



Immunologisch vermittelte Ursachen von Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Prof. Dr. med. Martin Raithel

Internist, Gastroenterologe, Allergologe

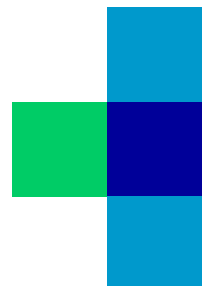
Ernährungsmedizin (BLÄK), Gesundheitsökonom (ebs)

Medizinische Klinik 1 der Universität Erlangen

Gastroenterologie, Interventionelle Endoskopie, Notfallaufnahme des Internistischen Zentrums (INZ),
Funktionelle Gewebediagnostik

Direktor: Prof. Dr. M. Neurath

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Häufigkeiten von NM-Allergie und NM-Intoleranz

**Immunologisch
vermittelte Genese
(NM - Allergie)**

**Nicht-Immunologisch
vermittelte Genese
(NM - Intoleranz)**

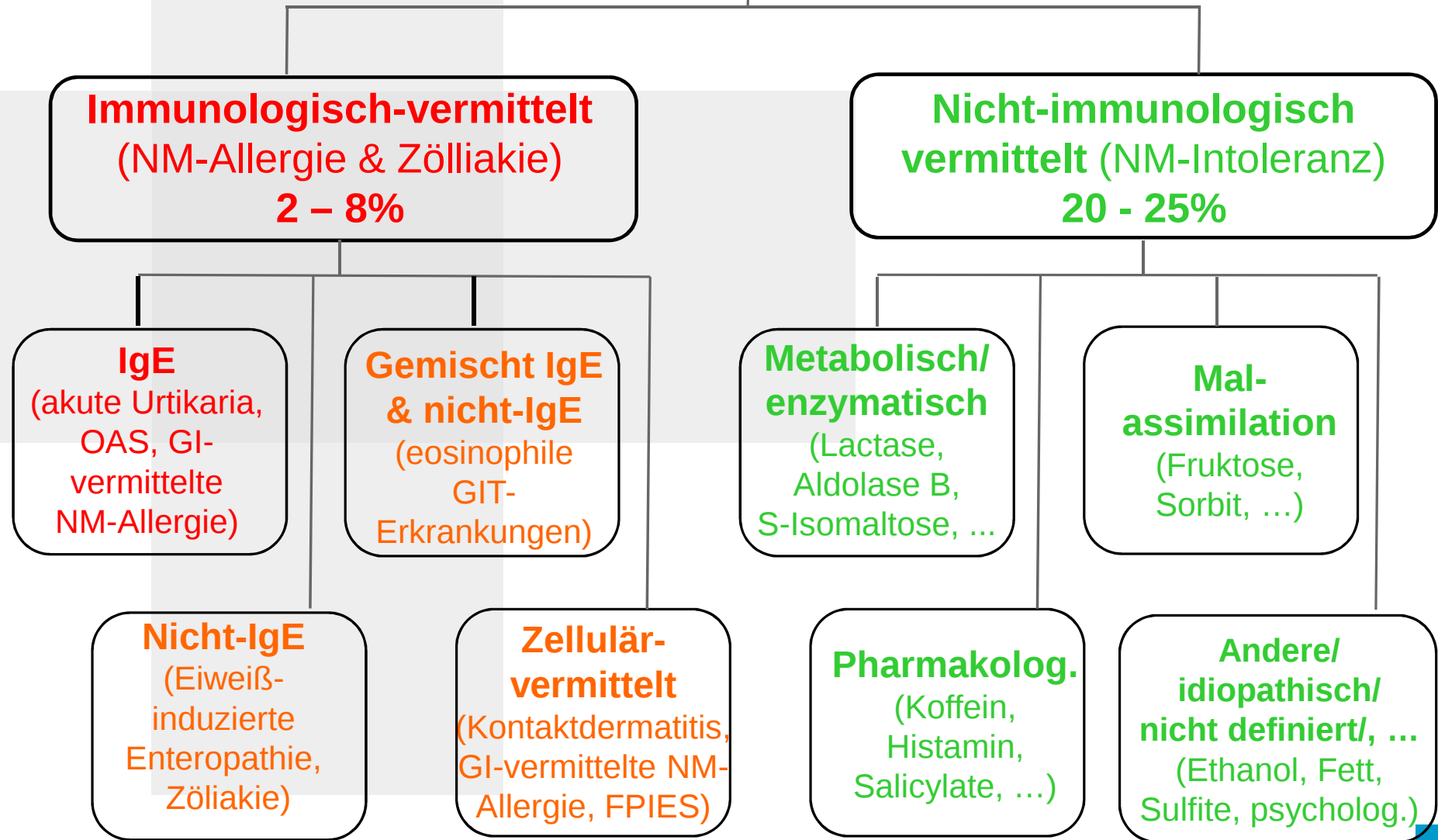
Gruppe	Allergie [%]	Intoleranz [%]
Bevölkerung	2 - 8 %	≥ 20 - 25%
M. Crohn, Colitis ulcerosa	5 - 10%	≥ 35 - 75%

Alun-Jones Lancet 1985, Pearson Gut 1993, Ballegaard Scand J Gastroenterol 1997

Berin MC Trends in Immunology 2013

Skypala I. Adverse food reactions—an emerging issue for adults. J Am Diet Assoc 2011; 111: 1877 - 1891

Funktionelle, nicht-toxische NM-Reaktionen



Boyce et al. Guidelines for diagnosis and management of food allergy in the US. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:S1-S58
Raithel M et al. The malabsorption of commonly occurring mono- and disaccharides – levels of investigations and differential diagnoses. Dtsch Aerztbl Int 2013; 110(46): 775 – 782

Funktionell bestimmte NMU

Strukturelle NMU

Nicht - toxisch

Toxisch

Immunologisch
Allergie & Autoimm.

Nicht-immunologisch
Intoleranz Toxin

Organpatholog.
Befund ¹

IgE

Extrem breites Spektrum

**Nicht
- IgE**

Infektionen

**Zöliakie
anti-TG-Ak**

Psychogene Ursachen

- Anorexie/Bulimie
- Aversion
- Depression, Neurose
- Somatoforme Störung
- ...

Differentialdiagnosen

- Krankheitsbilder mit assoz. Allergien/Unverträglichkeiten
- Eosinophile Ösophago- oder eos. Gastro-Enteropathie
- Neuroendokrine Tumore, ...
- Mastzellaktivierungssyndrom & Mastozytose
- ...

¹ Wenzel M et al. Dünndarm-Adeno-Ca Differentialdiagnose zur Nahrungsmittelallergie/Reizdarm 5. Deutscher Allergiekongress Hannover 2010, Allergo J 2010; 19: V61 S34



Definition Zöliakie

Chronische immun-medierte Dünndarm-Enteropathie, ausgelöst durch Exposition gegenüber Getreideprodukte (Gluten) in der Nahrung bei genetisch prädisponierten Individuen*

***97% der Zöliakiepatienten sind HLA DQ 2 (95%) und/oder HLA DQ8 positiv**

HLA DQ2 homozygote Träger 5-fach höheres Risiko als heterozygote Träger

Sensitivität HLA DQ2 und DQ8	97% (94.6-99.8%)
Spezifität HLA DQ2 und DQ8	54% (12-68%)

Lokalisation auf kurzen Arm Chromosom 6

400.000 - 800.000 Patienten Deutschland

Prävalenz: 1/220 prospektiv, 1/74 retrospektiv (1%), Westliche Welt (1-2%)

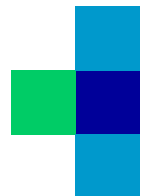
Ludvigsson JF et al Gut 2013 The Oslo Definitions for CD.

Felber J et al. Ergebnisse S2k-Konsensuskonferenz DGVS und DZG zu Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität
Z Gastroenterol 2014; 52: 711-743



Pathophysiologische Entwicklungsschritte bei Zöliakie

- Primäre Barrierestörung? Gluten bewirkt Zonulin-Sekretion aus Darmepithelien
- Zonulin lockert Tight Junctions, → vermehrter Eintritt von Proteinen/Gluten
- HLA DQ2 oder HLA DQ8 positiv
- → Einwanderung von Lymphozyten nach intraepithelial und bis an Zottenspitzen
- Transglutaminase deamidiert Proteine und Peptide, d.h. modifiziert Gliadin
- Antigen-präsentierende Zellen präsentieren modifizierten Gliadinpeptide den T-Zellen
- **Immun-medierte Enteropathie (= Enterozytenschädigung):**
 - Humorale Immunantwort gegen Transglutaminase, Endomysium, Gliadin, deamidiertes Gliadin
 - Zelluläre Immunantwort
 - Chemokine, Zytokine, Aktivierung Killerzellen, CD8-Zellen



Antigen & Trigger der Zöliakie = Gluten im Getreide

Begriffs- & Antigenbestimmung (Z)

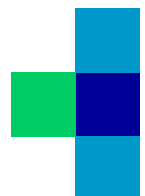
Weizen = Wasser- bzw. Salz-lösliche Proteine (Albumine, Globuline) & Wasser- oder Salz-unlösliche Proteine (Glutene*)

Gluten = Klebereiweiß = Sammelbegriff für Stoffgemisch aus Proteinen

Prolamin	50 : 50	Glutelin	80% aller im Getreide enthaltenen Proteine
Löslich in 70%igem Ethanol		Löslich im Alkalischem	
• Weizen: Gliadin* • Roggen: Secalin • Gerste: Hordein • Hafer: Avenin		• Weizen: Glutenin • Roggen: Sekalinin • Gerste: Hordenin • Hafer: Avenalin	
Aminosäuren Prolin + Glutamin			

Weizenallergene (NMA) Unlösliche Glutene = monomere Gliadine (α -, β -, γ -, ω -Gliadin) oder polymere Gliadine (=HMW- oder LMW-Glutenin)

Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. J Parenteral and Enteral Nutrition 2012; 36(S1): 68S-75S



