

Möglichkeiten und Grenzen der allergologischen in vitro Diagnostik bei Nahrungsmittel- und Histaminintoleranz

B. Wüthrich

Die Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) [1] und die „World Allergy Organisation“ (WAO) [2] definieren den Begriff „Hypersensitivität“ wie folgt: „Hypersensitivität ruft bei prädisponierten Patienten objektive und reproduzierbare Überempfindlichkeitssymptome hervor, die nach Exposition durch einen definierten Stimulus auftreten, der von Gesunden problemlos toleriert wird“. Und weiter: „Nicht allergische Hypersensitivität ist der bevorzugte Ausdruck, um durch nicht-immunologische Mechanismen hervorgerufene Überempfindlichkeit zu beschreiben“.

Eine Allergie ist eine durch immunologische Mechanismen hervorgerufene Hypersensitivitätsreaktion. In Bezug auf Nahrungsmittel, inklusive Nahrungsmittelzusätze, spricht man deshalb von einer Nahrungsmittelhypersensitivität und unterscheidet eine Nahrungsmittelallergie - als eine immunologisch bedingte Hypersensitivität auf Nahrungsmittel - von einer Nahrungsmittelintoleranz. Nahrungsmittelintoleranzen sind also nicht-allergischen Reaktionen nach Nahrungsmitteln gleichzusetzen. Es ist deshalb eine *Contradictio per se*, wenn Anbieter von In-vitro-Methoden für die Diagnostik von Nahrungsmittelintoleranzen sich zu deren «Nachweis» einer immunologischen Methode bedienen, welche nicht IgE-Antikörper, wie IgG oder IgG4, gegen Nahrungsmittel oder Nahrungsmitteladditiva bestimmen (3). Auch der ALCAT-Test (Antigen Leukocyte Cellular Antibody Test) oder Leukozytenaktivierungstest wird als diagnostisches Verfahren zur qualitativen Bestimmung von Nahrungsmittelintoleranzen angepriesen ([www. Alcat-europe.com](http://www.alcat-europe.com)). Der ALCAT Test basiert auf der Idee, dass Nahrungsmittelunverträglichkeiten durch eine entzündliche Reaktion gegen bestimmte Nahrungsmittel verursacht sein können. Anhand der Messung der Reaktionen des Bluts des Patienten auf eine Vielzahl von Lebensmittelextrakten und Lebensmittelzusatzstoffe wird dem Patienten nahegelegt welche Nahrungsmittel er meiden sollte. Zudem wird ein für den Patienten optimierter Diätplan erstellt. In der Homepage der Vertriebsfirma wird u.a. suggeriert, dass *„Intoleranz ein wachsendes Problem unserer modernen Zivilisation“* sei und *„schätzungsweise 78% der Bevölkerung betreffe, wohingegen nur ca. 5% unter klassischen (Typ-1)Allergien leiden würde“* Und weiter: *„Diese medizinisch wie auch im Alltag schwierig zu identifizierenden „maskierten Allergien“ (nach T. G. Randolph) werden mit Hilfe des ALCAT TEST gemessen“*. Der ALCAT Test ist eine Weiterentwicklung des Ende der 1950er von Black und Bryan entwickelten, als *zytotoxischen Lebensmitteltest* (englisch *leucocytotoxic test* oder *Bryans test*) bezeichneten Tests. Bryans Test basiert auf der mikroskopischen Abschätzung aktivierungsinduzierter Veränderungen und Autolyse der Leukozyten nach Mischen des Bluts mit Allergenen und Lebensmittelextrakten. Dem Test wurde wegen Unbrauchbarkeit zum Nachweis von Allergien in den USA die Zulassung versagt. Das ALCAT Verfahren basiert auf einer aktivierungsinduzierten Größenänderung der Leukozyten bzw. Granulozyten nach Mischen des Bluts der Patienten mit Lebensmittelextrakten. Diese Verformung wird mikroskopisch bzw. elektronisch mittels Histogramme dokumentiert. Der Mechanismus soll auf der Tatsache beruhen, dass neutrophile Granulozyten an ihrer Oberfläche IgG- und IgA-Rezeptoren tragen, an die Antikörper mit ihrem Fc-Teil binden. Binden die spezifischen Antigene an diese Antikörper, so werden die Zellen aktiviert und somit verformt. Da neutrophile Granulozyten keine IgE-Rezeptoren tragen, soll der ALCAT-Test geeignet sein, Intoleranzen durch Antikörper der Isotypen IgG1 und IgG3 zu erfassen. Die EAACI, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), der Ärzteverband deutscher Allergologen (ADA) und Experten erklärten den Test für die

Abklärung oder zum Ausschluss einer Nahrungsmittel-Allergie für ungeeignet (Lit. siehe unter [3]) und [4]). Leider stehen einwandfreie klinische Studien neueren Datums, die eine klare Aussage für oder gegen den ALCAT Test erlauben, derzeit aus.

