Fallzahl und des fehlenden Infektionsnachweises in den Fieberperioden jedoch keine definitive Erklärung dieses Zusammenhangs.

## **4.0 Schluss**

### **4.1 Abschlussdiskussion**

Gastroenterologischen Manifestationen allergischer Erkrankungen wurde bislang wenig Beachtung geschenkt. Einerseits ist der Gastrointestinaltrakt als eine der größten Körperbarrieren zur Außenwelt prädestiniert für die Entwicklung allergischer Reaktionen. Andererseits ist über den Mechanismus der gastrointestinalen Überempfindlichkeitsreaktionen vergleichsweise wenig bekannt. Es ist unklar, in welchem Ausmaß solche Reaktionen über IgE vermittelt sind und welche Rolle entzündliche Vorerkrankungen spielen, die zu einer gestörten Darmbarriere führen.

Diese Defizite sind ein wesentlicher Grund für die Tatsache, dass bis heute keine Diagnostik etabliert wurde, die eine eindeutige und objektive Identifizierung betroffener Patienten erlaubt. Zentrale Punkte bei der Diagnosestellung sind eine gründliche Anamnese, eine umfassende Ausschlussdiagnostik und in Zweifelsfällen ein Provokationstest, der bevorzugt mit verblindeten Testsubstanzen durchgeführt werden sollte. Zu erwähnen sind auch die Möglichkeiten der lokalen Provokationstests im Gastrointestinaltrakt mittels Gastroskopie, Koloskopie oder spezieller Sondentechniken. Klassische allergologische Testverfahren wie der Hauttest und auch die Messung von spezifischem IgE im Serum (früher RAST-Test genannt) haben aufgrund des hohen Anteils falschnegativer Resultate nur begrenzte Bedeutung für die Diagnostik von intestinalen Nahrungsmittelallergien.

Immer öfter wird vermutet, dass sich auch bei Neurodermitis-Patienten neben den entzündlichen Prozessen der Haut auch entzündliche Vorgänge an der Darmwand abspielen, auch wenn nicht in allen Fällen gastrointestinale Beschwerden geäußert werden. Es ist jedoch bis heute umstritten, ob eine gastrointestinale Allergie bei der Pathogenese einer atopischen Dermatitis eine Rolle spielen könnte.

In der Diplomarbeit möchte ich anhand von Studien zu der Beurteilung kommen, welche Rolle eine gastrointestinale Allergie bei Kindern mit AD spielen könnte und inwiefern sich Veränderungen im Gastrointestinaltrakt an der Haut der Kindern mit AD widerspiegeln.

Studien, die ich in Betracht bezogen habe, gehen auf unterschiedliche Aspekte einer intestinalen Allergie ein, wie z.B. eine erhöhte intestinale Permeabilität, die erhöhte Zahl der

entzündlichen Mediatoren und duodenalen-IgE Zellen, eine Darmverdickung sowie gastrointestinale Symptome bei AD.

Der erste Hinweis auf das Vorkommen einer intestinalen Allergie bei Kindern mit AD könnte die signifikant größere Häufigkeit der intestinalen Symptome, besonders Diarrhoe, Vomitus und Regurgitation, sein. Solche Ergebnisse zeigt die Studie von Caffarelli et al. (1998). Weiterhin wird in der Studie die Theorie einer Mitwirkung von Nahrungsallegenen bei dem Auftreten einer abdominalen Erkrankung durch eine starke Assoziation zwischen gastrointestinalen Symptomen, der Aufnahme bestimmter Nahrungsbestandteile und einem positiven Pricktest auf Lebensmittel unterstützt.

Eine häufige fieberhafte Diarrhoe bei Kindern mit AD hat auch Hirsch (2002) in seiner Studie beobachtet.

Das Fieber könnte ein Ausdruck einer atopischen Reaktion sein.

Bei Allergien im Verdauungstrakt sollen eosinophile Granulozyten als wichtige Effektorzellen der allergischen Entzündung eine wesentliche Rolle spielen.