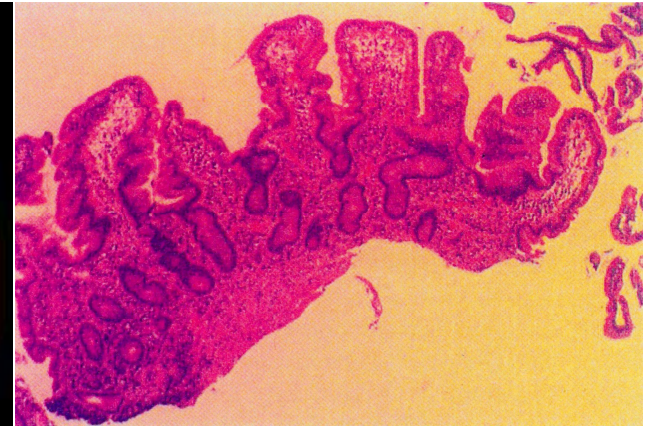
Unterschiedliche Zöliakieformen

Zöliakie	Symptome	Serologie	Histologie	Marsh
klassische	ja – gastrointestinale Malabsorption	positiv	positiv	$\geq 2-3$ a-c
mono- oder oligosymptomatische	diskret (z.B. Eisenmangel, Kleinwuchs, ...)	positiv	positiv	1- 2
asymptomatische oder silente	nein	Positiv HLA DQ2/8	positiv	≥ 1
atypische	uncharakteristisch (extraintestinale Symptome)	positiv	positiv	1- 3 a
latente	a- bis oligosymptomatisch unter glutenfreier Diät; früher Zöliakie	neg. oder pos. HLA DQ2/8	uncharakterist. bis negativ	... (früher 1- 3 a ?)
potenzielle	aktuell nein (Entwicklung möglich)	Positiv HLA DQ2/8	negativ	0
transiente	Kleinkindalter Zöliakie	positiv	positiv	>1
	Remission unter Diät später, trotz Gluten kein Rezidiv !	negativ	negativ	0
therapierefraktäre	Ja Typ 1: normale Population IEL Typ 2: aberrante/prä maligne IEL → Enteropathie ass. T-Zell-Lymphom	positiv	positiv	>1

Zöliakie - Symptome

■ typische Symptome:

- Durchfall
- Gewichtsverlust
- Leibblähungen
- Obstipation
- Schwäche
- Gedeihstörungen

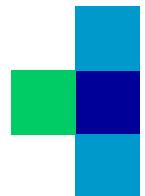


**Histologische Graduierung
nach Marsh 0 – IV**
Marsh Gastroenterology 1992

■ atypische Symptome:

- Eisenmangel (+/- Anämie)
- Blässe, Meteorismus, Bauchschmerzen
- Wesensveränderungen, Depression
- Zahnschmelzdefekte, Hyposplenismus
- Alopezie, Ataxie, Myopathie
- Osteoporose, Epilepsie, Neuropathie
- Fehlgeburten, verzögerte Pubertät oder Wachstum

Unspezifische Symptome DD Gastrointestinal vermittelte Allergie & andere Erkrankungen (z.B. Reizdarm)



Asymptomatische Patienten mit erhöhtem Zöliakierisiko

Bei folgenden Situationen/Erkrankungen sollte gezielt auf eine Zöliakie untersucht werden, da die Häufigkeit deutlich über dem Risiko der Allgemeinbevölkerung liegt

Erkrankung bzw. Kondition	Häufigkeit Zöliakie
• Verwandte 1. Grades von an Zöliakie Erkrankten	10-20%
• Diabetes mellitus Typ 1	3-12%
• Selektiver IgA-Mangel	5-8%
• Dermatitis herpetiformis Duhring	5%
• Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	$\leq 7\%$
• Autoimmune Erkrankungen der Leber & Gallenwege	10-13%
• Down-Syndrom (Trisomie 21)	5-12%
• Ullrich-Turner-Syndrom	2-5%
• Williams-Beuren-Syndrom (Deletion Chr 7, idiopath. Hyperkalzämie)	$\leq 9\%$
• Vitiligo, polyglanduläres Autoimmunsyndrom	Assoziationen



Moderne Zöliakie - Serologie

1. – 3. Zöliakie-spezifische Antikörper	Serum IgA- Antikörper	Serum IgG Antikörper
	1. Gewebs- Transglutaminase 2 (anti-TG2 IgA)	1. Gewebs- Transglutaminase 2 (anti-TG2 IgG)
	2. Anti-Endomysium (EMA IgA)	2. Anti-Endomysium (EMA IgG)
	3. Anti-Gliadin deamidiert (anti-DGP IgA)	3. Anti-Gliadin deamidiert (anti-DGP IgG)
4. Unspezifische Antikörper	4. Anti-Gliadin konventionell (AGA)	4. Anti-Gliadin konventionell (AGA)
Zöliakie (klassisch, oligo- und/oder monosymptomatisch)	95-100%	90-97%
Silente Zöliakie	90%	90%
Latente Zöliakie	Grenzwertig - Negativ	30-60%
Nahrungsmittelallergie Reizdarm	(Grenzwertig) – Negativ (Grenzwertig) – Negativ	Teilweise nachweisbar 15-40% Teilweise nachweisbar 30-36%
Normalbevölkerung	Negativ	25-30%

Getreideunverträglichkeit - Differentialdiagnosen

1. Immunologisch vermittelte Mechanismen

- A) Zöliakie** – Prolamine (Gliadinpeptide) – Transglutaminase-IgA Ak
- systemischer Nachweis (**seropositiv**)
 - lokaler intestinaler Nachweis (**seronegativ**)

- B) Nahrungsmittelallergie** gegenüber Weizen oder andere Getreidesorten
- systemischer Nachweis (**seropositiv**)
 - lokaler intestinaler Nachweis (**seronegativ**)

Typ I – z.B. Weizenmehl, Weizenpollen, Gluten, Gliadine (α -, β -, γ - oder ω -5 Gliadin, auch WDEIA)

- z.B. andere Allergene (dd Glutenersatz, z.B. Lupinenmehl, Mais)

Typ IV – z.B. Weizenmehl, Weizenpollen, andere Allergene

Sonderfall - Kontaminationsallergie bei Getreiden (Weizen) durch

- Beimengungen wie Milben, Schimmelpilze etc.)



Getreideunverträglichkeit - Differentialdiagnosen

1. Immunologisch vermittelte Mechanismen

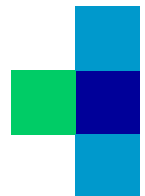
C) Weitere differentialdiagnostische Immunmechanismen

Sonderfall - Kontaminationsallergie bei Getreiden (Weizen)

- **Allergierelevante Milben** – Vorratsmilben (verschluckt)
 - *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Bloma tropicalis*, *Chortoglyphus arcuatus*, *Glycophagus domesticus*
 - Vorkommen (Kontamination) in Protein, Weizenkeimen, Hefe, Mehlen, Pilze!
- **Allergierelevante Schimmelpilzantigene**



Hauteffloreszenzen bei Dermatitis herpetiformis Duhring
Häufige Verwechslung mit Erscheinungen bei Allergien



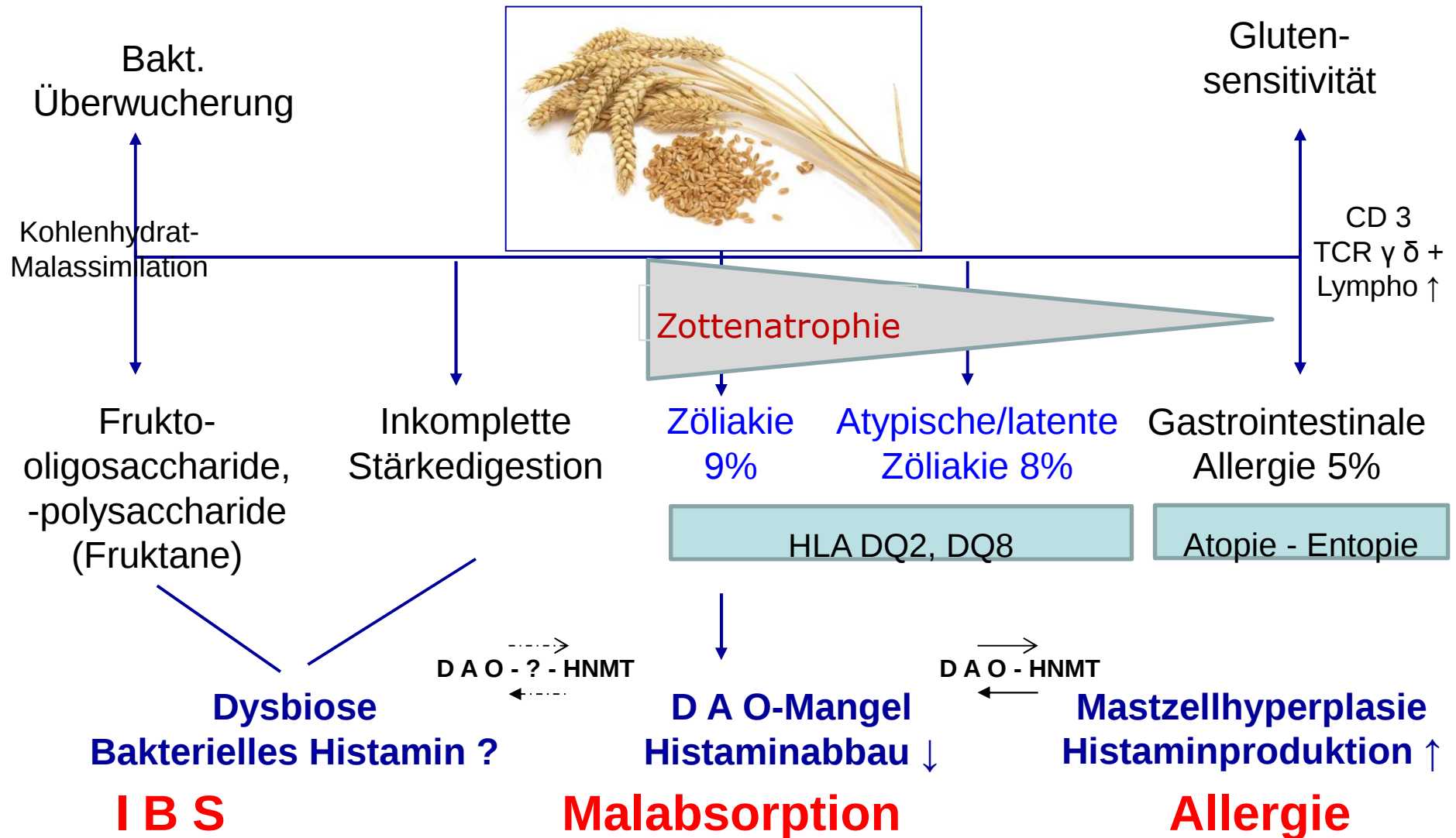
Getreideunverträglichkeit - Differentialdiagnosen

