Stein / Raithel / Kist (Hrsg.)

Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel

Ursachen – Diagnostik – Therapie – Prävention

WVG
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Stein / Raithel / Kist

Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel

Stein / Raithel / Kist

Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel

Herausgegeben von
Prof. Dr. Dr. Jürgen Stein, Frankfurt
Prof. Dr. Martin Raithel, Erlangen
Prof. Dr. Manfred Kist, Freiburg

Unter Mitarbeit von
M. Bach, J. Brackmann, R. Brodt, M. Friedemann,
T. Gaschott, G. Just-Nübling, D. Mebs,
V. Mersch-Sundermann, H. Raab, H.F. Rabenau,
Ch. Schieferstein-Knauer, B. Schulze,
S. Ulrich, A. Wächtershäuser, F. Wolter

Mit 122 Abbildungen und 79 Tabellen

WVG
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschriften der Herausgeber

Prof. Dr. Dr. Jürgen Stein
St.-Elisabethen-Krankenhaus der
Katharina-Kasper-Kliniken
Ginnheimer Str. 3
60487 Frankfurt a. M.

Prof. Dr. Martin Raithel
Medizinische Klink I
Universität Erlangen-Nürnberg
Ulmenweg 18
91054 Erlangen

Prof. Dr. Manfred Kist
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Klinikum der Universität Freiburg
Hermann-Herder-Str. 11
79104 Freiburg

Bildnachweis
Botanik-Bildarchiv Laux: Abb. 2.4.1, 2.4.3 , 2.4.4, 2.4.6, 2.4.7, 2.4.9, 2.4.10, 2.4.11, 2.4.13, 2.4.14, 2.4.16, 2.4.18, 2.4.20, 2.4.21, 2.4.23, 2.4.26

Die in diesem Werk aufgeführten Angaben zu Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autoren und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor eine Medikation in eigener Verantwortung anhand der Fachinformation oder anderer Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar

ISBN 978-3-8047-2565-2

Ein Markenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt. Patentrechtliche Einschränkungen sind zu beachten.
Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Printed in Germany
Satz: primustype R. Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: Stürtz GmbH, Würzburg
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

In memoriam Dr. h. c. Hans Kröner
1909–2006

Einem der großen Förderer der Ernährungsmedizin

Vorwort der Herausgeber

Seit der Antike spielen natürlich vorkommende Toxine wie Algen-, Fisch- und Pilzgifte, bakteriell kontaminierte Lebensmittel sowie Rückstände eine wichtige Rolle als Ursache von lebensmittelbedingten Erkrankungen. So waren Bleivergiftungen (»Saturnismus«) bereits im Altertum bekannt. Zur Zeit der Römer wurde metallisches Blei in großem Maßstab für Wasserleitungen, Gefäße und andere Geräte und Gegenstände genutzt. In der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts ereigneten sich Massenvergiftungen durch Cadmium (»Itai-Itai-Disease«) oder Arsen (»Black-Foot-Disease«).

Während Cholera, Typhus und Ruhr heute als »Seuchen der 2. und 3. Welt« gelten, führen in den Wohlstandsländern Durchfallerreger wie Noro- und Rotaviren, Campylobacter, Salmonellen und enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) die Liste der lebensmittelbedingten Erkrankungen an.

Erkrankungen als Folge unerwünschter Lebensmittelwirkungen können auf allen Ebenen der Nahrungsmittelkette bzw. Lebensmittelverarbeitung ausgelöst werden: als Folge natürlicher Inhaltsstoffe, unbeabsichtigt durch Umweltrückstände aus Luft, Boden und Wasser oder durch – beabsichtigte – Zusätze im Rahmen der Herstellung und/oder Verarbeitung von Nahrungsmitteln.

Geänderter Lebensstil sowie wirtschaftliche Interessen der Lebensmittelhersteller führten in den westlichen Industrienationen seit Mitte des 20. Jahrhunderts zur Zunahme bekannter bzw. neuer Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel. So werden in den westlichen Industrienationen nicht zuletzt aufgrund eines ständig wachsenden ökonomischen Drucks auf die Lebensmittelhersteller bis zu 90 % der angebotenen Nahrungsmittel behandelt und/oder verarbeitet.

Massentierhaltung von Nutztieren, weltweite Distribution von Lebensmitteln und ein zunehmender Reiseverkehr begünstigen großräumige Krankheitsausbrüche und die internationale Verbreitung auch seltener Erreger. Prionenerkrankungen wie BSE gelten als ein Musterbeispiel einer durch industrielle Weiter-(Fehl-)Entwicklung verursachten Zoonose, die über die Nahrungskette den Menschen bedroht. Skandale wie dioxinverseuchte Futtermittel oder der weiterhin illegale Einsatz medikamentöser leistungsteigender Substanzen in der Tiermast (z. B. Medroxyprogesteronacetat) zeigen das Ausmaß der kriminellen Phantasie in diesem Bereich.

Autoren und Herausgeber haben versucht, alle Aspekte nahrungs- und/oder genussmittelbedingter Erkrankungen systematisch und – wo immer möglich – evidenzbasiert darzustellen. Die einzelnen Kapitel wurden von den Herausgebern kritisch und stets in Absprache mit den Autoren redigiert, mit dem Ziel, Überschneidungen zwischen den einzelnen Kapiteln zu vermeiden; entsprechende Querverweise wurden – wo nötig – eingefügt.

Wir danken allen Kollegen, dass sie auf die Wünsche der Herausgeber so bereitwillig und konstruktiv eingegangen sind und mit wiederholten Überarbeitungen zur Aktualität des Buches beigetragen haben. Bei Frau Gabi Lüdemann bedanken wir uns für die Überarbeitung der Manuskripte und bei Frau Silvia Rädlein für das gewissenhafte Lektorat.

Weiterhin gilt unser Dank dem Verlag – hier insbesondere Herrn Dr. Tim Kersebohm – für eine reibungslose und konstruktive Zusammenarbeit.