Majamaa et al (1999) untersuchten das Vorhandensein und die Ausdehnung einer allergischen Entzündung bei Patienten mit AD anhand von ECP und EPX als Entzündungsmarker aus den eosinophilen Granulozyten. Ergebnisse der Studie weisen auf eine intestinale Entzündung bei den meisten atopischen Patienten sogar bei fehlenden klinischen gastrointestinalen Symptomen hin. Die Entzündung wurde durch erhöhte Konzentrationen von ECP und EPX im Stuhl nachgewiesen und durch einer Eliminationsdiät vermindert. Die Veränderung des EPX-Levels war jedoch deutlicher als die ECP-Veränderung, die mit der klinischen Situation korreliert. Es wurde bestätigt, dass EPX örtlich im gastrointestinalen Trakt freigesetzt wird und in Stuhlproben einfacher zu messen ist. Die EPX- und ECP-Konzentrationen im Serum haben keinen richtungsweisende Wert für dieses Ziel gezeigt.

Die Ergebnisse der Studie haben eine frühere Untersuchung von Majamaa et al. (1996) bestätigt. Außer ECP wurde in der Studie auch *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) im Stuhl gefunden. TNF- $\alpha$  ist ein pro-entzündliches Zytokin, das vorwiegend in Monozyten und Makrophagen produziert wird. Die TNF $\alpha$ - Konzentration im Stuhl war besonders bei Patienten erhöht, die eine Spätreaktion auf eine Kuhmilchprovokation aufwiesen, sowie bei kuhmilchallergischen Säuglingen vor einer Eliminationsdiät. Eine gesteigerte ECP-Konzentration im Stuhl wurde bei Patienten mit einer Sofortreaktion auf eine

Kuhmilchprovokation gefunden. Bei den Patienten wurde auch eine erhöhte Konzentration von  $\alpha$ 1-Antitripsin im Stuhl festgestellt.

Beide Studien von Majamaa, die in die Evidenzklasse Ib fallen und unter Härtegrad A einzustufen sind und besitzen somit eine hohe klinische Beweiskraft, bestätigen den Nutzen der Messung des eosinophilen Proteins X (EPX)-, eosinophilen kationischen Proteins (ECP)-, tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )-Konzentrationen und  $\alpha$ -1 Antitripsin im Stuhl bei der Identifikation der Entzündungsaktivität des Gastrointestinaltrakts. Die nicht-invasiven Entzündungsindikatoren können behilflich sein, um Patienten, die von einer strikten Vermeidung der Nahrungsallergene profitieren können, zu identifizieren.

Schon 1981 haben Thomas et al. bewiesen, dass  $\alpha$ 1-Antitripsin im Stuhl als Screening-Test für muköse Erkrankungen, die mit einer abnormalen Proteinverlust verbunden waren, benutzt werden können.

1996 konnte Bischoff nach einer lokalen endoskopischen Stimulation der Darmschleimhaut von Nahrungsmittelallergikern mit den entsprechenden Antigenen in der Mukosa eine Aktivierung von Eosinophilen und eine erhöhte intestinale Sekretion von ECP nachweisen.

Man darf also annehmen, dass der Messung von Entzündungsmediatoren im Blut und insbesondere im Stuhl ein wichtiger diagnostischer Wert zukommt.

Diese Untersuchungen erlauben die Objektivierung einer klinischen Reaktion und weisen nicht, wie das IgE, eine Sensibilisierung nach (Bischoff in Wüthrich, 2002, S. 15).

Bei Entzündungsreaktionen in der Darmwand kommt häufig eine gestörte Barrierefunktion des intestinalen Epithels vor. Die Barrierefunktion wird durch B- und T-Lymphozyten moduliert, wobei letztere die Permeabilität der Epithelzellschicht beeinflussen (Christ in Wüthrich, 2002, S. 29). Eine erhöhte Darmpermeabilität bei Kinder mit AD haben Majamaa et al. (1996) in ihrer Studie nachgewiesen. Bei den Kindern wurde eine erhöhte intestinale Proteinabsorption von intakten und abgebauten Formen beobachtet. Die erhöhte intestinale Permeabilität für Makromoleküle könnte zum vermehrten Eindringen allergener Substanzen in die Darmwand führen und so die Chance einer zunehmenden Sensibilisierung gegen eine Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen erhöhen.