2. Nicht-immunologisch vermittelte Mechanismen

- A) Nicht-Zöliakie-Glutenintoleranz** – Keine Transglutaminase-IgA Ak
 - sog. Glutensensitivität *ohne* Zöliakie, *ohne* Nahrungsmittelallergie
 - z.B. Gluten-Ataxie, Myopathie, Reizdarm
- B) Fruktane-induzierte Abdominalsymptome**
 - Frukto-Oligosaccharide & Frukto-Polysaccharide (FODMAPs)
 - z.B. Reizdarm
- C) Weitere differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen**
 - Bakterielle Dünndarmüberwucherung
 - Kohlenhydrat-Malassimilation (Mono-, Dissaccharide)
 - Mikroskopische Enterocolitiden



Differentialdiagnostik der Getreideunverträglichkeit



Kaukinen K et al. Intolerance to cereals is not specific for celiac disease. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 942-946
 Hahn M, Raithel M, Konturek P et al. Moderne Diagnostik der Zöliakie und relevante Differentialdiagnosen bei Getreideunverträglichkeiten. Allergo Journal 2014; 23: 67-77

Antigen-spezifisch vermittelte immunologische Erkrankungen am Gastrointestinaltrakt (GIT)

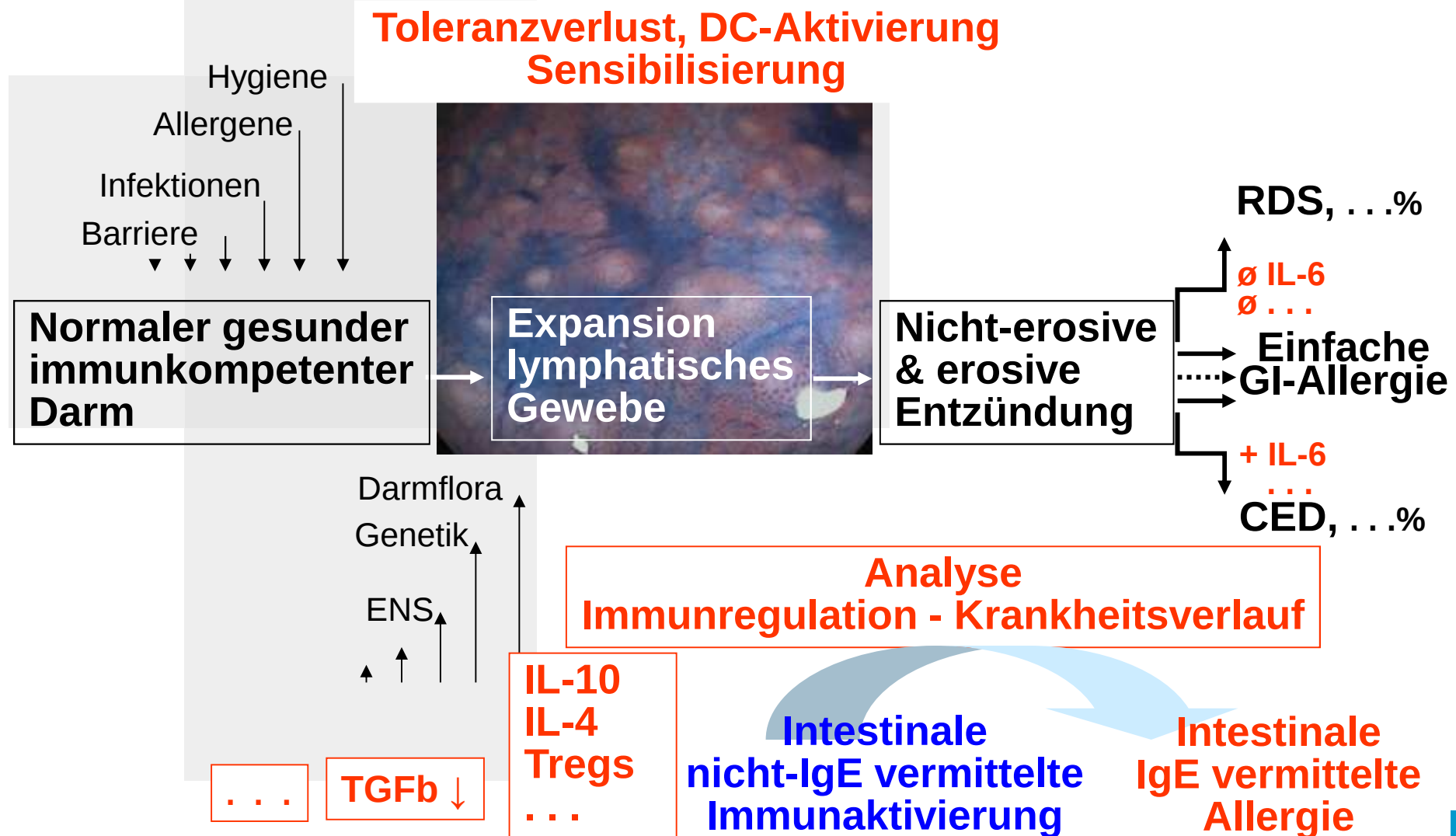
1) Zöliakie

2) Nahrungsmittelallergien (NMA) Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I–IV (GMA)^{1,2}

- IgE (Typ I)³
- Gemischt IgE & nicht-IgE (Typ I, Eos.)³
- Nicht-IgE (Typ II-IV, Eos.)³
- Zelluläre Allergie (Typ IV)^{3,4}

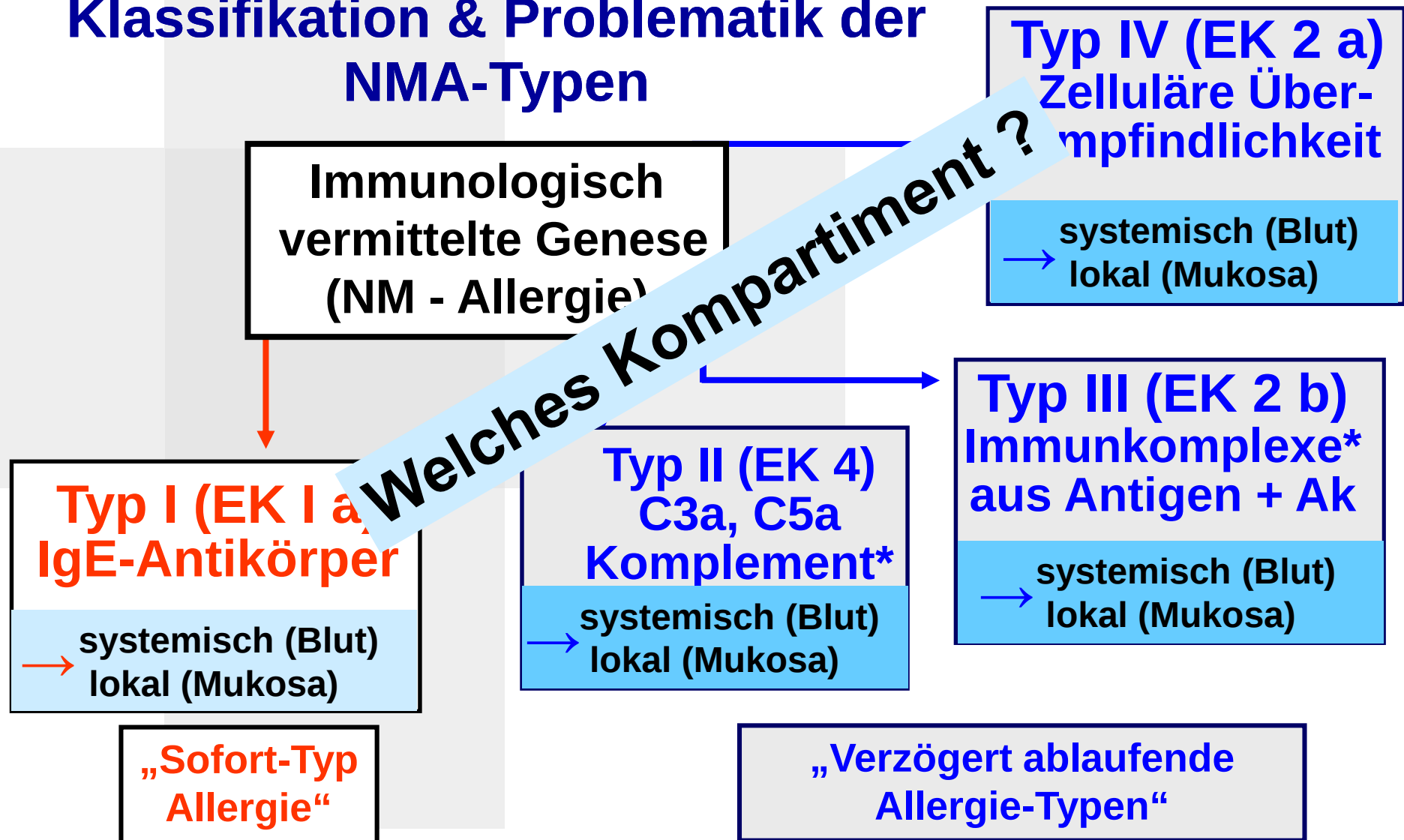
1) Raithel M. Allergische Enteropathie. In Hahn EG, Riemann JF (eds): Klinische Gastroenterologie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 1996 3. Auflage: 960 – 965 2) Herold G et al. (eds) Innere Medizin 2012 Nahrungsmittelallergie 460-462 3) Skypala I. Adverse food reactions – an emerging issue for adults. J Am Diet Assoc 2011 Dec;111(12):1877-91 4) Leonard SA et al. Clinical diagnosis and management of FPIES. Curr Opin Pediatr 2012; 24: 739-745

Entstehung von gastrointestinalen Allergien



Krauss E, Raithel M. Clinical significance of lymphoid hyperplasia of the lower gastrointestinal tract. Endoscopy 2010; 42: 334 – 337 Paajanen L et al. Increased IFN secretion from duodenal biopsy samples in delayed type cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 439 – 444

Klassifikation & Problematik der NMA-Typen



Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 5 – 11 ¹**Rondon** C et al. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1098 – 1102 * **Arnold** J. A young woman with petechiae. *Lancet* 1998; 352: 618

Klassifikation & Problematik der NMA-Typen

Patienten mit heterogenen klinische Reaktionen

IgE

Nicht - IgE

Unterschiedliche Sub-Populationen

Klassische Sofort Typ Allergien
1) systemisches IgE¹ (Atopie)
seropositiv

oder

2) Lokales² IgE (Entopie)

1 Worm M et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. Allergo J Int 2014; 23: 1-6

2 Rondon C et al.
J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1098 – 1102

3 Lin XP et al. Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE
J All Clin Immunol 2002; 10: 879-887

Verzögert ablaufende Allergien & DD mit Allergiephänomene

- 1) systemische Zytokinproduktion bzw. Immunphänomene**
oder
- 2) Lokale Zytokinproduktion bzw. Immunphänomene**

