



HYPERSENSITIVITÄT

Nahrungsmittelallergien – Begriffsbestimmung, Pathogenese und Epidemiologie

von Isabelle Christine Blötzer und Brunello Wüthrich

Nahrungsmittelallergien sind immunologische Reaktionen auf Nahrungsmittel, die zu klinischen Symptomen führen. Diese Krankheitsbilder sind seit Jahren bekannt, doch noch immer gilt die Nahrungsmittelallergie als das wohl komplizierteste und umstrittenste Gebiet der Allergologie. Es werden für die Praxis relevante Pathomechanismen und epidemiologische Daten besprochen.

Im Lauf der Jahre wurde die Liste der krank machenden Nahrungsmittel immer länger, und viele Hypothesen sind in Bezug auf das kontroverse Gebiet der Unverträglichkeitsreaktionen gegen Nahrungsmittel aufgestellt worden. Oftmals wird fälschlicherweise die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie gestellt, nicht zuletzt wegen «alternativer» Untersuchungsmethoden, wie Bioresonanz, zytotoxischer Tests mit Bluteukozyten oder falscher Interpretation von IgG-Bestimmungen gegen mehr als 100 Nahrungsmittel (1). Andererseits bleiben allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel häufig unerkannt, da sie sehr variabel sein können und sich häufig nicht im Gastrointestinaltrakt äussern (2). Eine saubere allergologische Diagnostik ist sehr wichtig, um eine allergische Gene-

se zu sichern und die richtigen therapeutischen und prophylaktischen Schlussfolgerungen zu ziehen.

Klassifikation von Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel

Vor einigen Jahren hat das Subcommittee on Adverse Reactions to Food der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) eine Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen gegen Nahrungsmittel nach pathogenetischen Gesichtspunkten vorgeschlagen (Abbildung 1 [3]).

Demnach werden toxische Reaktionen wie zum Beispiel Pilzvergiftung, Durchfälle und Fieber nach Genuss verdorbener Speisen infolge bakterieller Toxine oder hohen Histamingehalts (Bsp. Scombroid-Vergiftung) von nichttoxischen Reaktionen unterschieden. Letztere beinhalten sowohl Nahrungsmittelallergien als auch Nahrungsmittelintoleranzen.

Von Nahrungsmittelallergien spricht man ausschliesslich, wenn die krankhaften Symptome nach Nahrungsaufnahme als Folge von spezifischen immunologischen Mechanismen entstehen, welche in genetisch entsprechend veranlagten Individuen die Bildung von allergenspezifischen Antikörpern induzieren. Die Immunantwort ist hauptsächlich gegen Proteine gerichtet. In der Regel können die Symptome bereits durch kleine Mengen des betreffenden Nahrungsmittels hervorgerufen werden, klingen nach dessen Elimination ab und müssen bei erneuter Exposition reproduzierbar sein.

Als Nahrungsmittelintoleranzen werden Unverträglichkeitsreaktionen bezeichnet, die weder toxisch bedingt noch über einen immunologischen Mechanismus zu erklären sind. Die Reaktionen sind nicht allergenspezifisch

und können bereits beim Erstkontakt mit der auslösenden Substanz entstehen. Es wird zwischen enzymatischen (angeborenen oder erworbenen), pharmakologischen und unbekanntem Intoleranz-erzeugenden Mechanismen unterschieden.

- Der genetisch bedingte Laktasemangel, der zu Durchfällen nach Milchgenuss führt, ist die häufigste enzymatische Intoleranz.
- Pharmakologische Intoleranzen treten bei besonders dazu Disponierten wegen eines hohen Gehalts an pharmakologisch aktiven Substanzen (biogene Amine oder Histaminliberatoren) in gewissen Nahrungsmitteln auf, besonders nach exzessivem Genuss.
- Eine Sonderstellung zwischen den enzymatischen und pharmakologischen Intoleranzen nimmt die Histaminintoleranz (enterale Histaminose) aufgrund eines Diaminoxidase-Mangels (DAO) ein (4).
- Die Intoleranzreaktionen mit noch ungeklärtem Mechanismus werden auch als pseudoallergische Reaktionen bezeichnet, da sie klinisch ähnliche Symptome verursachen wie die echten allergischen Reaktionen. Für diese pseudoallergischen Reaktionen werden kleinmolekulare Substanzen wie zum Beispiel Additiva verantwortlich gemacht.

Ausserdem müssen noch psychische Aversionen und psychosomatische Intoleranzen abgegrenzt werden (5).