Frankfurt, Erlangen und Freiburg, im Sommer 2011

Jürgen Stein
Martin Raithel
Manfred Kist

Inhaltsverzeichnis

Vorwort ... VII
Abkürzungsverzeichnis ... XV

Einführung ... 1

Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Versuch einer Systematik ... 1

1 Unverträglichkeiten, Intoleranzen und Allergien ... 8

1.1 Allergien ... 8
1.1.1 Immunpathogenese ... 9
1.1.2 Klassifikation ... 10
1.1.3 Allgemeine Grundsätze der Allergiediagnostik ... 10
1.1.4 Stufendiagnostik bei Nahrungsmittelallergien (NMA) ... 12
1.1.5 Therapie ... 17
1.2 Zöliakie ... 19
1.2.1 Historie ... 21
1.2.2 Epidemiologie ... 22
1.2.3 Pathogenese ... 22
1.2.4 Klinik ... 23
1.2.5 Diagnostik ... 28
1.2.6 Therapie ... 31
1.2.7 Prävention der Zöliakie ... 35
1.3 Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome ... 37
1.3.1 H_2-Atemtests ... 41
1.3.2 Lactosemalabsorption ... 41
1.3.3 Fructosemalabsorption ... 46
1.3.4 Saccharose-Isomaltose-Intoleranz ... 54
1.3.5 Trehaloseintoleranz ... 55
1.3.6 Glucose-Galactose-Malabsorption ... 55
1.3.7 Fermentierbare Kohlenhydrate ... 55
1.3.8 Kohlenhydratmalabsorption als Ursache des Reizdarmsyndroms? ... 56
1.4 Biogene Amine und Histaminintoleranz ... 65
1.4.1 Biogene Amine ... 65
1.4.2 Histaminintoleranz ... 66
1.5 Unverträglichkeit von Salicylaten, nichtsteroidalen Antiphlogistika und anderen Substanzen ... 75
1.5.1 Unverträglichkeit von Salicylaten und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID-Intoleranz) ... 75
1.5.2 Sulfitintoleranz ... 80
1.5.3 Alkoholintoleranz ... 81

2 Intoxikationen und Gesundheitsgefährdung durch natürliche Inhaltsstoffe, Zusätze, Verunreinigungen und Rückstände 82

2.1 Gesundheitsschädliche Stoffe in natürlichen Genussmitteln 82
2.1.1 Methylxanthine 82
2.1.2 Nicotin 92
2.1.3 Ethanol 93
2.1.4 Methanol 106
2.1.5 Glycol 107
2.1.6 Fuselöle 108
2.1.7 Unerwünschte Inhaltsstoffe von Bier 108
2.1.8 Unerwünschte Inhaltsstoffe von Wein 109
2.1.9 Inhaltsstoffe von Spirituosen 110
2.1.10 Absinth 110
2.1.11 Alcopops 113
2.1.12 Khat 115
2.1.13 Mescalin 118
2.1.14 Engelstrompete 119
2.1.15 Maté, Paraguaytee 121
2.1.16 Coca und Cocain 123
2.1.17 Cola-Nuss 125
2.1.18 Ecstasy 126
2.2 Gesundheitsschädliche Wirkungen von Pflanzeninhaltsstoffen 135
2.2.1 Vergiftungen durch Hülsenfrüchte 135
2.2.2 Muskatnuss 143
2.2.3 Vergiftungen durch Alkaloide in Nahrungspflanzen 144
2.2.4 Vergiftungen durch Schwarze Holunderbeere 147
2.2.5 Oxalsäure 147
2.2.6 Saponin-Vergiftung 149
2.2.7 Cumarin-Vergiftung 150
2.2.8 Vergiftungen durch Baumwollsamenöl 152
2.3 Vergiftungen durch den Verzehr von Meerestieren 154
2.3.1 Muschelvergiftungen 154
2.3.2 Fischvergiftungen 158
2.3.3 Vergiftungen durch Krebstiere 162
2.3.4 Vergiftungen durch Schnecken 162
2.3.5 Vergiftungen durch Schildkrötenfleisch 162
2.4 Intoxikationen durch Pilze 164
2.4.1 Phalloides-Syndrom 169
2.4.2 Orellanus-Syndrom 172
2.4.3 Gyromitra-Syndrom 173
2.4.4 Muscarin-Syndrom 174
2.4.5 Pantherina-Syndrom 175
2.4.6 Psilocybin-Syndrom 176

2.4.7 Clitocybe nebularis (Nebelkappe) ... 177
2.4.8 Tricholoma-equestre-Syndrom (Rhabdomyolyse) ... 178
2.4.9 Morchella-Syndrom ... 178
2.4.10 Acromelalga-Syndrom ... 179
2.4.11 Coprinus-Syndrom (Antabus-Syndrom) ... 179
2.4.12 Gastrointestinales Pilzsyndrom ... 180
2.4.13 Allergien und Unverträglichkeiten ... 182
2.5 Herstellungsbedingte Toxine (Food-borne Toxins) ... 184
2.5.1 Acrylamid und Glycidamid ... 185
2.5.2 Furan ... 189
2.5.3 Ethylcarbamat ... 191
2.5.4 3-Monochlor-1,2-propandiol (3-MCPD) ... 192
2.5.5 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) ... 195
2.5.6 Heterozyklische aromatische Amine ... 198
2.5.7 Nitrosamine ... 200
2.5.8 Trans-Fettsäuren ... 202
2.5.9 Acrolein ... 206
2.6 Gesundheitsschädliche Wirkungen durch Lebensmittelzusatzstoffe ... 211
2.6.1 Allergieauslösendes Potenzial von Lebensmittelzusatzstoffen ... 215
2.6.2 Maligne Erkrankungen durch Lebensmittelzusatzstoffe? ... 218
2.6.3 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ... 222
2.6.4 Morbus Alzheimer ... 222
2.6.5 China-Restaurant-Syndrom – Glutamatunverträglichkeit ... 223
2.6.6 Phenylketonurie ... 226
2.6.7 Zuckeraustauschstoffe und Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen ... 226
2.7 Gesundheitsschädliche Wirkungen durch Verunreinigungen und Rückstände in Lebensmitteln ... 231
2.7.1 Rückstände ... 232
2.7.2 Kontaminanten ... 240