Motrich RD et al. Cow's milk stimulated lymphocyte proliferation and TNF secretion in hypersensitivity to cow's milk protein. Clin Immunol 2003; 109: 203-211

Arslan G. Digestion 2006; 73: 111-115
Eigenmann PhA. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 5 – 11

Osterballe M. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 686-692

Klassifikation & Problematik der NMA-Typen

NM-abhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (ANA)

- Erstbeschreibung 1979 bei Schalentieren
- Form der Anstrengungsinduzierten ANA
- Kombination NM + körperliche Anstrengung ($\pm$ NSAR) führen zu den verschiedenen Ausbreitungsstadien der ANA
- Anamnese, (Atopie – Nicht-Atopie), Hauttests, spezifisches IgE (Extrakte & rekombinante Allergen)
Provo nach klin. Abwägung der ANA-Schwere mit NM + spezifischer Anstrengungsprovo (ggf. Augmentationsfaktoren)
- Häufige Allergene & Trigger = Schalentieren, Weizen (ω 5-Gliadin), Milch, Pfirsiche, Sellerie, Käse, Nüsse, Erdbeeren, Tomaten bzw. Alkohol, NSAR
- 4-6h Abstand zur letzten NM-Aufnahme (dd α -Gal verzögerte ANA)

Brans R, Ott H, Merk HF. Weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie. *Hautarzt* 2009; 12: 956-959
Woo MY et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Case reports. *Can J Emergency Medicine* 2001; 3(4): 315-317
Kennedy JL et al. A-Gal and delayed anaphylaxis, angioedema and urticaria. *Pediatrics* 2013; 131: e1545



Klassifikation & Problematik der NMA-Typen

Klinische Ergebnisse bei Kuhmilchallergie

	Urtikaria (n = 17)	Ekzeme (n = 7)	GI-Symptome (n = 27)
Sofort (< 1 h)	41%	29%	37%
Intermediär (1-24 h)	59%	42%	41%
Verzögert (>24 h)	0%	29%	22%
Dosis	5ml	100ml	100ml
IgE (kU/L)	37.7 (15-94)	31.5 (3-307)	7.3 (3-16)
s-IgE positiv	53%	50%	20%
s-IgE negativ	47%	50%	80%

Jalonen T J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 737 – 742, n=51 Kinder

Kuhmilchprotein-Allergie: IgE- und/oder T-Zellvermittelte Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren Protein(en) bzw. Peptid(en) (z.B. oft Kasein (α_{s1} , α_{s2} , β , κ) oder Molkenproteine (z.B. β -Lactoglobulin, α -Lactalbumin))

Manifestationsebenen bei Nahrungsmittelallergien

L ä n g s - Ausdehnung →

Immunologische Kompartimente

Mund - Rachen -

Ösophagus - Magen -

Dünndarm -

Dickdarm - Mastdarm

Entopie

Ebene 1

Schleimhaut
Mund - Darm

- Intestinal
36 Varianten

Tiefen-
ausdehnung

Ebene 2

Blutsystem

- Vaskulär
4 Varianten

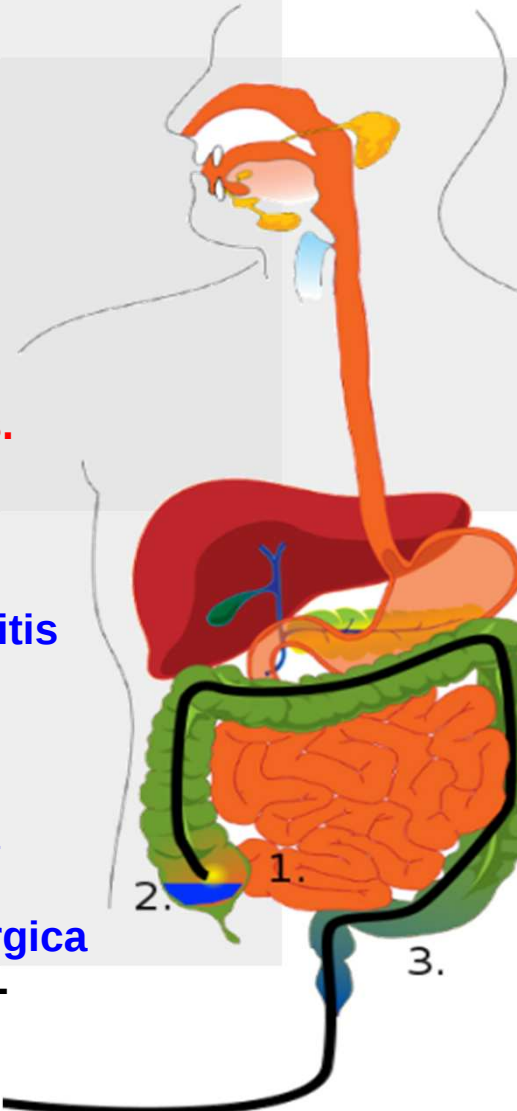
Atopie

Ebene 3

Periphere Organe:
Auge, Haut, Lunge, ...

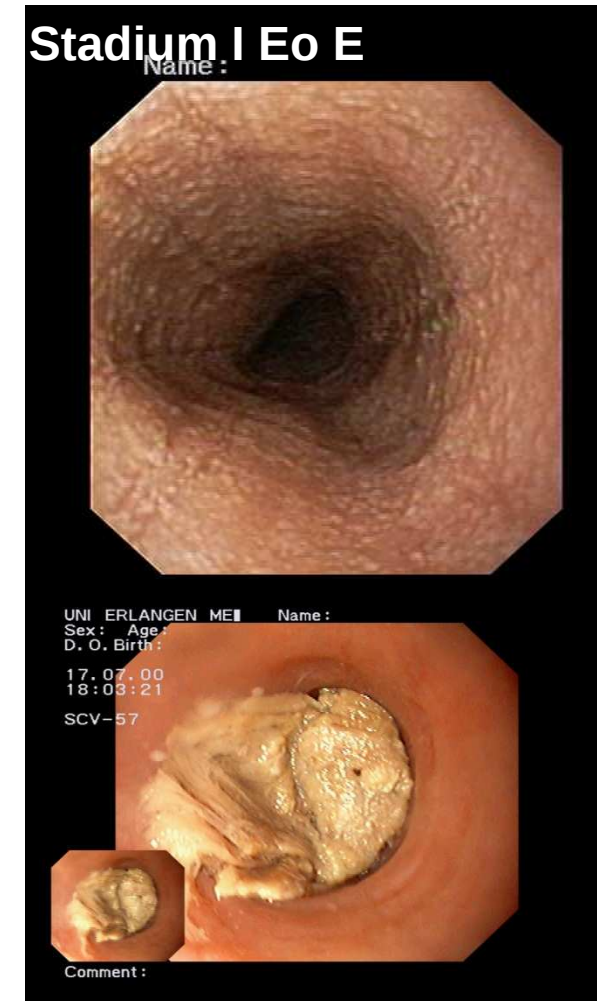
- Extraintestinal
pro Organ 4 Varianten

Reaktionstypen, Organotropie am GIT und wichtige Allergene bei NMA

Organabschnitt		Typ	Allergene (A)
OAS		Typ I, IgE (syst. > lokal)	Allergene (A) Pflanzliche, hitze-labile (PR-10) P-kreuzreaktive A z.B. Birke, Soja, Nüsse ... (Bet v1, Gly m4, Ara h8 ...) Lipid-Transfer-Proteine (LTP)
Allergische & eos. Ösophagitis		Gemischt IgE (syst./lokal) & nicht-IgE (EGID)	P-kreuzreaktive A (PR-10), Inhalativa, stabile Grund-NM z.B. Milch, Ei, Weizen... (Bos d4,5,8; Gal d1,6;
Allergische Gastritis & - Ulkusleiden		Typ I (lokal), Gemischt-IgE & nicht-IgE, Typ IV zellulär	Stabile Grund-NM Resistente Speicherproteine z.B. Milch, Fleisch, Soja ... (Gly m5/6, α-Gal, Tri a19 ...
Enteritis allergica			
Enterocolitis allergica NM-induz. Entero- colitissyndrom		Nicht-IgE, Typ IV	Stabile Grund-NM, Speicher- proteine, Sojaprotein, Weizen Muttermilch
Allergische Proktitis		IgE (lokal) nicht-IgE	

Eosinophile Ösophagitis (Eo E)

- Entzündung der Ösophagusschleimhaut
 - Antigen-getriggerte, chronische, immunvermittelte (Th2) Erkrankung
 - 1977 „Dysphagie ohne GERD“
 - Symptome, PPI-refraktär
- > 20 Eos/Gesichtsfeld & oft Immunzellinfiltrat (MZ, CD3+ T-, CD20+ B-Zellen)
- Assoziiert mit
 - Epithel- & Fibroblastenproliferation
 - Allergischen & atopischen Erkrankungen
 - Anderen Eos-Manifestationen am GIT
- Prävalenz steigend (4–14facher Anstieg), vergleichbar mit anderen atopischen Erkrankungen, Barret-Ös, Adipositas



Landres RT et al. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74: 1298 – 1301 Vicario M et al. Local B cells and IgE production in the esophageal mucosa in eos. esophagitis. *GUT* 2010; 59: 12-20

Klinische Aufgaben & Vorgehen bei Eo E

Verdacht auf Eo Ö
Symptome ösophagealer Dysfunktion

Endoskopie & Histologie

Andere
Diagnose

G E R D

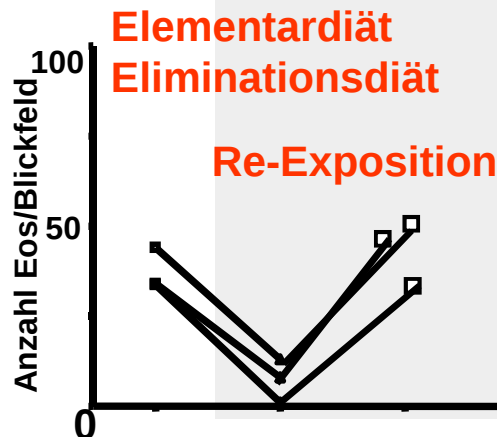
Eo Ö

Interdisziplin.
Abklärung

- Allergologie
- Ernährung
- Orale Lavage
- Provokation

Pharmakolog.
Therapie

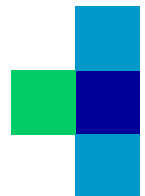
- Inhalative Steroide
- Orales visköses BUD
- System. Steroide
- Singulair
- Biologika (anti-IgE)



Antiallergische
Therapie
Hyposensibilisierung

Gezielte oder
empirische
Eliminationsdiät

Kelly Gastroenterology 1995
Kagalwalla JPGN 2011
Gonsalves Gastroenterology 2012



IgE-Diagnostik bei Eo Ö

Fibrostenotisches Stadium III Eo Ö

Aktivierte Eosinophile & spezifisches IgE im Blut, Mundhöhle, Speiseröhre



3 Mo nach Therapie



Six food elimination diet
S F E D



Multimodale Therapie
Ernährungstherapie – Steroide - Dilatation

Spezifisches IgE

■ Wo nachweisen ?