Der Darm stellt eine sehr große Kontaktfläche des Menschen zu seiner Umwelt dar. Aufgaben des Darmepithels sind die Resorption von Nährstoffen einerseits und die Abwehr von mikrobiellen Erregern und Massen von Antigenen der Nahrung, die sich im Darmlumen befinden, andererseits. Dringen mikrobielle oder Nahrungsantigene über das Darmepithel in

die Darmwand ein, so können IgE-vermittelte allergische Reaktionen auch an den Mastzellen der Darmwand ablaufen. Folge dieser Prozesse sind Schleimhautschwellungen mit Rötungen sowie Läsionen der Darmschleimhaut und Blutungen. Solche Reaktionen konnten Reinmann et al. (1989) durch intrainestinale Provokationen unter endoskopischer Kontrolle regelmäßig im Jejunum beobachten.

Kino et al. (2002) haben eine Wandverdickung im Jejunum bei Kindern mit AD nach einer Provokation mit einem verdächtigen Nahrungsallegen gemessen. Diese Veränderung in der intestinalen Wand zeigte eine enge Korrelation mit einer Veränderung der Zahl der peripheren Eosinophilen und einer Änderung der akuten Symptome. Das Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass die Wandverdickung bei Säuglingen mit NMA mit einer eosinophilabhängigen allergischen Reaktion korreliert ist. Sampson (1999; 103:717) erklärte, dass in IgE-vermittelten Erkrankungen eine eosinophile Infiltration der Darmwand zu einer Verdickung führt. Man könnte nach diesen Beobachtungen annehmen, dass der Dünndarm, besonders das Jejunum, ein häufiges Zielorgan der NMA ist.

Dass Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittelantigene wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Pathogenese der AD einiger Kindern spielen, lassen manche Studienergebnisse vermuten. Dafür spricht, dass eine Hautläsion sich nach einer Eliminationsdiät verbessert oder eine doppelt-blind, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation eine unmittelbare hypersensitive Reaktion bei den meisten ekzematösen Kindern verursacht (Sampson HA, 1997).

Auch Daten der Studie von Hirsch et al. (2002) bestätigen diese Hypothese. In der Studie wurde häufiger spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelallergene im Serum und Gesamt-IgE im Stuhl bei Kinder mit einer AD gefunden.

Caffarelli et al. (1998) haben IgE Zellen in duodenalen Biopsien ermittelt, die während einer Oesophago-gastro-duodenoskopie genommen wurden. Bei der Untersuchung wurde nachgewiesen, dass duodenale IgE-Antikörper bei Kindern mit einer dokumentierten klinischen Reaktion auf Nahrungsmittel viel höher waren, als bei Kindern der Kontrollgruppe. Auch Ergebnisse einer weiteren Studie von Caffarelli et al. (2001) lassen erkennen, dass ekzematöse Kinder, die an gastrointestinalen Symptomen litten und auf eine Diät positiv reagierten, eine erhöhte Zahl der duodenalen IgE-positiven Zellen aufwiesen.

Intestinale IgE-Antikörper, die endoskopisch nachgewiesen werden, sind im Gegensatz zum fäkalen IgE weniger stark durch einen proteolytischen IgE-Abbau verändert (Raithel, 2002, S.

A784). IgE-Antikörper aus der endoskopischen Untersuchung zeigten sich als ein gutes Vorhersageparameter für das Vorliegen einer intestinalen Allergie.

Über die Eignung der klassischen allergologischen Verfahren für die Diagnostik gastrointestinaler Allergien liegen wenig Daten vor. Positive Tests zeigen eine Sensibilisierung an, d.h. ein vermehrtes Vorhandensein von spezifischem IgE, können jedoch eine klinisch relevante Nahrungsmittelallergie weder beweisen noch ausschließen. Schließlich muss beachtet werden, dass die intestinale NMA nicht notwendigerweise IgE-vermittelt sein muss (Bischoff in Wüthrich, 2002, S. 14).