3 Erregerbedingte Lebensmittelintoxikationen und -infektionen ... 254

3.1 Durch Bakterien verursachte Erkrankungen ... 254
3.1.1 Erkrankungen durch Bakterientoxine ... 254
3.1.2 Salmonellosen ... 262
3.1.3 Brucellose ... 270
3.1.4 Listeriose ... 277
3.1.5 Yersiniose ... 281
3.1.6 Erkrankungen durch Cronobacter spp. (früher: Enterobacter sakazakii) ... 288
3.1.7 Campylobacter-Enteritis ... 300
3.1.8 Shigellen-Enteritis ... 308
3.1.9 Escherichia-coli-Infektionen ... 312
3.1.10 Arcobacter-Enteritis ... 318
3.1.11 Aeromonaden-Enteritis ... 321

3.1.12 Enteritis durch Plesiomonas shigelloides ... 323
3.1.13 Erkrankungen durch Vibrionen ... 325
3.2 Parasitäre Erkrankungen durch Protozoen ... 333
3.2.1 Amöbiasis ... 334
3.2.2 Dientamöbiasis ... 340
3.2.3 Giardiasis ... 341
3.2.4 Balantidiasis ... 346
3.2.5 Blastocystis-hominis-Infektion ... 347
3.2.6 Kokzidiosen ... 348
3.2.7 Mikrosporidiosen ... 358
3.3 Parasitäre Erkrankungen durch Helminthen ... 360
3.3.1 Erkrankungen durch Nematoden ... 360
3.3.2 Erkrankungen durch Trematoden ... 373
3.3.3 Erkrankungen durch Cestoden ... 379
3.4 Durch Viren verursachte Erkrankungen ... 388
3.4.1 Erkrankungen durch Noro- (Norwalk-like-) und andere Caliciviren ... 388
3.4.2 Erkrankungen durch Rotaviren ... 394
3.4.3 Hepatitis A und E ... 398
3.4.4 Erkrankungen durch Astroviren u. a. ... 402
3.5 Durch Prionen verursachte Erkrankungen ... 407
3.5.1 Prionen – eine ungewöhnliche Form von Krankheitserregern ... 407
3.5.2 SEE-Erkrankungen im Tierreich ... 410
3.5.3 SSE-Erkrankungen beim Menschen ... 413
3.5.4 Diagnostische Möglichkeiten bei Verdacht auf CJK oder vCJK ... 417
3.5.5 Therapie der SEE ... 420
3.5.6 Übertragbarkeit humaner SSE-Erkrankungen ... 421
3.5.7 Hohe Stabilität von Prionen – ein besonderes Problem ... 427
3.6 Erkrankungen durch Mykotoxine ... 430
3.6.1 Aflatoxine ... 431
3.6.2 Citrinin ... 433
3.6.3 Ochratoxin ... 433
3.6.4 Mutterkornalkaloide (Syn.: Ergotalkaloide, Secalealkoide) ... 434
3.6.5 Trichothecene ... 435
3.6.6 Zearalenon ... 436
3.6.7 Fumonisine ... 436
3.6.8 Patulin ... 437

4 Tumorfördernde Wirkungen verschiedener Nahrungsmittel ... 439

4.1 Epidemiologische Untersuchungen ... 439
4.2 Karzinogenese ... 441
4.3 Einfluss verschiedener Nahrungsmittel auf die Karzinogenese ... 442
4.3.1 Cerealien ... 446
4.3.2 Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Nüsse, Samen, Kräuter, Gewürze ... 446

4.3.3 Fleisch und Fisch ... 444
4.3.4 Milch und Milchprodukte ... 444
4.3.5 Fette ... 445
4.3.6 Salz, Zucker, Süßstoffe ... 446
4.3.7 Alkohol ... 446
4.4 Einfluss von Ernährungsfaktoren auf spezielle Organtumoren ... 447
4.4.1 Karzinome der Mundhöhle und des Rachens ... 447
4.4.2 Ösophaguskarzinom ... 448
4.4.3 Magenkarzinom ... 448
4.4.4 Kolorektales Karzinom (KRK) ... 449
4.4.5 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) ... 450
4.4.6 Pankreaskarzinom ... 451
4.4.7 Bronchialkarzinom ... 451
4.4.8 Mammakarzinom ... 452
4.4.9 Endometriumkarzinom ... 452
4.4.10 Prostatakarzinom ... 452
4.5 Ernährungsverhalten und Primärprophylaxe ... 453
4.5.1 Grundsätzliche Aspekte des Lebensstils ... 453
4.5.2 Lebensmittel ... 455

5 Veränderungen von Arzneimittelwirkungen durch Nahrungs- und Genussmittel ... 460

5.1 Allgemeines ... 460
5.2 Beeinflussung der Pharmakokinetik ... 461
5.2.1 Resorption und Verteilung ... 461
5.2.2 Metabolisierung und Elimination ... 463
5.3 Beeinflussung der Pharmakodynamik ... 469

6 Anhang ... 473

Nationale Referenzzentren ... 473
Konsiliarlaboratorien ... 474

Autorenverzeichnis ... 477

Sachregister ... 481

Die Herausgeber ... 507

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
AA	Acetaldehyd
AAMA	*N*-acetyl-S-(2-carbamoylethyl)-*L*-cystein
AcAl	Acetaldehyd
ADH	Alkoholdehydrogenase
ADI	acceptable daily intake
AEZ	Alkoholentzugssyndrom
AFL	Alkoholische Fettleber
AGA	Antigliadin-Antikörper
AICR	American Institute for Cancer Research
Ail	attachment invasion locus
AK	Antikörper
ALDH	Acetaldehyddehydrogenase
ALE	Alkoholische Lebererkrankung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARA	Antiretikulin-Antikörper
Arf	ADP-Ribosylierungsfaktor
ASA	Acetylsalicylsäure
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
ASP	amnesic shellfish poisoning
ASS	Acetylsalicylsäure
AZT	Azidothymidin
BaP	Benz[a]pyren
BedGgstV	Bedarfsgegenständeverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
BHA	Butylhydroxyanisol
BHT	Butylhydroxytoluol
BMI	Body Mass Index
BOAA	beta-(*N*)-oxalylamino-*L*-alanin acid
BPA	Bisphenol A
Bq	Bequerel
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
bvl	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat
CCR	Chemokinrezeptor
cCT	Kraniale Computertomografie
CETP	Cholesterin-Ester-Transfer-Protein
CFU	colony forming unit
CGS	Thiosulfat-Citrat-Gallensalz-Saccharose-Agar
CIN	Cefsulodin/Irgasan/Novobiocin
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomografie
COX	Cyclooxigenase