Unter den Nahrungsmittelintoleranzen werden pathogenetisch enzymatische, pharmakologische und unbekannte Intoleranzerzeugende Mechanismen unterschieden. Zu den enzymatischen Intoleranzen gehören die Laktose- und die (hereditäre) Fruktoseintoleranz. Von der letzteren (HFI) muss die Fruktosemalabsorption oder die intestinale Fruktoseintoleranz strikte abgetrennt werden. Sowohl für die Diagnostik der Laktoseintoleranz als auch der hereditären Fruktoseintoleranz stehen heute Genteste zur Verfügung, welche dazu beitragen, schon frühzeitig im Leben das laktose- oder fruktoseintolerante Individuum zu identifizieren. **Der große Vorteil der neuen Genteste ist, dass** Anstelle einer Blutentnahme die Gentechnologie die Diagnose wesentlich einfacher ermöglicht: es genügt ein kleiner Wangenschleimhaut-Abstrich mit einem Wattestäbchen, was insbesondere bei Kindern die Diagnosestellung erleichtert.

Die genetisch bedingte Ursache für die Laktose-Intoleranz (Laktase-Mangel) ist seit dem Jahr 2002 bekannt. Es handelt sich dabei um eine Mutation (Crr-13910), die sich vor dem eigentlichen Laktase-Gen (LCT) auf dem Chromosom 2q21-22 befindet. Durch die Bestimmung des Laktase-Genotyps kann die genetische Veranlagung für Laktoseintoleranz eindeutig festgestellt werden, d.h. bei einem Anlageträger kann die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen an primärer Laktoseintoleranz erkranken nach dem entsprechenden Genotyp des anderen Elternteils abgeschätzt werden.

- LCT 13910 C/C (homozygot): Genetische Anlage zu primärem Laktasemangel nachgewiesen. Häufigkeit ca. 15%.
- LCT 13910 T/C (Heterozygot): selten primärer Laktasemangel, oft kompensiert; klinische Symptome, falls vorhanden, mild. Häufigkeit ca. 45%.
- LCT 13910 T/T (Homozygot): Keine genetisch bedingte Laktoseintoleranz. Häufigkeit ca. 40% der westeuropäischen Bevölkerung.

Für die Praxis bleibt aber der H₂-Atemtest nach der Laktose-Provokation (50g) die Diagnostik-Methode der Wahl.

Bei der hereditären Fruktoseintoleranz (HFI) (Häufigkeit: ca. 1:20.000) besteht ein Defizit des Aldolase B-Enzyms. Die aufgenommene Fruktose wird normalerweise in der Leber verstoffwechselt. Dabei wird sie zunächst zu Fruktose-1-Phosphat umgebaut. Für den nächsten Umbauschritt ist das Enzym Aldolase B zuständig. Es übernimmt eine zentrale Aufgabe im Fruktosestoffwechsel und ist in den Zellen der Leber, Niere und Dünndarmschleimhaut lokalisiert. Die Aldolase B spaltet das Fruktose-1-Phosphat in Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat. Fehlt das oder ist es stark beeinträchtigt, spricht man von einer Fruktoseintoleranz. Bei der häufigeren Form (intestinale Fructosemalabsorption) wird auf Grund des defekten Transportsystems der Fruchtzucker im Dünndarm nicht ausreichend verdaut. Der unverdaute Fruchtzucker wird dann im Dickdarm, ähnlich wie bei der Laktoseintoleranz, durch Bakterien abgebaut, welche H₂ spalten. Deshalb steht auch hier diagnostisch der H₂-Atemtest nach oraler Fruktoseprovokation im Vordergrund. Die relativ seltene HFI wird durch einen Gentest festgestellt. Falls ein Verdacht auf HFI besteht, sollte unbedingt vor einem eventuellen H₂-Atemtest der Gentest (Bluttest) gemacht werden, da sonst die Auswirkungen einer Fruktosebelastung bei Vorhandensein einer HFI, besonders bei kleineren Kindern bzw. Erkrankten mit Leber- und Nierenschäden, deletär sein könnten (5).