Diätetische Maßnahmen wie Allergensuchkost und Eliminationsdiät werden seit langem bei Patienten mit Verdacht auf eine intestinale Allergie eingesetzt. In der Praxis erweisen sich diese Verfahren als lästig und schwierig zu befolgen und erzielen nur bei wenigen Patienten eindeutige Resultate. Weder eine Anamnese noch objektive Daten, wie Haut-Pricktest oder nahrungsspezifische-IgE Antikörper, können positive Ergebnisse einer diätetischen Behandlung voraussagen oder auf ein Nahrungsmittel hindeuten, das eliminiert werden sollte. In der oben erwähnten Studie von Caffarelli et al. (2001) wurde die Rolle der Zahl der duodenalen IgE-positiven Zellen im Bezug auf eine Vorhersage des Erfolges einer Eliminationsdiät bei Kindern mit AD untersucht. Caffarelli et al. sind zu dem Ergebnis gekommen, dass eine niedrige Zahl von IgE-positiven Zellen eine negative Voraussage über den Erfolg einer Eliminationsdiät erlaubt, die Schwelle lag bei 50 IgE positiven Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern oder weniger. Deshalb ist es sehr wahrscheinlich, dass ein Patient nicht von einer restriktiven Diät profitiert, wenn sich weniger als 50 IgE positive Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern zeigen. Es gibt leider keine anderen vergleichbaren Daten, die auf einen Zusammenhang zwischen einer vorteilhaften niedrigallergenen Diät und der Zahl der duodenalen IgE-Zellen hinweisen würden.

## 4.2 Zusammenfassung

Die gastrointestinale Allergie ist eine immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktion des Gastrointestinaltrakts auf Nahrungsmittel. Sie kann an verschiedenen Abschnitten des Verdauungstrakts von den Lippen bis hin zum Rektum und Anus zu Beschwerden führen. Das klinische Bild ist dementsprechend vielfältig und unspezifisch. Die Häufigkeit der intestinalen Allergie wird wahrscheinlich aufgrund der ungenauen Definition und der schwierigen Diagnostik oft unterschätzt.

Größtes praktisches Problem ist die Diagnostik der intestinalen NMA und deren Differentialdiagnostik. Die NMA ist mittels Labortest zur Zeit nicht eindeutig nachweisbar. Häufig kann nur eine Provokation mit verdächtigen Nahrungsmittel darüber Aufschluss geben, ob die Beschwerden tatsächlich auf eine Nahrungsmittelallergie zurückzuführen sind. Die Provokation kann oral mittels Kapseln oder Testmahlzeiten oder intestinal im Rahmen einer Spiegelung erfolgen. In letzten Jahren wurde ein neuer intestinaler Test entwickelt, die „coloskopische Provokation“ (COLAP-Test), eine Art Prick-Test im Darm.

Diese und andere neue Verfahren erlauben in den meisten Fällen, insbesondere in Kombination mit bestimmten Laborwerten, eine Sicherung bzw. den Ausschluss der Verdachtsdiagnose NMA am Darm.

Man beobachtet jene Menge Magen- und Darmbeschwerden, die an eine gewisse Assoziation zur NMA denken lassen, aber bei denen derzeit noch unklar ist, ob eine NMA tatsächlich die Ursache sein kann. Es wird auch spekuliert, dass eine intestinale Allergie der Auslöser atopischer Erkrankungen ist.

Immer öfter wird vermutet, dass sich bei Neurodermitis-Patienten neben den entzündlichen Prozessen der Haut auch entzündliche Vorgänge an der Darmwand abspielen, auch wenn nicht in allen Fällen gastrointestinale Beschwerden geäußert werden.

Die Vermutung kann durch die vorgestellte Studien bestätigt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Säuglingen mit AD eine NMA mit einer intestinalen Entzündung assoziiert ist. Auf eine allergische intestinale Erkrankung weisen Entzündungsmediatoren im Blut oder Stuhl hin. Zu den Mediatoren gehören Granulainhalte von eosinophilen Granulozyten (ECP und EPX),  $\alpha$ -1 Antitripsin und TNF- $\alpha$ . Die Entzündung am Intestinum verminderte sich nach einer Eliminationsdiät, die gleichzeitig zu einer Verbesserung des atopischen Ekzem führte.

Ein weiterer Hinweis auf das Vorkommen einer intestinalen Allergie bei Kindern mit AD könnte die signifikant größere Häufigkeit der intestinalen Symptome, besonders Diarrhoe, Vomitus und Regurgitation, sein. Gastrointestinale Veränderungen gehen bei den meisten atopischen Kindern einem atopischen Ekzem voran und könnten demnach eine Rolle bei der Ätiologie der Hautkrankheit spielen.