CP	Chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Ciclosporin A
CT	(1) Computertomografie (2) Choleratoxin
CTMC	connective tissue mast cells (Bindegewebsmastzellen)
CU	Colitis ulcerosa
CWD	chronic wasting disease
d	Tag
DAEC	Diffus adhärierende *E. coli*
DAO	Diaminoxidase
DBDE	Decabromdiphenylether
DCP	Dichlorpropandiol
DEHP	Diethylhexylphthalat
DES	Diethylstilbestrol
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGPT	Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
DMAP	4-Dimethylaminophenol
DOB	2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin
DOM	4-Methyl-2,5-dimethoxy-α-methylphenylethylamin
DON	Deoxynivalenol
DRGs	diagnosis related groups
E	Einheiten
EAEC	Enteroaggregative *E. coli*
EC	Enzyme Commission
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
EEG	Elektroenzephalogramm/Elektroenzephalografie
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority)
EHEC	Enterohämorrhagische *E. coli*
EIEC	Enteroinvasive *E. coli*
ELISA	Enzym-Immuno-Assay (enzyme linked immunosorbent assay)
EMA	Endomysium-Antikörper
Eos	Eosinophile
EPEC	Enteropathogene *E. coli*
EPH	Epoxidphenolharze
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ERF	European Ramazzini Foundation
ESPGAN	European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ETEC	Enterotoxische *E. coli*
EU	Europäische Union
FAO	Food and Agricultural Organization (of the United Nations)
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FDA	Food and Drug Administration

FDZ	Follikuläre dendritische Zellen
FFI	Fatale Familiäre Insomnie
FG	Frischgewicht
FNB	Food and Nutrition Board
FODMAPs	fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols
FSA	Food Standards Agency
FSE	Feline Spongiforme Enzephalopathie
GA	Gliadin-Antikörper
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GIT	Gastrointestinaltrakt
GMP	Good Manufacturing Practice
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPDH	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSH	Reduziertes Glutathion
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
GST	Glutathion-S-Transferase
HA	Hepatitis A
HAA	Heterozyklische aromatische Amine
HAV	Hepatitis-A-Virus
HC	Hämorrhagische Kolitis
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCN	Blausäure
HDL	high density lipoprotein
HFCS	high fructose corn sirup (Isoglucose)
HNPCC	Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HWZ	Eliminationshalbwertszeit
i. c.	intrazerebral
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases
ICMSF	International Commission on Microbiological Specifications for Foods
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IE	Internationale Einheiten
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IF	Immunofluoreszenz
IFAT	Indirekter Fluoreszenzantiköpertest
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IHA	Indirekte Hämagglutination
IL	Interleukin
IMP	Inosinmonophosphat
INR	International Normalized Ratio
IQ	2-Amino-3-methylimidazol[4,5-b]chinolin
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives
kb	Kilobasen
KBE	Kolonie-bildende Einheiten

KBR	Komplementbindungsreaktion
kDa	Kilodalton
KfU	Kolonie formende Einheiten (colony forming units)
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektales Karzinom
LD	Letale Dosis
LDL	low density lipoprotein
LFGB	Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
LMBG	Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz
LMHV	Lebensmittel-Hygieneverordnung
LPL	Lamina-propria-Lymphozyten
LT	Leukotrien
MAO	Monoaminooxidase
MBDB	*N*-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamin
MC	Morbus Crohn
MCPD	Monochlorpropandiol
MDA	3,4-Methylendioxyamphetamin
MDE	3,4-Methylendioxy-*N*-ethylamphetamin
MDMA	3,4-Methylendioxy-*N*-methamphetamin
MeIQx	2-Amino-3,8-dimethytimidazo-[4,5-f]chinoxalin
MEOS	Mikrosomales Ethanol oxidierendes System
Met-Hb	Methämoglobin
MFS	Miller-Fisher-Syndrom
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MMC	mucosal mast cells (Mukosamastzellen)
MMDA	5-Methoxy-3,4-methylendioxyamphetamin
MPA	Meproxyprogesteronacetat
MPS	Mononukleär-phagozytäres System
MRL	maximum residue levels
MUFS	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
NAFLD	Nichtalkoholinduzierte Fettlebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NDEA	Nitrosoethylamin
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIV	Nivalenol
NLV	Norwalk-like Viren
NMA	Nahrungsmittelallergie
NMDA	*N*-Nitrosodimethylamin
NMU	Nahrungsmittelunverträglichkeit
NOAEL	no observed adverse effect level (Dosis ohne erkennbare schädigende Wirkung)
NOEL	no observed effect level (Dosis ohne erkennbare Wirkung)
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NSP	neurotoxic shellfish poisoning