Blut – (Mundhöhle oder Magen)

■ Welche Allergene ?

Inhalative Allergene

Pollen, - kreuzreaktive LM

Hausstaub

Stabile Lebensmittel

Milch

17%

Ei

11%

Weizen

9.6%

Soja

7.8%

Baumnuss, Erdnuss, Nüsse

7.5%

Schalentiere & Fische

-

Schwein, Rind

Mais

7.8%

Roggen, Gerste

-

Geflügel

-

Kartoffel, Reis

4.3%

...

Symptomatik und häufigste Allergene bei NMA im Erwachsenenalter

Symptome

...
Anaphylaxie, Aphten
Augentränen
Blutdruckabfall
Bauchschmerz
Blähungen
Durchfall, Colitis
GI-Blutung
Nasenschwellung
Halsschwellung
Luftnot, Synkope
Gelenkschmerzen
Herzrhythmus-
störungen
Kopfschmerzen
Migräne, Müdigkeit
...

S/DBPCFC



Niggemann B, et al. Standardisierung von oralen
Provokationen bei NMA. *Allergologie* 2006; 29(9): 370 – 380

Häufige Allergene

...
Cerealien (H/R/W)
Soja
Pollen-assoziierte
Lebensmittel
(Nüsse, Obst etc.)
Sellerie & Gewürze

Ei
Fleisch
Fisch
Milch

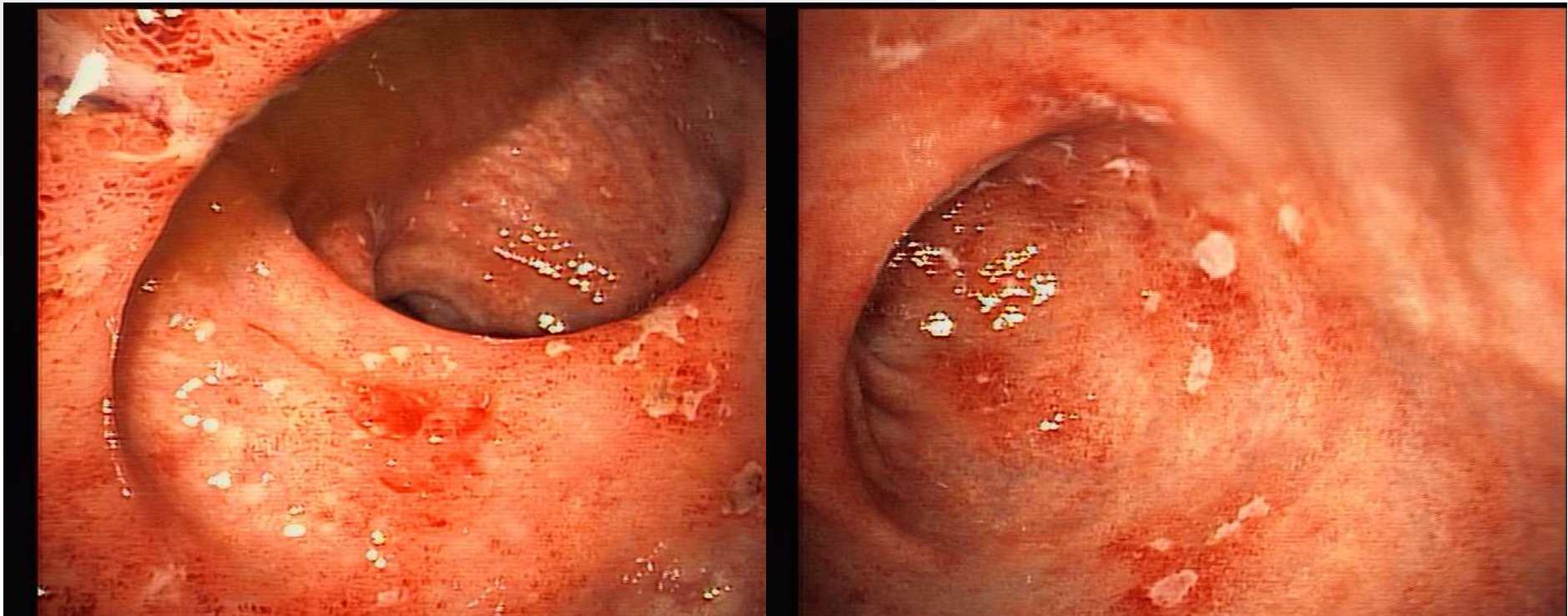
Guar, Lupinenmehl
Johannisbrotkern-
mehl
...

S/DBPCFC

Endoskopische Befunde aus dem Colon nach oraler Provokation (EK 2 a)

Allergische Spätreaktion (> 12h - 72h):

GM-CSF, Chemotaxine ECF, NCF, TNFalpha, Tryptase, E C P, Zytokine



**24 Stunden nach positiver Provokation mit Nußmischung:
Kreislaufschwäche, Fieber, blutige Durchfälle, Bauchschmerzen**

Diagnostik

Identifizierung der Nahrungsmittelallergie

1) Liegt tatsächlich eine NMA vor ?
Allergie als Erkrankung ?

2) NMA/Gastrointestinal vermittelte Allergie
IgE-seropositiv/IgE-seronegativ

nicht-IgE-seropositiv/nicht-IgE-seronegativ

3) Allergene und Effektorzellen



Überblick zur Diagnostik von Nahrungsmittelallergien & Gastrointestinal vermittelten Allergien

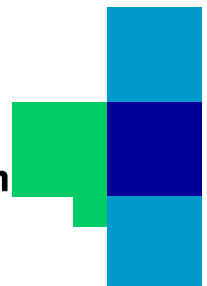
1. Anamnese, Ernährungstagebuch
2. Körperliche Untersuchung
3. Immunologische Diagnostik & Allergietests
4. Endoskopie & Histologie – Intestinale IgE-Sensibilisierung
Ausschluss/Nachweis anderer Grunderkrankungen
5. Provokation (offen, einfach-, doppelt-blind)
Karenz & Exposition mit reproduzierbarer Klinik
6. Spezielle Diagnostikmaßnahmen
(BAT, KM-Punktion, Lufu, . . .)



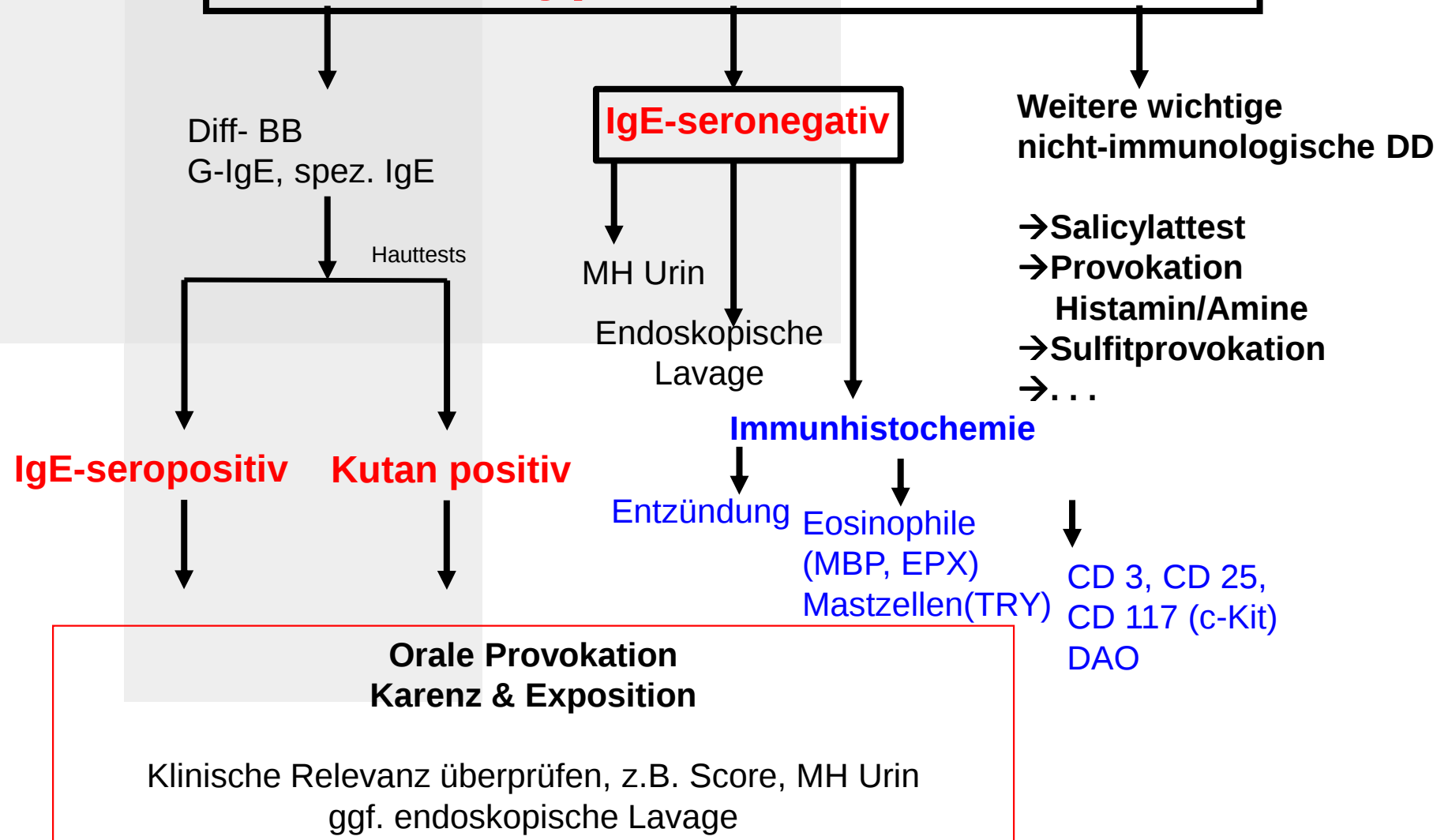
Rationelle Diagnostik der Nahrungsmittelallergien



Vorgehen in Praxis – Koordination der Diagnostik



Allergische oder nicht-allergische Hypersensitivität



IgE-seropositive NMA

Gastrointestinal vermittelte Allergien I – IV°

- Häufigkeiten nicht genau definiert, abhängig von
 - Patientenkollektiv, Alter, Grunderkrankung, Untersucher
 - Präzision der Diagnostik
- Identifizierung einer serologischen und/oder assoziierten kutanen (fakultativ) Allergen-Sensibilisierung
- Bestimmung Antigen-spezifisches IgE im Serum
Extrakt-basierte Allergenmischlösungen
 - Radio-Allergo-Sorbenttest (RAST, *historisch*)
 - ImmunoCap FEIA, spezifische IgE-Tests (ELISA)

Komponenten-basierte bzw. molekulare Allergiediagnostik

- ImmunoCap ISAC (miniaturisierter Biochip)



IgE-seropositive NMA

Gastrointestinal vermittelte Allergien I – IV°

- **Allergenauswahl**

je nach Anamnese

E-Tagebuch

**unterschiedlich je
Grunderkrankung !**

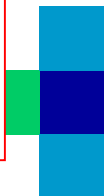
Hauttestbefunden

Kreuzreaktionen

...