In einigen Studien wurde eine erhöhte Darmpermeabilität bei Kinder mit AD bewiesen. Die erhöhte intestinale Permeabilität für Makromoleküle könnte zum Vermehrten Eindringen allergener Substanzen in die Darmwand führen und die Chance einer Sensibilisierung erhöhen. Man kann spekulieren, ob die gestörte Barrierefunktion des intestinalen Epithels Folge eines primären Darmmukosadefektes bei AD oder Folge einer Entzündungsreaktion in der Darmwand ist.

Wenn Nahrungsantigene über das Darmepithel in die Darmwand eindringen, können IgE-vermittelte allergische Reaktionen auch an den Mastzellen der Darmwand ablaufen. Folge dieser Prozesse, die bei Kindern mit AD beobachtet wurden, sind Läsionen der Darmschleimhaut sowie Schleimhautschwellungen mit Rötungen besonders im Jejunum. Diese Veränderung in der intestinalen Wand zeigte eine enge Korrelation mit einer Veränderung der Zahl der peripheren Eosinophilen und eine Änderung der akuten Symptome. Das Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass die Wandverdickung bei Säuglingen mit NMA mit einer eosinophilabhängigen allergischen Reaktion korreliert ist.

Es ist bewiesen worden, dass ekzematöse Kinder, die an gastrointestinalen Symptomen litten und auf eine Diät positiv reagierten, eine erhöhte Zahl der duodenalen IgE-positiven Zellen aufweisen. IgE-Antikörper aus der endoskopischen Untersuchungen zeigten sich als ein guter Vorhersageparameter für das Vorliegen einer intestinalen Allergie.

Es wurde auch die Rolle der Zahl von duodenalen IgE-positiven Zellen im Bezug auf eine Vorhersage des Erfolges einer Eliminationsdiät bei Kindern mit AD untersucht. Eine niedrige Zahl von IgE-positiven Zellen soll eine negative Voraussage über den Erfolg einer Eliminationsdiät erlauben, die Schwelle lag bei 50 IgE positiven Zellen in 10 mikroskopischen Gesichtsfeldern. Es könnte eine Möglichkeit sein, die Kinder zu identifizieren, die sich unter einer Diät verbessern werden.

## 5.0 Literatur / Quellenneichweis

### 5.1 Journals

Alam, R., Stafford, S., Forsythe, P., et al.: RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophilis. In: The Journal of Immunology, 1993; 150:3442-3447.

American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation of food allergies. In: Gastroenterology (Official Journal of the American Gastroenterological Association). 2001; 120(4):1023-5.

Andre, F.; Andre, C.; Colin, L.; Cavagna, S.: IgE in stools as indicator of food sensitization. In: Allergy, 1995; 50:328-333.

Augustin, M.; Fischer, M.: Evidenzbasirte Medizin-Grundlagen in der Phlebologie. In: Phlebologie, 2002; 31:5.

Begriffsbestimmung und Abgrenzung von Lebensmittel-Unverträglichkeiten (Positionspapier der DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“. In: Ernährungsumschau. Info, 2004; 2:19.

Baenkler, HW.: Eicosanoids from biopsy of normal and polypous nasal mucosa. Rhinology, 1996; 34(3):166-70.

Bagnato, G.F.; Di Cesare, E.; Caruso, R.A. et al.: Gastric mucosal mat cells in atopic subjects. In: Allergy, 1995; 50(4):322-7.

Bengtsson, U.; Rognum, T.P.; Brandtzaeg, P. et al.: IgE-positive duodenal mast cells in patients with food-related diarrhoe. In: International Archives of Allergy and Immunology, 1991; 95:86-91.

Bischoff, S.C.; Manns, M.P.: Wissenschaftliche Basis der Nahrungsmittelallergie. In: Medizinische Klinik, 1996; 91:389-395.

Bischoff, S.C.: Pathogenese und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien mit gastrointestinalen Manifestationen. In: Gastro-Liga Report, 1996; 2:15-21.

Bischoff, S.C.: Mucosal allergy: role of mast cells and eosinophil granulocytes in the gut. In: Bailliere`s Clinical Gastroenterology, 1996; 10:443-459.

Bischoff, S.C.; Mayer, J.; Manns, M.P.: Gastrointestinale Allergosen. In: Klinik der Gegenwart 1996; 7:1-30.