NTP	National Toxicology Program
OBDE	Octabromdiphenylether
ODAP	beta-*N*-oxalyl-diamino-Propionsäure
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Cooperation and Development)
OGT	Orale Glucose-Toleranz
OIE	World Organisation for Animal Health
OTA	Ochratoxin A
p. i.	post infectionem
PAH/PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PAL	physical activity level
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PBDE	Polybromierte Diphenylether
PBL	Periphere Blutlymphozyten
PC	Polycarbonat
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PeBDE	Pentabromdiphenylether
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
PFOA	Perfluoroctansäure
PFOS	Perfluoroctansulfonsäure
PFV	Perfluorierte Verbindungen
P-gp	P-Glycoprotein-Transporter
PHB	Parahydroxybenzoesäure
PhIP	2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazol[4,5-b]pyridin
PI	Proteaseinhibitor
PKU	Phenylketonurie
PLTP	Phospholipid-Transfer-Protein
PMTDI	provisional maximum tolerable daily intake (vorläufige maximal tolerierbare tägliche Aufnahmemenge)
PNP	Polyneuropathie
POP	persistent organic pollutants (persistente organische Schadstoffe)
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
ppm	parts per million
PSN	Pulverförmige Säuglingsnahrung
PSP	paralytic shellfish poisoning
PSWC	periodic sharp and slow wave complexes
PTWI	provisional tolerable weekly intake (vorläufige tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge)
RA	(1) Rheumatoide Arthritis (2) Retikulinantikörper
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RDS	Reizdarmsydrom
RHmV	Rückstandshöchstmengenverordnung
RIA	Radioimmunoassay
RTD	ready to drink
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAF	sodium acetate formalin (Natriumacetat-Formaldehyd)

SCF	Scientific Committee on Food
SCFA	short fatty acids (kurzkettige Fettsäuren)
SCID	severe combined immunodefiency
Ser	Serin
SNP	single nucleotide polymorphism
SRM	Spezifische Risikomaterialien
SRS	slow reacting substances (of anaphylaxis)
SRSV	small round structured virus
SSE	Subakute Spongiforme Enzephalopathie
Sv	Sievert
TCR	T-Zell-Rezeptor
TDH	thermostable direct hemolysin
TDI	tolerable daily intake (tolerierbare tägliche Aufnahmemenge)
TFA	Trans-Fettsäuren
TGF	Transforming Growth Factor
Th	T-Helfer(-Zellen)
THC	Tetrahydrocannabinol
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TMA	(1) Trimethylamin
	(2) Trimethoxyamphetamin
TME	transmissible mink encephalopathy
TMP/SMZ	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
TNF	Tumornekrosefaktor
TPZ	Thromboplastinzeit
Treg	Regulatorische T-Zellen
TRH	TDH related hemolysin
TSE	Transmissible (übertragbare) Spongiforme Enzephalopathie
tTG	Gewebstransglutaminase
TWI	tolerable weekly intake (tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge)
UBA	Umweltbundesamt
UÖS	Unterer Ösopagussphinkter
USGS	US Geological Survey
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
VLDL	very low density lipoprotein
Vol%	Volumenprozent
WCRF	World Cancer Research Fund
WE	Wernicke-Enzephalopathie
WHO	World Health Organization
WHO-TEQ	WHO-Toxizitätsäquivalent
XTC	Ecstasy
Yop	Yersinia outer protein
ZNS	Zentralnervensystem
ZON	Zearalenon
ZPM	Zentrale pontine Myelinolyse
ZVD	Zentraler Venendruck
ZZulV	Zusatzstoff-Zulassungsverordnung

Einführung

Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Versuch einer Systematik

M. Raithel, M. Kist

Nahrungs- und Genussmittel können eine große Vielzahl von Krankheitsbildern und Beschwerden hervorrufen, die zu akuten oder chronischen Krankheitsmechanismen führen. Innerhalb des weiten Spektrums an Nahrungsmittelunverträglichkeiten (NMU) wird zunächst zwischen *funktionellen* und *strukturellen* Ursachen einer Unverträglichkeit von Lebensmitteln oder ihrer Begleit- und Zusatzstoffe unterschieden (○ Abb. E.1, ○ Abb. E.2).

Die **funktionell bedingte NMU** wird oft nur durch eine isolierte Funktionsstörung (z. B. Lactasemangel im Dünndarm) hervorgerufen und zeigt initial keine weiteren anatomisch-morphologischen Veränderungen am Gastrointestinaltrakt (GIT). Die **strukturell bedingte NMU** hat dagegen ihre Ursache in einer anatomisch-morphologisch belegbaren Veränderung des GIT, die sekundär zum Auftreten nahrungsmittelassoziierter Beschwerden führt (z. B. Dünndarmdivertikel – bakterielle Dünndarmüberwucherung – postprandialer Meteorismus und Diarrhö).

Das Auftreten einer *akuten* oder *chronischen* Reaktion lässt keinen unmittelbaren Rückschluss auf das Vorliegen einer Allergie, Intoleranz, Infektion, Vergiftung, Hyperalimentation etc. zu, sondern erfordert immer eine exakte Krankheitsanamnese und ggf. eine gezielte Diagnostik. Je nach Anamnese wird sich der Verdacht auf eine funktionelle oder strukturelle Ursache der NMU ergeben.

Unter den funktionell bedingten Ursachen für eine Unverträglichkeit von Lebensmitteln, Schimmelpilzen, Gewürzen und anderen Umweltantigenen wird entsprechend der Europäischen Akademie für Allergologie und Immunologie terminologisch zwischen *toxischen* und *nichttoxischen* Krankheitsmechanismen unterschieden (Ring 1984, Bruijinzeel-Koomen et al. 1995, Johannson et al. 2001) (○ Abb. E.1, ○ Abb. E.2).

Typischerweise *akut* auftretende **toxische Krankheitsbilder** sind z. B. Lebensmittelvergiftungen durch den Verzehr infizierter und/oder bakterielle Toxine enthaltender Lebensmittel (z. B. Staphylokokken-Enterotoxine, *Bacillus cereus*, *Clostridum perfringens* etc.). Hier steht die Aufnahme der im Lebensmittel durch den Krankheitserreger gebildeten Toxine und deren Wirkung im Vordergrund, nicht die bakterielle Kontamination (Keimzahl) oder die Infektion als solches. Da aber beide Mechanismen, unterschiedlich gewichtet