Epidemiologie

Nahrungsmittelallergien sind regional sehr unterschiedlich ausgeprägt. Dies ist einerseits auf das durch die geografischen Gegebenheiten und das entsprechende Nahrungsmittelangebot bedingte unterschiedliche Ernährungsverhalten zurückzuführen (in Küstengebieten z.B. sind allergische Reaktionen nach Verzehr von Meeresfrüchten besonders verbreitet), andererseits auf die je nach Region unterschiedliche Flora, welche für die verschiedenen Kreuzreaktionen verantwortlich ist. Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien ist viel geringer als jene von Respirationsallergien (allergische Rhinitis, Rhinoconjunctivitis pollinosa, allergisches und perenniales Asthma) auf Pollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien oder Pilzsporen, von welchen 10 bis 20 Prozent der Bevölkerung betroffen sind (6).

Die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien ist jedoch nicht immer einfach zu ermitteln. Oftmals wird eine Nahrungsmittelallergie vermutet, die eigentlich gar keine ist. In zwei objektiven englischen Studien wird dies eindrücklich aufgezeigt. Basierend auf einem detaillierten Fragebogen, der 15 000-mal versandt wurde, gaben 19,9 Prozent der Befragten an, an einer Nahrungsmittelallergie beziehungsweise -intoleranz zu leiden. Das genaue Auswerten der Studienergebnisse (persönliche Interviews der «Responder», Eliminationsdiäten und doppelblinde, plazebokontrollierte orale Provokationstests) ergab aber nur eine Prävalenz von gesicherten Nahrungsmittelallergien beziehungsweise -intoleranzen zwischen 1,4 und

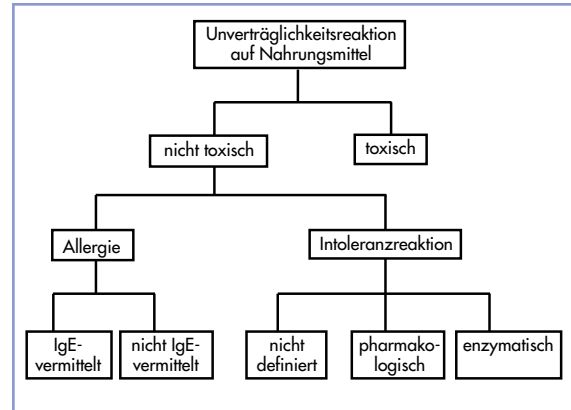


Abbildung 1: Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten gemäss Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie

1,8 Prozent (7, 8). Ausserdem müssen die verschiedenen Altersgruppen berücksichtigt werden. Die Kuhmilchallergie ist im Säuglings- und Kleinkindesalter relativ häufig, weshalb bei Kleinkindern Nahrungsmittelallergien häufiger vorkommen als im Erwachsenenalter. Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien wird bei Kindern auf 0,3 bis 7,5 Prozent und bei Erwachsenen auf 1 bis 2 Prozent geschätzt (3).

Gemäss der SAPALDIA-Studie (6), einer im Rahmen eines Nationalfonds-Projektes durchgeführten schweizerischen multizentrischen Querschnittsuntersuchung, leiden mehr als 11 Prozent der Bevölkerung im Alter von 18 bis 60 Jahren an einer Pollinose. Gemäss einer anderen Studie (9), wonach die Hälfte aller Patienten mit einer Pollenallergie eine – meist milde – Unverträglichkeit auf ein oder mehrere Nahrungsmittel aufweist, wird gefolgert, dass in der Schweiz etwa 226 000 Personen dieser Altersgruppe gewisse Symptome einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie haben (10). Hier wird deutlich, dass je nach Einbezug oder Ausklammern gewisser Symptome (z.B. das orale Allergiesyndrom, OAS) die Prävalenzzahlen von Nahrungsmittelallergien deutlich schwanken können.

Auf der Allergiestation Zürich wurden in zehn Jahren (1978–1987) 402 Fälle von echten Nahrungsmittelallergien diagnostiziert (OAS ausgeschlossen). In derselben Zeitspanne wurden etwa 40 000 neue Patienten abgeklärt, dies entspricht einem Anteil von 1 Prozent während zehn Jahren (11–13). In den Jahren 1990 bis 1994 wurden auf der Allergiestation etwa 22 200 neue Patienten abgeklärt. Davon wurden 383 Fälle von echten Nahrungsmittelallergien diagnostiziert, was einem prozentualen Anteil von 1,7 Prozent während fünf Jahren entspricht. Die deutliche Zunahme von Nahrungsmittelallergien in diesen Jahren ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass erstmals das orale Allergiesyndrom mitberücksichtigt wurde (14).