Bischoff, S.C.; Mayer, J.; Wedemeyer, J. et al.: Coloscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. In: Gut, 1997; 40:745-753.

Bischoff, S.C.; Mayer, J.; Manns, M.: Allergy and the Gut. In: International Archives of Allergy and Immunology, 2000, 121:270-283.

Bischoff, S.C.; Manns, M.: Nahrungsmittelallergien. In: Der Internist, 2001, 42:1108-1117.

Bischoff, S.C.: Die allergologische Entzündung des Gastrointestinaltrakts. In: Allergologie, 2002, 2:121-130.

Bischoff, S.C.; Manns, M.P.: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. In: Deutsches Ärzteblatt, 2005, 11:A 752.

Bjerke, T.; Nielsen, S.; Kochen, J.; et al.: IgE receptor  $\alpha$ -subunit is synthesized and prestored in human eosinophils. In: Allergy Clin Immunol News, 1994; Suppl.2:80.

Caffarelli, C.; Cavagli, G.; Deriu, F.M.; et al.: Gastrointestinal symptoms in atopic eczema. In: Archives of Disease in Childhood, 1998; 78:230-234.

Caffarelli, C.; Romanici, E.; Caruana, P.; et al.: Clinical food hypersensitivity: the relevance of duodenal immunoglobulin E-positive cells. In: Pediatric Research, 1998, 44:485-490.

Caffarelli, C.; Cavagli, G.; Romanini, E.; Caruana, P.: Duodenal IgE-positive cells and elimination diet responsiveness in children with atopic dermatitis. In: Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2001; 86(6):665-70.

Carter, C.: Dietary treatment of food allergy and intolerance. In: Clinical & Experimental Allergy, 1995; 25(Suppl 1):34-42.

Crowe, S.E.; Perdue, M.H.: Anti-Immunoglobulin E-stimulated ion transport in human large and small intestine. In: Gastroenterology, 1993; 105:764-772.

Christopher, J.; Justinich, M.d.: Update in gastrointestinal allergic diseases. In: Current Opinion in Pediatrics, 2000; 12:456-459.

- Finn, R.: Food allergy-fact or fiction: a review. In: J Roy Soc Med, 1992; 85:560-564.
- Furuta, G.T.; Ackerman, S.J.; Wershil, B.K.: The role of the eosinophil in gastrointestinal disease. In: Current Opinion in Gastroenterology, 1995; 11:541-547.
- Galli, S.J.: New concepts about the mast cell. In: The New England Journal of Medicine, 1993; 328:257-265.
- Halmerbauer, G.; Fischer, T.; Koller, D.Y.: Monitoring of disease activity by measurement of inflammatory markers in atopic dermatitis in childhood. In: Allergy, 1997; 52:765-769.
- Heli, M.; Isolauri, E.: Evaluation of the gut mucosal barrier: Evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. In: Journal of Allergy & Clinical Immunology, 1996; 97:985-90.
- Heyman, M.; Graset, E.; Ducroc, R.: Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. In: Pediatric Research, 1988; 24:197-202.
- Heyman, M. ; Darmon, N. ; Dupont, C. et al. : Mononuclear cells from infants allergic to cows milk secrete tumor necrosis factor- $\alpha$ , altering intestinal funktion. In: Gastroenterology, 1994; 106:1514-23.
- Hugh, A.; Sampson, M.D.: Food allergy. In: Journa of allergy and clinical immunology, 2003; 111(Suppl.2):540-547.
- Keith, L.E. Dear: Food intolerance and allergy in gastrointestinal disorders (Symposium On The Gut). Hospital Medicine, 2001; Vol 62, 12:731-734.
- Kirjavainen, P.V.: New aspects of probiotics-a novel approach in the management of food allergy. In: Allergy, 1999; 54(9):909-15.
- Kosa, L.; Kereki, E.; Borzsonyl, L.: Copro-eosinophil cationic protein (ECP) in food allergy. In: Allergy, 1996; 51:964-966.
- Lake, A.M.: Experimental models for the study of gastrointestinal food allergy. In: Annals Allergy, 1983; 51:226-228.

Majamaa, H.; Isolauri, E.: Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. In: *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 1996; 97(4):985-90.