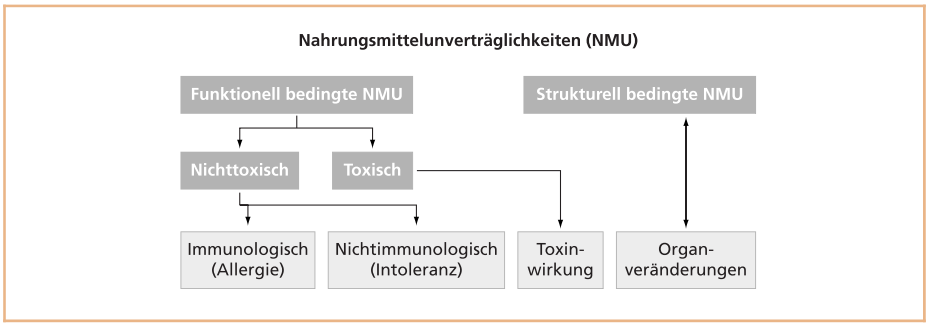

Abb. E.1 Spektrum der Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebens- und Genussmittel: Übersicht und Terminologie

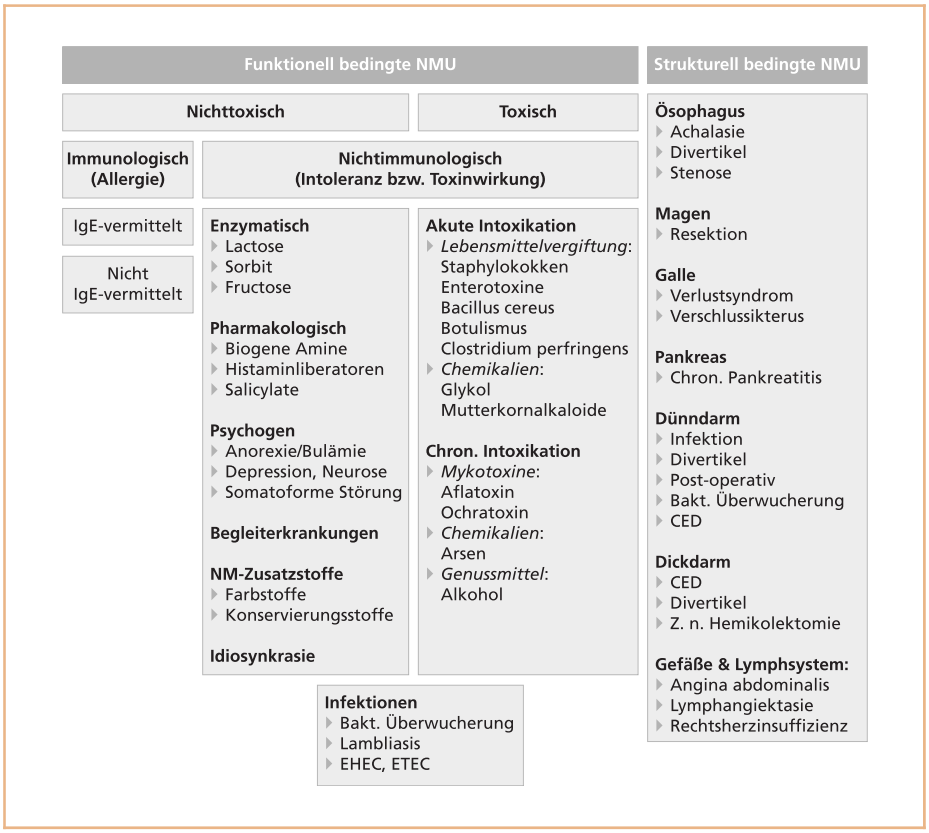

Abb. E.2 Beispiele (Auswahl) für wichtige funktionelle und strukturelle Ursachen bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten (NMU)

(Toxinwirkung stärker als Infektion/Immunreaktion), zum akuten Krankheitsgeschehen beitragen, können auch Übergänge zu infektiösen Formen der NMU vorkommen (Toxoinfektionen; Toxinnachweis). Akute toxische Krankheitsbilder werden auch durch Pilz- oder Pflanzenvergiftungen (z. B. Knollenblätterpilz, Fliegenpilz, Herbstzeitlose), die Ingestion bestimmter Chemikalien oder anderer biologischer Toxine in verunreinigten Speisen (Arecnuss, Mytilismus durch Muschelgifte, Glycol in Wein, Mykotoxine wie Mutterkornalkaloide etc.) hervorgerufen. Weitere chemische Substanzen (z. B. Arsen, Cadmium) und andere Arten von Mykotoxinen wie Aflatoxine (Nüsse, Pistazien) oder Ochratoxin (z. B. in Getreide; hepato- und nephrotoxisch) können chronische, auch mutagene Krankheitsmechanismen verursachen, die als *chronisch toxische* oder *neoplastische* Krankheitsmechanismen zusammengefasst werden.

Nichttoxische Lebensmittelreaktionen können ebenfalls akut oder chronisch verlaufen. Auch fließende Übergänge sind zu beobachten.

Akute nichttoxische Lebensmittelreaktionen sind beispielsweise allergische Sofortreaktionen nach Antigenaufnahme (Typ-I-Allergie, IgE-vermittelt), aber auch Infektionen mit toxin- (s. oben) oder nichttoxinbildenden Durchfallserregern (z. B. Salmonellen, Norwalk-Virus, Lamblien etc.). Bei Letzteren steht, im Gegensatz zur Toxinwirkung, die durch die Infektion induzierte Entzündung im Vordergrund (Erregernachweis). Intoleranzen und Pseudoallergien können auch akute Reaktionen verursachen, z. B. die Intoleranz gegenüber Salicylaten (Aspirin®, nichtsteroidale Antiphlogistika), organischen Säuren oder salicylsäurehaltigen Lebensmitteln (Kartoffeln, Curry, Pfeffer etc.). Bei häufiger Aufnahme können sich aus akuten, nichttoxischen Reaktion heraus auch chronische Krankheitsmechanismen entwickeln (Ring 1984, Raithel 2005), wenn sie vom Patienten und/oder Arzt nicht adäquat wahrgenommen werden (z. B. aufgrund milder, atypischer oder subklinischer Symptomatik).