Pathogenese von Nahrungsmittelallergien – Orale Toleranz und inhalative Sensibilisierung

Das Manifestationsalter für Nahrungsmittelallergien ist praktisch unbegrenzt. Am häufigsten entwickeln sich die Allergien jedoch in den ersten Lebensmonaten, oder die Symptome beginnen innerhalb der zweiten, dritten oder vierten Lebensdekade. Dies ist auf zwei wichtige Kofaktoren der Nahrungsmittelallergien zurückzuführen, nämlich auf die Unreife des Gastrointestinaltrakts und des Darmassoziierten lymphatischen Systems (gut-associated lymphatic tissue, GALT) bei Säuglingen sowie auf die Kreuzreaktionen mit Inhalationsallergenen bei Erwachsenen (15).

Die Tatsache, dass der Mensch täglich viele unterschiedliche Proteine mit der Nahrung zu sich nimmt, ohne dabei an einer immunologischen Reaktion zu erkranken, ist auf die so genannte orale Toleranz zurückzuführen. Es geht dabei um die Nichtreaktivität gegen Nahrungsmittelproteine, welche als Fremdproteine potenzielle Antigene darstellen. Der Mechanismus ist beim Menschen noch nicht geklärt, das Prinzip lässt sich jedoch aus In-vitro-Daten und Tiermodellen erschliessen. Bei der oralen Toleranz handelt es sich um eine immunologische Toleranz. Somit ist eine immunologische Erkennung vorausgesetzt; diese führt jedoch nicht zu einer Entzündungsreaktion. Es werden zwei Mechanismen der immunologischen Toleranz postuliert, die von der Antigenmenge abhängig sind (2, 15):

1) Bei hoher Menge des Antigens kommt es zur Anergie und Deletion der reaktiven T-Zellen («High Zone Tolerance»). Da gegen viele Nahrungsmittelproteine beim Erwachsenen keine Immunreaktion mehr nachweisbar ist, wird angenommen, dass die entsprechend reagierenden Lymphozyten deletiert wurden.

2) Bei niedrigen Antigen Dosen stimuliert die Aufnahme der potenziellen Allergene via Gastrointestinaltrakt regulatorische T-Zellen («Suppressor»-T-Zellen), welche beim Kontakt mit dem Antigen Zytokine freisetzen. Diese Zytokine wirken immunsuppressiv, indem sie die Proliferation und Expression von Adhäsionsmolekülen auf Antigen-präsentierenden Zellen hemmen, sie verhindern somit die Entwicklung einer generalisierten Immunität gegenüber Nahrungsmittelantigenen.

In der postnatalen Entwicklungsphase funktionieren diese beiden Mechanismen noch nicht perfekt. Bei Neugeborenen sind die gastrointestinale Barriere und die dadurch bedingte Immunantwort noch nicht ausgereift. Dies kann einerseits zu Enteropathien und andererseits bei atopischen Kindern zu IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien führen. Nicht nur nahrungsmittelallergische Kinder reagieren mit den Nahrungsmittelproteinen, gesunde Kinder reagieren genauso; bei allergischen Kindern aber ist die Fähigkeit, eine Immunantwort zu unterdrücken, vermindert. Es handelt sich meistens um atopische Kinder mit gesteigerter Neigung, IgE zu bilden, die später atopische Dermatitis, Asthma bronchiale und Heuschnupfen ent-

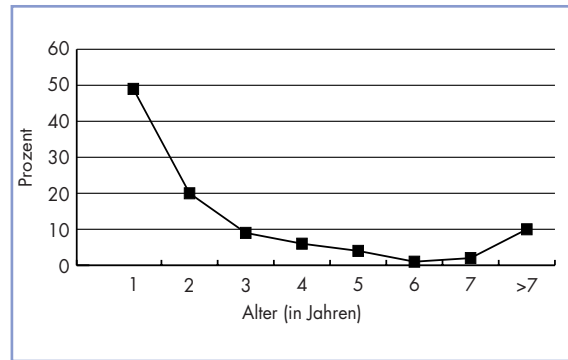


Abbildung 2: Auftreten neuer Nahrungsmittelallergien im Kindesalter, nach Pichler (15) und Crespo et al. (16).

wickeln können. Es ist aber bekannt, dass selbst bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien die Entwicklung der oralen Toleranz gegen die meisten Nahrungsmittelproteine mit der Zeit funktioniert. Häufig entwickelt sich sogar eine orale Toleranz gegen das ursprüngliche Nahrungsmittelallergen. Allerdings ist diese Entwicklung der oralen Toleranz allergenspezifisch. Milch- und Eiallergien bilden sich meistens innerhalb von drei bis fünf Jahren zurück. Erdnuss- oder Fischallergien zum Beispiel können jedoch ein Leben lang bestehen bleiben.