Majamaa, H.; Miettinen, A.; Laine, S.; Isolauri, E.: Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor- $\alpha$  as non-invasive indicators of food allergy. In: *Clinical and Experimental Allergy*, 1996; 26:181-187.

Majamaa, H.; Laine, S.; Miettinen, A.: Eosinophil protein X and eosinophil cationic protein as indicators of intestinal inflammation in infants with atopic eczema und food allergy. In: *Clinical and Experimental Allergy*, 1999; 29:1502-1506.

Manns, M.; Bischoff, S.C.: Gastrointestinale Allergie – Licht am Ende des Tunnels?. In: *Deutsches Ärzteblatt* 99, 2002; 12:A-777

Marsh, M.N.; Ensari, A.; Morgan, S.: Evidence that gluten sensitivity is an immunologic disease. In: *Current Opinion in Gastroenterology*, 1993; 9:994-1000.

Minoru, K.; Takatsugu, K.; Akemi, Y.; Misa, S. et al.: Bowel wall thickening in infants with food allergy. In: *Pediatric Radiology*, 2002; 32(1):31-3.

Müller, S.; Schwab, D.: Allergieassoziierte Kolitis. In: *Der Pathologe*, 2003; 24:28-35.

Odze, R.D.; Wershil, B.K.; Leichtner, A.M.; Antonioli, D.A.: Allergic colitis in infants. In: *Journal of Pediatric*, 1995; 126:163-170.

Ott, L.N.; Gleich, G.J.; Peterson, E.A. et al.: Assessment of eosinophil and neutrophil participation in atopic dermatitis: Comparison with the IgE-mediated late-phase reaktion. In: *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 1994; 94:120-8.

Pike MG, Carten CM, Boulton P, et al. Few food diets in the treatment of atopic eczema. In: *Archives of Disease in Childhood*, 1989; 64:1691-1698.

Pfaffenbach, B.; Adamek, R.J. et al.: Eosinophile Gastroenteritis bei Nahrungsmittelallergie. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1996; 34:490-493.

Raithel, M.; Pacurar, A.; Winterkamp, S. et al.: Analysis and characteristics of mast cell tryptase and eosinophilic cationic protein from human gut mucosa in gastrointestinal allergy. In: *Monograph of Allergy*, 1996; 32:143-156.

Raithel, M.: Klinik und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien: Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV. Deutsches Ärzteblatt 99, 2002; A-780.

Rosenberg, H.F.; Tiffany, H.L.: Characterization of the eosinophil granule proteins recognized by the activation-specific antibody EG2. In: Journal of Leukocyte Biology, 1994; 56:502-506.

Rosenfeld, V.; Benfeld, E.; Valerius, N.H. et al.: Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. In: Journal of Pediatric, 2004; 145(5):612-616.

Sampson, H.A.; Ho, D.G.: Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. In: Journal of Allergy & Clinical Immunology, 1997; 100:444-451.

Sampson, H.A.: Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. In: Journal of Allergy & Clinical Immunology, 1999; 103:717.

Sampson, H.A.: Food allergy. Part 2: diagnosis and management. In: Journal of Allergy & Clinical Immunology, 1999; 103:981-989.

Sanderson, I.R.; Walker, W.A.: Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). In: Gastroenterology, 1993; 104:622-639.

Sasai K, Furukawa S. IgE levels in faecal extracts of patients with food allergy. In: Allergy, 1992; 47: 594-598

Shanahan F. Food allergy: fact, fiction and fatality. In: Gastroenterology, 1993; 104:1230-1231.

Strobel, S.; Hourihane, O.B.: Gastrointestinal allergy: clinical symptoms and immunological mechanisms. In: Pediatric Allergy and Immunology, 2001; 12 (Suppl. 14):43-46.

Walls, A.F.; He, S.; Teran, L.M. et al.: Granulocyte recruitment by human mast cell tryptase. In: International Archives of Allergy and Immunology, 1995; 107:372-373.

Werfel, T.; Fuchs, T.; Reese, I. et al.: Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Positionspapier der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der

Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). In: *Allergo Journal*, 2002; 11:386-393.

Wüthrich, B.: IgG-Antikörper bei Nahrungsmittelallergie. In: *Hautarzt*, 1995; 46:436.

## 5.2 Sammelwerke

Bischoff, S.C.: Gastrointestinale Allergie. In: Heppt, W.; Bachert, C.: *Praktische Allergologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1998; 33-36.