Chronische nichttoxische Reaktionen auf Lebensmittel finden sich bei verzögert ablaufenden Nahrungsmittelallergien (NMA) (z. B. Typ-IV-Allergien, zellulär, nicht-IgE-vermittelt), bei Intoleranz gegenüber biogenen Aminen und als sekundäre NMU bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Fettunverträglichkeit bei Gallensteinträgern oder chronischer Pankreatitis, somatoforme und psychosomatische Störungen).

Innerhalb der nichttoxischen Lebensmittelreaktionen (Abb. E.1, Abb. E.2) wird je nach Genese zwischen immunologisch oder nichtimmunologisch vermittelten Krankheitsmechanismen unterschieden (Johannson et al. 2001). Die nur spezifisch durch das Immunsystem ausgelösten Krankheitsbilder gegenüber Lebensmitteln sind Hypersensitivitätserkrankungen (Allergien Typ I–IV), die sich als IgE- oder nicht-IgE-induzierte NMA oder als gastrointestinal vermittelte Allergieform manifestieren (Hill et al. 1993, Bruijinzeel-Koomen et al. 1995, Johannson et al. 2001, Raithel et al. 2005). Alle anderen Reaktionen auf Lebensmittel, die nicht spezifisch durch das Immunsystem vermittelt werden, gelten als NMU.

Bei **allergischen Reaktionen** auf Lebensmittel spielt pathogenetisch beim Erwachsenen in ca. der Hälfte der Fälle die klassische IgE-induzierte Sofort-Typ-Reaktion (Typ I) die entscheidende Rolle (z. B. Atopiker). Die anderen, nicht-IgE-induzierten Allergietypen Typ II–IV nach Coombs und Gell sind weniger bekannt, auch weniger erforscht, kommen aber bei Immunreaktionen auf Nahrungsmittel und speziell am GIT ebenso vor (Abb. E.3). Nach der IgE-vermittelten NMA findet man bei Lebensmittelallergikern am zweithäufigsten zellulär vermittelte Typ-IV-Allergien, wo antigenspezifische T-Zellen verstärkt bestimmte Zytokine (z. B. gamma-Interferon) als Reaktion auf ein Lebensmittelantigen

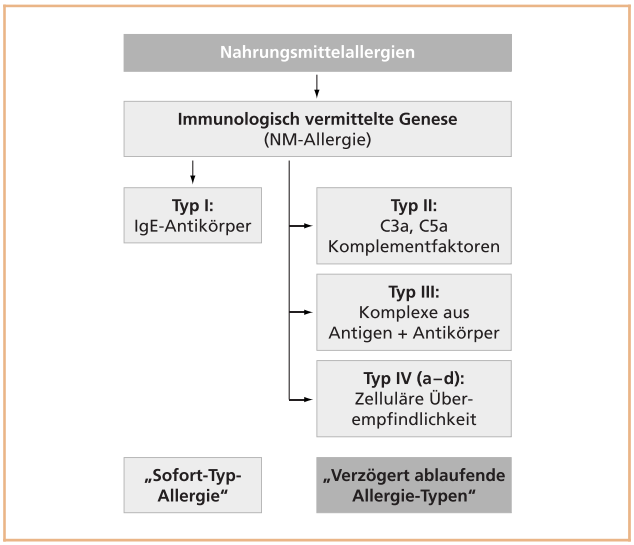

Abb. E.3 Immunologische Mechanismen bei Nahrungsmittelallergien (gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I–IV nach Coombs und Gell)

sezernieren. Danach folgen immunkomplexvermittelte Reaktionen (Typ-III-Allergie) oder auch seltene komplementvermittelte Typ-II-Allergien (Ring 1984, Schrander et al. 1992, Hill et al. 1993, Fukutomi et al. 1994, Arnold et al. 1998, Raithel et al. 2002, Paajanen et al. 2005, Iacono et al. 2007).

Die IgE- und nicht-IgE-induzierten Allergietypen I–IV müssen nicht immer systemisch im gesamten Organismus oder im Serum nachweisbar sein *(seropositiv),* denn für die Manifestation einer Erkrankung genügt auch schon der Ablauf eines oder mehrerer Allergiemechanismen lokal im betroffenen Gewebe oder Organabschnitt *(seronegativ)* (Abb. E.4). Der Begriff der »seronegativen Allergie vom Sofort-Typ I« (z. B. auf Apfel beim oralen Allergiesyndrom) oder die Bezeichnung »seronegative Sojaallergie« (z. B. bei chronischer Diarrhö) drückt die Existenz dieser lokalen Allergiemechanismen aus (Hill et al. 1993, Fukutomi et al. 1994, Raithel et al. 2002, Paajanen et al. 2005, Iacono et al. 2007). Die lokale (seronegative) Sensibilisierung kann bei beiden oben genannten Beispielen u. a. durch den gewebsspezifischen Nachweis von lokalem (oralem) IgE gegenüber Apfel in der Mundhöhle bzw. von lokalem (intestinalem) IgE gegenüber Soja im Dünndarm diagnostisch belegt werden (Hill et al. 1993, Arnold et al. 1998, Raithel et al. 2002). Personen mit seronegativen (lokal begrenzten) Allergiereaktionen weisen kein erhöhtes spezifisches oder Gesamt-IgE im Serum auf, sondern nur lokal gewebsständig, was die klinische Reaktion des jeweils betroffenen Organsystems auf diese Allergene erklärt (z. B. Apfel – Mundhöhle; Soja – Darm) (Arnold et al. 1998, Raithel et al. 2002).