Abbildung 2 verdeutlicht die hohe Inzidenz von neuen Nahrungsmittelallergien in den ersten zwei Lebensjahren. In den Jahren darauf erkranken viel weniger Kinder neu an einer Nahrungsmittelallergie. Dies veranschaulicht das Konzept der oralen Toleranz, welche in der postnatalen Phase noch nicht ausgereift ist und sich erst mit den Jahren entwickelt. Aus der Kurve ist weiterhin ersichtlich, dass im Alter von etwa fünf bis sechs Jahren die Neusensibilisierung am geringsten ist. In diesem Alter ist die orale Toleranz bereits ausgereift und funktionsfähig. Ab dem siebten Lebensjahr jedoch nehmen die neu auftretenden Nahrungsmittelallergien wieder zu. Dies ist auf die in diesem Alter zunehmenden Sensibilisierungen im Respirationstrakt und die damit verbundenen Kreuzreaktionen (Tabelle) zurückzuführen, die zu Nahrungsmittelallergien führen können.

Tabelle:

Wichtige kreuzreaktive Allergien

- Ragweed-Bananen-Melonen-Syndrom
- Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien
- Beifusspollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien
- Latex-Frucht-Syndrom
- Hausstaubmilben-Crevetten-Syndrom
- Ficus-Feige-Frucht-Syndrom
- Katzen-Schweinefleisch-Syndrom
- Vogel-Ei-Syndrom
- Egg-Egg-Syndrom

In der Regel wurden Nahrungsmittelallergien bisher nach pathogenetischen Gesichtspunkten unterteilt (9, 17–19). Entsprechend der Art der Immunreaktionen kann man sie in IgE-vermittelte, Immunkomplex-bedingte, zytotoxische und T-Zell-Reaktionen einteilen.

Nach dem siebten Lebensjahr manifestieren sich wieder vermehrt Nahrungsmittelallergien, welche nicht mehr mangels oraler Toleranz entstehen. Mit etwa fünf bis sechs Jahren ist die orale Toleranz – wie bereits erwähnt – ausgereift. Die Nahrungsmittelallergien, die nun auftreten, weisen ein völlig anderes Allergenspektrum auf. Die Jugendlichen und Erwachsenen reagieren nicht mehr allergisch auf Ei- oder Milchproteine; vielmehr sind nun Gemüse, Obst und Nüsse die häufigsten Auslöser für Nahrungsmittelallergien.

Diese Nahrungsmittel enthalten Proteine, welche Strukturähnlichkeiten oder Sequenzhomologien zu aerogenen Allergenen aufweisen. Die Sensibilisierung erfolgt in aller Regel nicht oral, sondern durch Allergene, die über den Respirationstrakt aufgenommen werden. Die inhalative Sensibilisierung umgeht die orale Toleranz.

Ist also bei einem Patienten eine aerogene Sensibilisierung auf ein gewisses respiratorisches Allergen vorausgegangen, kann er aufgrund von kreuzreagierenden IgE-Antikörpern auch auf inkriminierte Nahrungsmittelproteine – welche eine Sequenzhomologie oder Strukturähnlichkeit mit dem entsprechenden respiratorischen Allergen aufweisen – allergisch reagieren. Dabei muss bei den Nahrungsmittelallergikern die Sensibilisierung auf das Respirationsallergen nicht immer klinisch manifest werden und mit beispielsweise rhinokonjunktivalen Symptomen einhergehen. Nicht alle respiratorischen Sensibilisierungen durchbrechen aber die orale Toleranz und führen zu Nahrungsmittelallergien. Ein Grossteil der aerogenen Allergene wird verschluckt, ohne dass sie Symptome einer Nahrungsmittelallergie auslösen.

Solche Kreuzreaktionen sind für über 80 Prozent der Nahrungsmittelallergien bei Jugendlichen und Erwachsenen verantwortlich (2, 10, 14).