Bischoff, S.C.: Gastrointestinale Allergologie. In: Heppt, W.; Renz, H.: *Allergologie*. Springer-Verlag, Berlin, 1998; 238\_243.

Bischoff, S.C.; Herrmann, A.; Mayer, J.; Manns, M.P.: Food allergy in patients with gastrointestinal disease. In: Wüthrich, B.; Ortolani, C. (eds): *Highlights in food allergy*. Monogr Allergy. Karger, Basel, 1996; 32:130-142.

Bischoff, S.C.: Gastrointestinale Allergologie / Orale und intestinale Provokation / Intestinale Nahrungsmittelallergie. In: Bachert, C.: *Praktische Allergologie in der HNO-Heilkunde*. Springer Verlag, Stuttgart-New York, 1998; 33, 69, 211.

Bischoff, S.C.: Problem: Nahrungsmittelallergien. In: Schölmerich, J.: *Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1997; 280-288.

Bischoff, S.C.: Gastrointestinale Allergy. In: Holgate, S.T.: *Allergy 2nd edition*. Mosby, London, 2000; 127-140.

Brandtzaeg, P.: Ontogeny of the mucosal immune system. In: De Weck, A.L.: *Intestinal immunology and food allergy*. Raven Press, New York, 1995; 1-17.

Christ, A.D.: Immunologische Grundlage der Entzündungsreaktionen in Darm. In: Wüthrich.: *Nahrungsmittel und Allergie II*. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen, 2002; 21-35.

Hirsch, T.; Neumeister, V. et al.: Atopische Dermatitis, Diarrhoe und atopische Sensibilisierung im ersten Lebensjahr. In: Wüthrich Nahrungsmittel und Allergie II, Dustri-Verlag Dr.Karl Feistle, München-Deisenhofen, 2002.

Jäger, L.: Die Rolle des Magens-Darm-Trakts. In: Jäger, L.; Wüthrich, B.; Bergmann, R.; Lohs, P.; Niggemann, B.: Nahrungsmittelallergie und -intoleranzen. Gustav Fischer Verlag, Ulm, 1998; 7-22.

Raithel, M.: Magenbeschwerden, Durchfälle und weicher Stuhl. In: Jarisch, R.: Histamin-Intoleranz. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2004; 69-107.

Raithel, M.: Therapie allergischer Erkrankungen des Magen-Darmtraktes: Gastrointestinale vermittelte Allergie. In: Merk, H.; Schmutzler, W.: Antiallergika und antiallergische Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003; 204-222.

Weidenhiller, M.; Hahn, E.G.; Reithel, M.: Funktionsdiagnostische allergologische Tests für den Magen-Darmtrakt zur Objektivierung von Nahrungsmittelallergien. In: Wüthrich B. Nahrungsmittel und Allergie II. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen, 2002, 140-159.

### **5.3 Bücher**

Piekarski, G.: Medizinische Parasitologie, 3.Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1987; 304-305.

Hahn, E.G.; Riemann, J.F. Hrsg.: Klinische Gastroenterologie, Bd. II. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1996; 1900-1902.

Heppt, W.; Renz, H.; Röcken, M.: Allergologie. Springer Verlag, Berlin, 1998; 238.

Ring, J.: Angewandte Allergologie. 3., neu bearbeitete Auflage. Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH Georg Thieme Verlag & Co. KG, München, 2004.

Wüthrich, B.: Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen. Gustav Fischer Verlag, Ulm, 1998.

## 5.4 Internet

Ärzte Woche: Der Intestinaltrakt reagiert wie die Haut – oft auch überempfindlich, 18. Jg., Nr. 27, 2004: [www.infoline.at/allergie/aw270406.html](http://www.infoline.at/allergie/aw270406.html)

Stallmach, A.: Das intestinale Immunsystem, 27.04.2002:  
[www.dccv.de/jahrestagung/2002/kurzfassung-Stallmacher.php](http://www.dccv.de/jahrestagung/2002/kurzfassung-Stallmacher.php)

Maulch, J., Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg / Universitätsbibliothek: Darmepithel als Regulator der intestinalen Immunantwort. 25.09.2003:  
[www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/3899](http://www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/3899)

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Lüneburg,