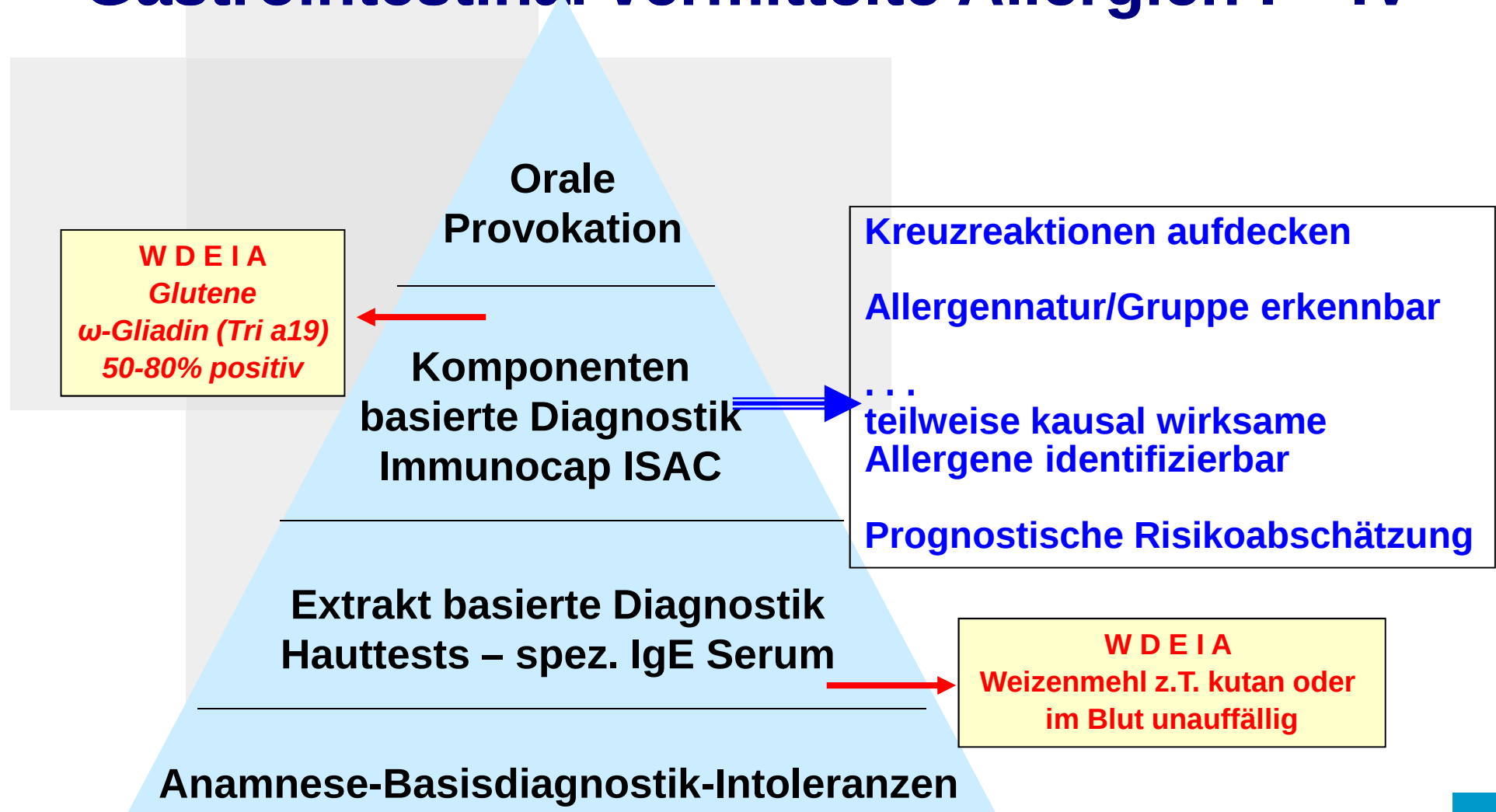
Code	Allergenname
low	Gesamt IgE (niedriger Messbereich)
f245	Hühnerei gesamt
f78	Kasein
f76	Lactalbumin
f335	Lupinenmehl
f5	Roggenmehl
f4	Weizenmehl
f27	Rindfleisch
f26	Schweinefleisch
fx1	Nussmischung
f353	Sojakomponente rGlym4

Beispiel Gastroenterologie/Innere Medizin
Serologische Primärdiagnostik aus Blut
bei Erwachsenen mit chronischer Diarrhoe
- ohne exakte anamn. Angaben -



Diagnostik bei IgE-seropositiven NMA

Gastrointestinal vermittelte Allergien I – IV°

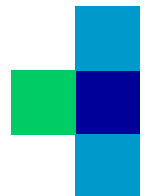
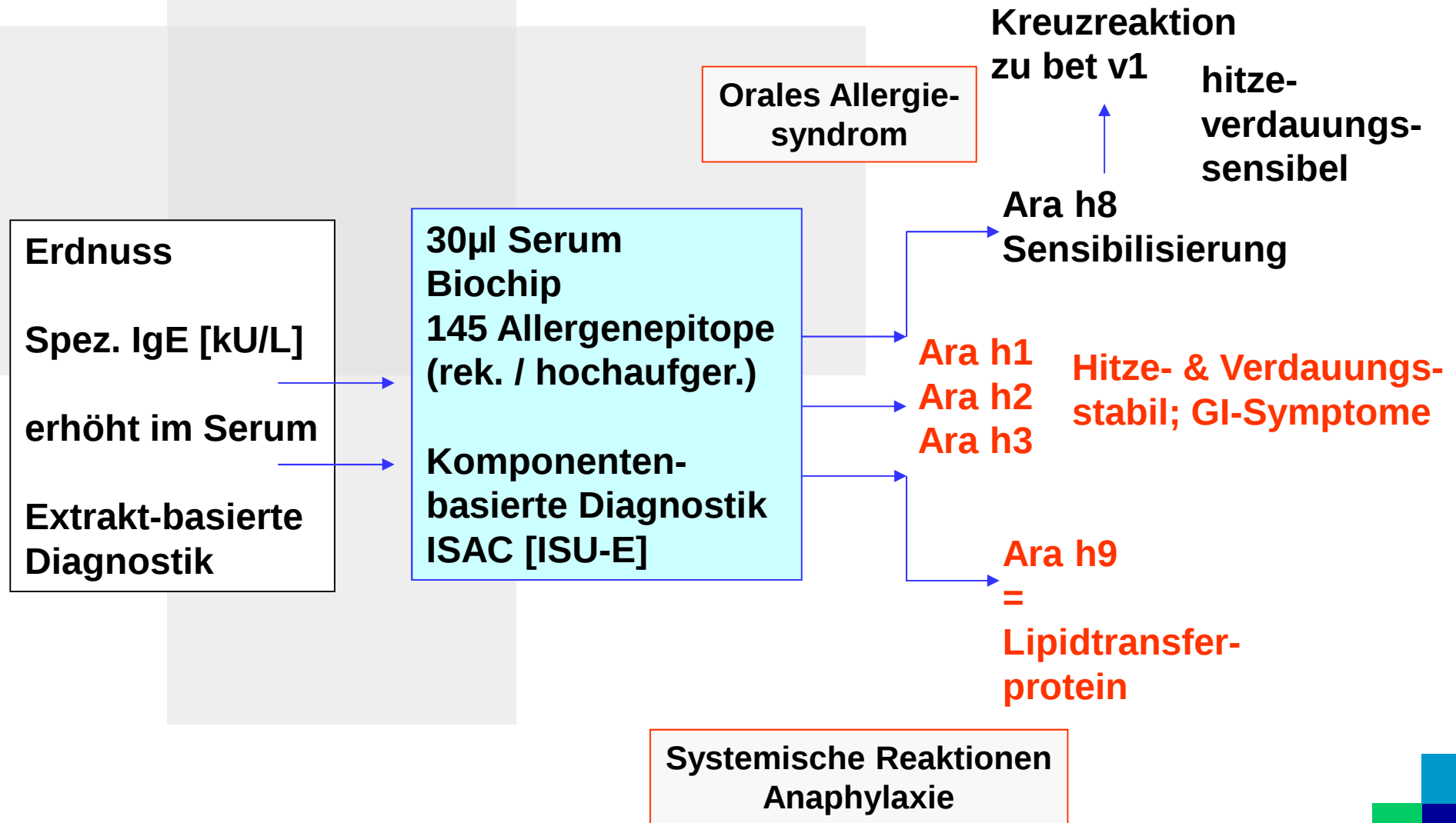


Weizen-abhängige anstrengungs-induzierte Anaphylaxie = WDEIA

Brans R, Ott H, Merk HF. Weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie. Hautarzt 2009; 12: 956-959



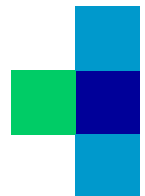
Molekular definierte Allergiediagnostik bei IgE-vermittelten Allergien