Die Symptome bei Kreuzreaktionen können sehr vielfältig sein und sich über die ganze Palette der allergischen Reaktionsformen erstrecken. Je nach Stabilität des Allergens kann es zu einer generalisierten Reaktion kommen (z.B. anaphylaktischer Schock nach Selleriegenuss), oder sie beschränkt sich nur auf den Oropharynxbereich (so genanntes OAS mit Juckreiz und Kribbelgefühl im Mund nach Verzehr eines rohen Apfels). Dies erklärt sich dadurch, dass die stabilen Allergene erst später im Gastrointestinaltrakt verdaut werden und deshalb hämatogen generalisierte Symptome verursachen können; die labilen hingegen erreichen den Darm in ihrer allergenen Form gar nie und wirken deshalb nur im Oropharynxbereich. Durch Kochen können allergene Eigenschaften eines Proteins ebenfalls verändert werden (z.B. löst gekochter Sellerie bei den meisten Birkenpollen-sensibilisierten Patienten kei-

ne Symptome aus, kann aber in rohem Zustand genossen zu oralen allergischen Symptomen führen). ●

Korrespondenzadresse:

Prof. B. Wüthrich

Im Ahorn 18

8125 Zollikerberg

E-Mail: bs.wuethrich@bluewin.ch

Literatur:

1. Spezialistenkommission der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI): Allergologie und Alternativmedizin. Stellungnahme zu paramedizinischen Verfahren, speziell Bioresonanz, bei allergischen Erkrankungen, Schweiz Ärztezeitung 1995; 76: 1229–1232.
2. Pichler W.J.: IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien. Klassifikation basierend auf dem Sensibilisierungsweg, Allergologie 1998; 9: 441–445.
3. Buijzeel-Koomen C., Ortolani C., Aas K., Bindslev-Jensen C., Björkstén B., Wüthrich B.: Adverse reactions to food. Position paper of the European Academy and Clinical Immunology, Allergy 1995; 50: 623–635.
4. Jarish R.: Histamin-Intoleranz, Thieme Verlag 1999; 5–7.
5. Ring J., Gabriel G., Vieluf D., Przybilla B.: Klinisches Ökologisches Syndrom («Öko-Syndrom»). Polysomatische Beschwerden bei subjektiver Allergie gegen Umweltschadstoffe, Münch Med Wochenschr 1991; 133: 50–55.
6. Wüthrich B., Schindler C., Leuenberger P., Ackermann-Liebrich U., SAPALDIA-Team: Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA Study), Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 149–156.
7. Young E., Patel S., Stoneham M. et al.: The prevalence of reaction to food additives in a survey population, JR Coll Physicians Lond 1987; 21: 241–247.
8. Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A.: A population study of food intolerance, Lancet 1994; 343: 1127–1130.
9. Bircher A.J., Van Melle G., Haller E., Curty B., Frei P.C.: IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens with and without symptoms of food allergy, Clin Exp Allergy 1994; 24: 367–374.
10. Helbling A.: Wichtige kreuzreaktive Allergene, Schweiz Med Wochenschr 1997; 127: 382–389.
11. Hofer T., Wüthrich B.: Nahrungsmittelallergien. II. Häufigkeit der Organmanifestationen und der allergie-auslösenden Nahrungsmittel. Eine Untersuchung anhand von 173 Fällen der Jahre 1978–1982, Schweiz Med Wochenschrift 1985; 115: 1437–1442.
12. Mühlemann R.J., Wüthrich B.: Nahrungsmittelallergien 1983–1987, Schweiz Med Wochenschrift 1991; 121: 1696–1700.
13. Wüthrich B.: Zur Nahrungsmittelallergie. Häufigkeit der Symptome und der allergieauslösenden Nahrungsmittel bei 402 Patienten – Kuhmilchallergie – Nahrungsmittel und Neurodermitis atopica, Allergologie 1993; 16: 280–287.
14. Etesamifar M., Wüthrich B.: IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien bei 383 Patienten unter Berücksichtigung des oralen Allergiesyndroms, Allergologie 1998; 9: 451–457.
15. Pichler W.J.: Nahrungsmittelallergien. In: Peter H.H., Pichler W.J.: Klinische Immunologie, Urban & Schwarzenberg, München 1996, 520–530.
16. Crespo J.F., Esteban M., Blanco C., Pascual C.: Food allergy: A clinical and epidemiological study, J Allerg Clin Immunol (Abstract) 1992; 89: 192.
17. Wüthrich B.: Zur Nahrungsmittelallergie: Begriffsbestimmung, Diagnostik, Epidemiologie, Klinik, Schweiz. Med. Wschr. 1996; 126: 770–776.
18. Wüthrich B.: Klinik der Nahrungsmittelallergien. In: Jäger L. und Wüthrich B.: Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: Immunologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe, Urban & Fischer München, 2. überarbeitete Auflage 2002, 43–56.
19. Wüthrich B.: Diagnostik. In: Jäger L. und Wüthrich B.: Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: Immunologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe, Urban & Fischer München, 2. überarbeitete Auflage 2002, 69–92.