Auch bei der sogenannten Glutenintoleranz (Zöliakie), die eigentlich zu den immunologisch bedingten Darmerkrankungen zuzuordnen ist, ist die Voraussetzung für das Entstehen der Erkrankung eine genetische Veranlagung. Die Zöliakie kommt mit einer Häufigkeit von 1:100 bis 1:400 vor. 10 -15 % der Verwandten 1. Grades von Zöliakie-

Patienten sind ebenfalls betroffen. Die Untersuchung auf HLA Gene ist nicht diagnostisch, weist bei aber Fehlen von HLA-Dq2 und HLA-Dq8 jedoch einen hohen negativ-prädiktiven Wert auf. Nützlich ist sie vor allem bei IgA-Mangel. Bei klinischem Verdacht auf Zöliakie Werden IgA-Antikörper gegen Endomysium, Gewebetransglutaminase, IgG und IgA Antikörper gegen desamidierete Gliadin-Peptide, bei Problemfällen ev. zusätzlich noch IgA und IgG gegen natives Gliadin und Gluten bestimmt.

Pharmakologische Intoleranzen treten bei empfindlichen Personen nach Genuss von gewissen Nahrungsmitteln mit einem hohen Gehalt an Histamin und anderen pharmakologisch aktiven Substanzen, wie Tyramin, Serotonin und Phenylethylamin (gefäß- oder psychoaktive biogene Amine), besonders nach exzessivem Genuss, auf. Gewisse Nahrungs- und Genussmittel (z.B. Krustazeen, Erdbeeren, Zitrusfrüchte, Tomaten und Schokolade) können auch endogenes, in Mastzellen gespeichertes, Histamin freisetzen (Histaminliberatoren). Eine Sonderstellung zwischen den enzymatischen und pharmakologischen Intoleranzen nimmt die Histamin-Intoleranz (enterale Histaminose) aufgrund eines Diamino-Oxidase-Mangels (DAO) ein. Normalerweise führt die DAO zu einem raschen Histaminabbau. Bei Personen mit verringerter DAO-Aktivität wird exogen mit der Nahrung oder endogen durch Histaminliberatoren zugeführtes Histamin nicht abgebaut. Auch Alkohol und gewisse Medikamente (Aspirin, Nichtsteroidale Antirheumatika, MAO-Hemmer) hemmen die DAO-Aktivität. Dadurch werden pharmakologisch wirksame Histaminkonzentrationen im Blut erreicht, welche die gleichen Beschwerden auslöst, wie eine allergische Sofortreaktion. Die diagnostische Bedeutung einer DAO-Bestimmung in Blut wird kontrovers diskutiert. (6).

Den meisten durch Lebensmittelzusatzstoffe (*Additiva*) bedingten Intoleranzen liegen vorläufig *unbekannte Mechanismen* zu Grunde, welche zu einer Mediatorenfreisetzung aus Blutbasophilen oder mukosalen Mastzellen führen. Da sie häufig echten allergischen Reaktionen ähnlich sind, wurde früher der Begriff "*pseudoallergische Reaktionen*" (*PAR*) verwendet. Da zur Zeit bei Intoleranzen weder Hautteste noch validierte In-vitro-Tests (auch nicht der CAST- oder der Flow-CAST) zur Verfügung stehen, kann die Diagnose nur durch doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte orale Provokationsteste (double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC) mit Nahrungsmitteln oder Lebensmittelzusatzstoffen gesichert werden. (4).

Literatur

- [1] Johansson SGO, Hourihane O'B, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
- [2] Johansson SGO, Bieber Th, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- [3] Wüthrich B. Sinnlose diagnostische Tests und Therapieverfahren in der Allergologie – Ein zunehmendes Problem. *Derm* 2010 /2:103-118.
- [4] Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. Position Paper. *Allergy* 1999;54:27-45.
- [5] Huwyler T, Gitzelmann R, Burger R, Wüthrich B. Hereditäre Fructose-Intoleranz. Der Fall aus der Praxis. *Schweiz Rundschau Med (PRAXIS)* 79: 474-476, 1990
- [6] Töndury B, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, et al. Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis? *Allergologie* 2008;31:350-356.