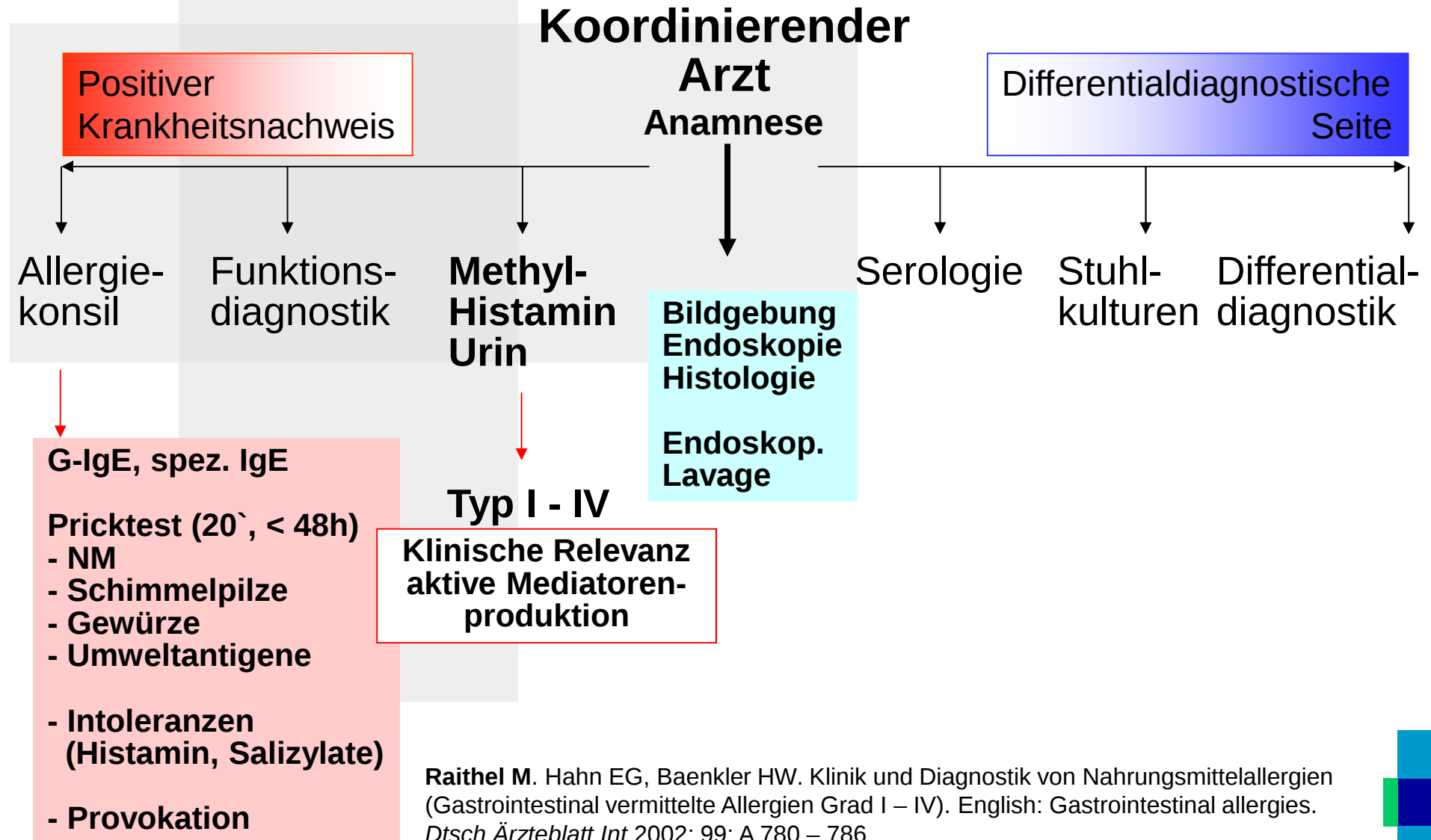
IgE-seronegative Nahrungsmittelallergien

Gastrointestinal vermittelte Allergien

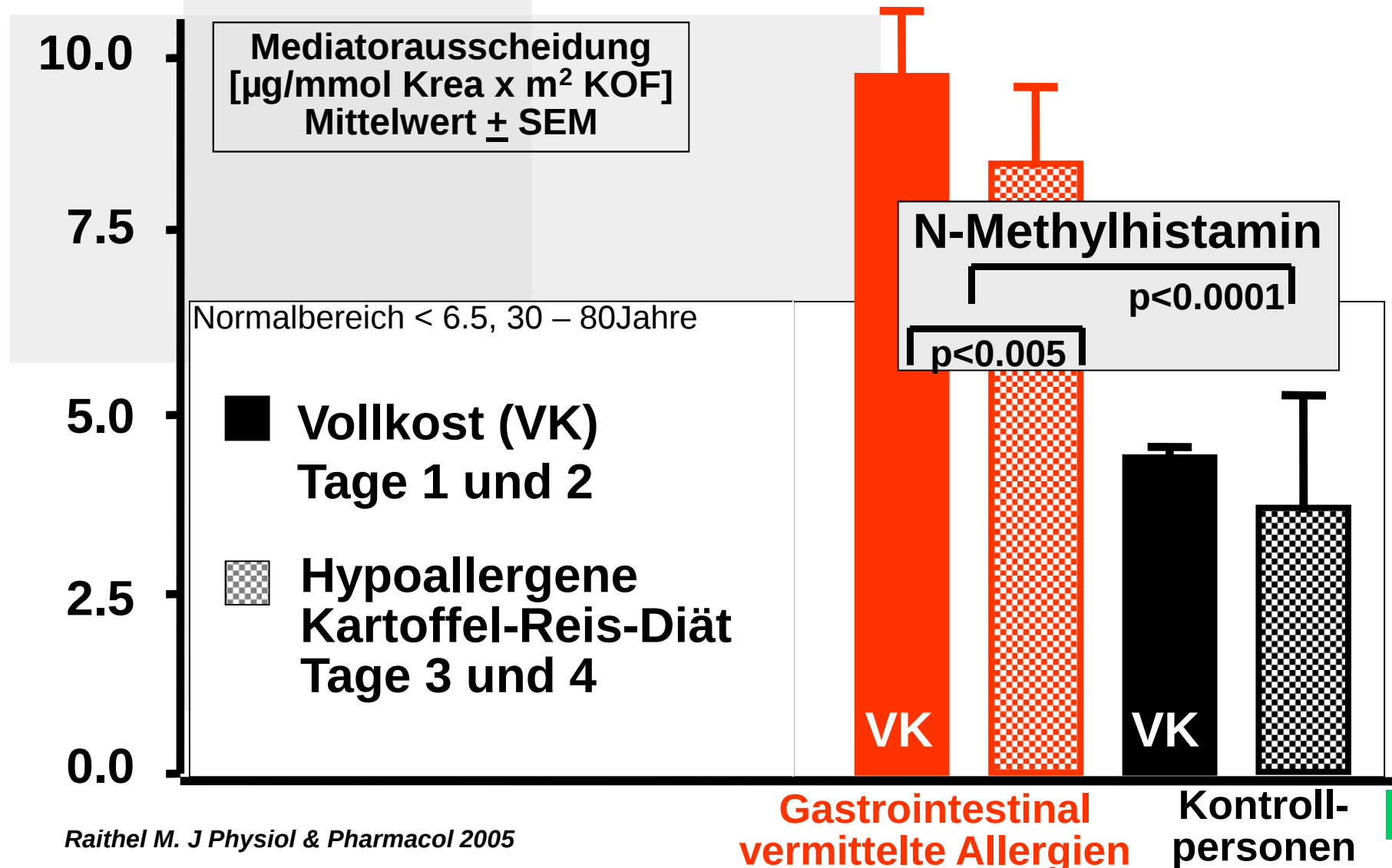
- **Lokale IgE vermittelte Allergie (Typ I)**
- **Nicht-IgE vermittelte Allergie (Typ II-IV)**
 - **systemisch**
 - **lokale**
- **Andere Differentialdiagnosen**
 - **nicht-allergische Hypersensitivität**
 - **Erkrankungen**



Vorgehen in Praxis bei V.a. gastrointestinale Nahrungsmittelallergie

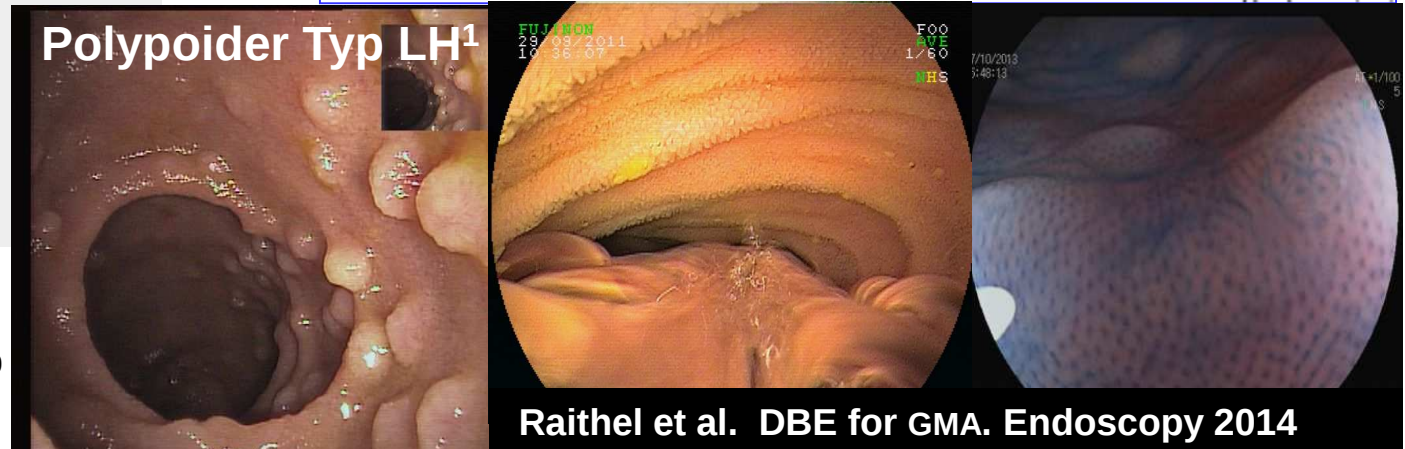
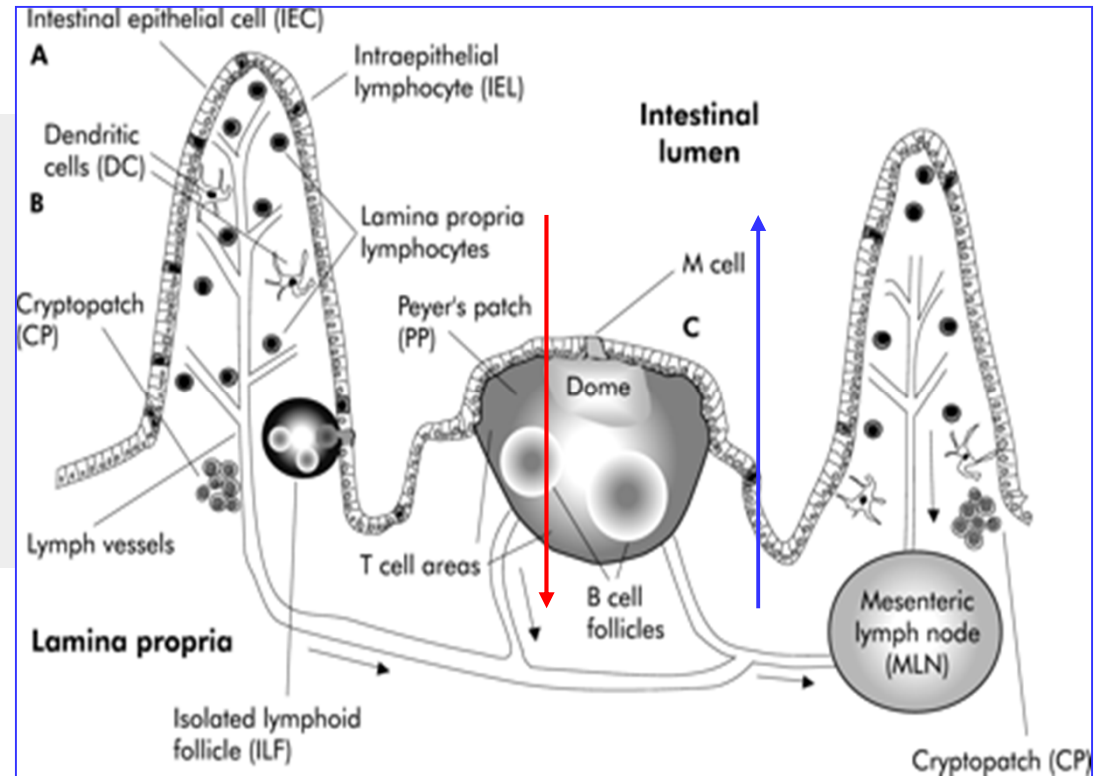


N - Methylhistamin im 12h-Urin als Screening - parameter für Nahrungsmittelallergien (EK 2 b)



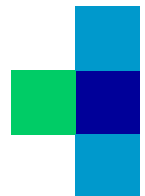
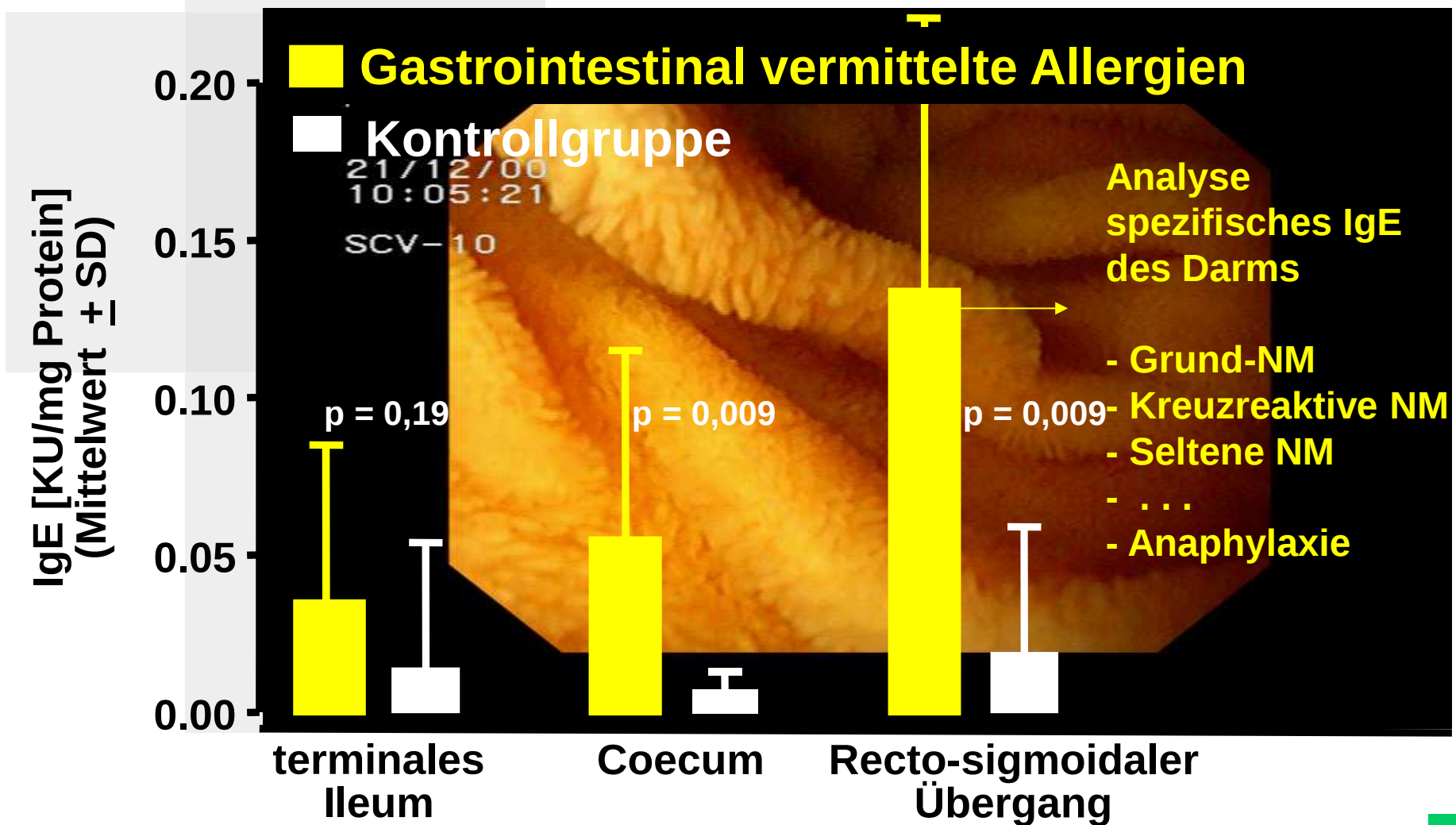
Rolle der Endoskopie für Immunologie

- Identifikation Allergie- & Entzündung
Ausschluß/Nachweis Grunderkrankungen (GvHD, Lymph.)
- Lokalisation lymphfollik.
Gewebe (Ileum – Coekum – Rectum)¹
- Biopsien (Kultur, Mibi, Viro
Gen-Expression, Immunhisto,
Mukosaoxygenation)
- Luminale Immundiagnostik
(Lavage: IgE, Zytokine)²
- Lokale Provokations-
testung
(segmentale
Allergenprovokation)

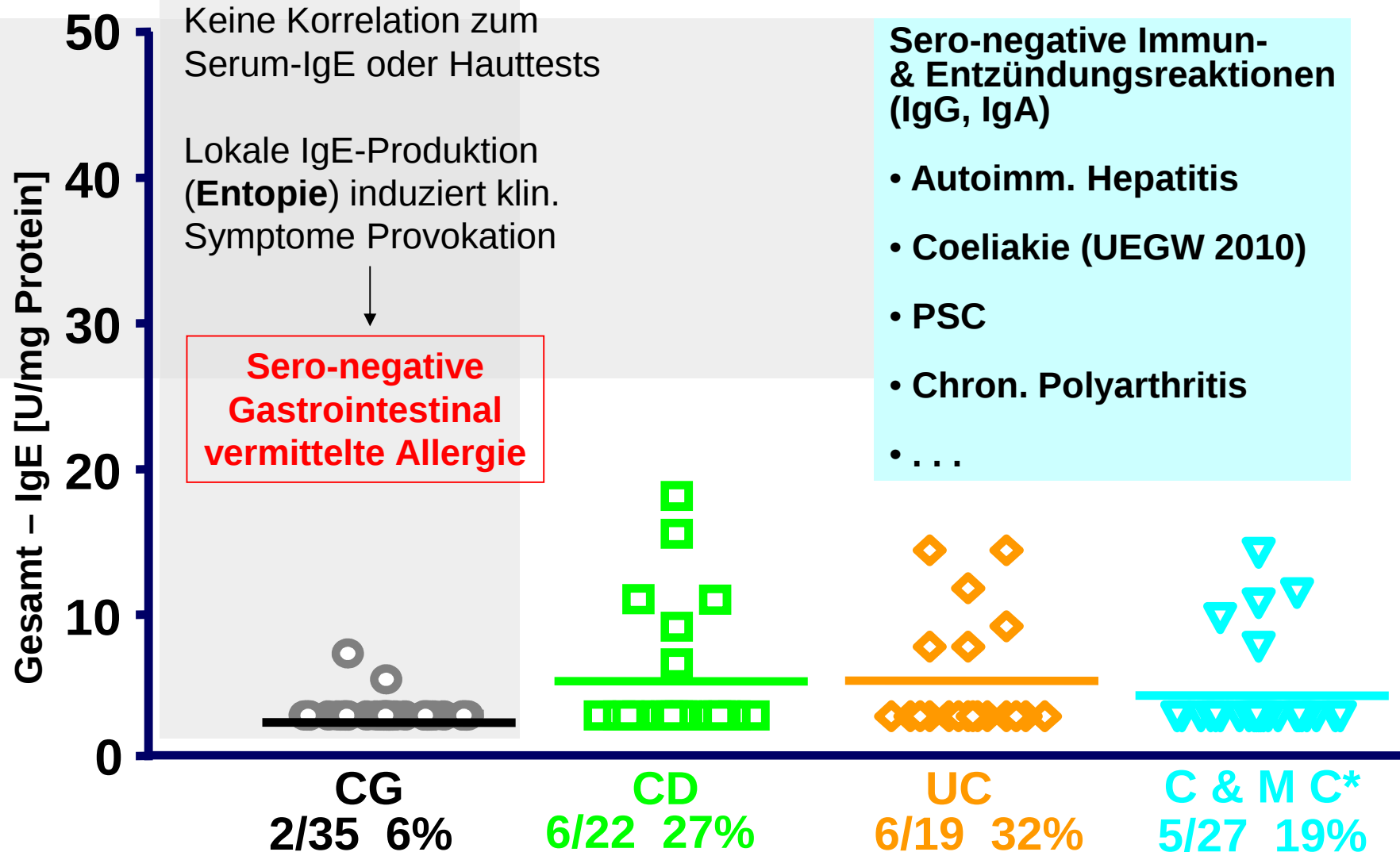


1 Krauss E, Raithel M. Endoscopy 2010
2 Schwab D, Raithel M. Am J
Gastroenterol 2003; 98: 1525 - 1534

Bestimmung von intestinalelem IgE mittels segmentaler endoskopischer Lavage



Intestinales Immunglobulin E am unteren GIT bei chron. entzündlichen Darmerkrankungen



* Weidenhiller M, Hahn EG, Raithel M. Microscopic colitis triggered by food allergy. Gut 2005

Moderne NMA-Diagnostik in Zukunft