Analog zu diesen lokalen IgE-Mechanismen bei der seronegativen Sofort-Typ-I-Allergie können sich auch bei den nicht-IgE-induzierten Allergietypen II-IV die oben genannten Allergiemechanismen lokal im Gewebe abspielen (z. B. seronegative Allergie Typ II–IV). Im jeweils betroffenen Gewebe können dann entsprechende allergenspezifische Mechanismen nachweisbar sein: z. B. allergenspezifisch induzierter Komplementverbrauch (seronegative Typ-II-Allergie), allergenspezifische Formation bzw. Ablagerung von Immunkomplexen (seronegative Typ-III-Allergie), allergenspezifische Proliferation bzw. Aktivierung gewebsständiger Lymphozyten (seronegative Typ-IV-Allergie) (Abb. E.4). Alle

Diagnostische Probleme der NMA-Typen

Typ-I-Allergie, IgE		
Systemisch	und/oder	**Lokal** ▸ Kutan ▸ Intestinal ▸ Pulmonal, etc.
Typ-II-Allergie, Komplement		
Systemisch	und/oder	**Lokal** ▸ Kutan ▸ Intestinal ▸ Pulmonal, etc.
Typ-III-Allergie, Immunkomplexe		
Systemisch	und/oder	**Lokal** ▸ Kutan ▸ Intestinal ▸ Pulmonal, etc.
Typ-IV-Allergie, zellulär – Zytokine		
Systemisch	und/oder	**Lokal** ▸ Kutan ▸ Intestinal ▸ Pulmonal, etc.

Abb. E.4 Systemische (seropositive) und lokale (seronegative) Manifestationsformen bei Nahrungsmittelallergien (gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I–IV)

seronegativ ablaufenden Allergietypen bereiten größte diagnostische Schwierigkeiten in der Routinearbeit, da mit systemisch wirksamen Testverfahren (spezifische IgE-Bestimmung im Serum, Lymphozytentransformationstest aus Blut etc.) üblicherweise der lokal am Gewebe ablaufende Krankheitsprozess nicht adäquat reflektiert werden kann.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen, spezifisch durch das Immunsystem (systemisch oder lokal) vermittelten, funktionell bedingten, nichttoxischen Lebensmittelreaktionen gibt es aber auch noch eine extrem große Zahl von Nahrungsmittelunverträglichkeiten, die alle *ohne eine spezifische Beteiligung des Immunsystems* ablaufen und oft fälschlicherweise als Allergie fehlgedeutet werden. Es handelt sich hierbei ebenfalls um funktionell bedingte, aber nichtimmunologisch vermittelte NMU, also **Intoleranzen** im engeren Sinne (u. a. Idiosynkrasie, Pseudoallergie, Pseudoimmunopathie etc.) (Ring 1984, Bruijinzeel-Koomen 1995, Johannson et al. 2001, Iacono et al. 2007) (Abb. E.1, Abb. E.2).

Hierzu gehören sehr häufig Störungen der Kohlenhydratverdauung entweder aufgrund eines Enzymmangels (Lactasemangel) oder bei Dysfunktion des Kohlenhydrattransporters (Fructose- oder Sorbitmalabsorption). Die Gruppe der Intoleranzen beinhaltet aber auch pharmakologische und pseudoallergische Phänomene, die bei prädisponierten Personen häufig anzutreffen sind (z. B. die durch Salicylate, Histamin und andere biogene Amine wie Tyramin, Tryptamin oder Putrescin vermittelten Reaktionen) (Abb. E.2). Zur Lebensmittelkonservierung verwendete Stoffe wie Sulfite, Sorbinsäure, Benzoesäure u. a. können in sehr seltenen Fällen akute und/oder chronische Intoleranzerscheinungen mit Bronchospasmus, Hautreaktionen, Pruritus etc. hervorrufen. Psychogene oder somatoforme Störungen fallen ebenso in diese Gruppe der nichtimmunologisch vermittelten NMU und werden ebenfalls gerne mit der Aufnahme bestimmter Lebensmittel assoziiert.

Unter den funktionell bedingten, nichtimmunologisch vermittelten NMU gibt es noch weitere, bislang nicht exakt erforschte, sog. *idiosynkratische* Reaktionen, die zwar indivi-

duell klinisch nachweisbar sind, deren Pathogenese jedoch ungeklärt ist. Der differenzierte Nachweis idiosynkratischer Reaktionen erfordert eine ausführliche Diagnostik mit Provokationstestung und ist oft extrem schwierig (Ring 1984, Bruijinzeel-Koomen 1995, Sendi 2005).

Weitere nichtimmunologisch vermittelte NMU finden sich bei verschiedenen Krankheitsbildern wie Fettunverträglichkeit bei Gallensteinträgern, Refluxösophagitis oder Pankreasinsuffizienz. Ein Teil der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickelt aufgrund eines *sekundären* Lactasemangels im akuten Schub Meteorismus nach Milchgenuss, Flatulenz und Diarrhö. Diese und viele weitere Unverträglichkeitserscheinungen bei anderen Grund- bzw. Begleiterkrankungen entwickeln sich oft erst im Verlaufe der Erkrankung, sind daher sekundär erworben, erschweren aber generell den Krankheitsverlauf und können sowohl funktioneller als auch struktureller Natur sein (Übergangsformen; ○ Abb. E.1, ○ Abb. E.2).

Da in der Bevölkerung die funktionell und strukturell bedingten, nichttoxischen und nichtimmunologisch vermittelten Krankheitsbilder viel häufiger (ca. 15–20 %) sind als die rein immunologisch vermittelten Allergien (ca. 2–5 %) oder die toxischen Krankheitsmechanismen, sollte die Diagnostik zur Abklärung nahrungsmittelassoziierter Krankheitsbilder zunächst die nichtimmunologisch vermittelten Differenzialdiagnosen in Erwägung ziehen bzw. gezielt diagnostisch abklären (Infektausschluss, Stuhlkulturen, Kohlenhydratmalabsorption, H_2-Atemtest etc.), bevor eine differenzierte immunologische Diagnostik zum Nachweis einer systemisch oder lokal vorliegenden NMA angestrebt wird.

Literatur

Arnold J, Ouwehand WH, Smith GA, Cohen H. A young women with petechiae. Lancet 352: 618, 1998

Bruijinzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K et al. Position paper: Adverse reactions to food. Allergy 50: 623–635, 1995

Fukutomi O, Kondo N, Agata H, Shinoda S, Kuwabara N, Shinbara M, Orii T. Timing of onset of allergic symptoms as a response to a double-blind, placebo-controlled food challenge in patients with food allergy combined with a radioallergosorbent test and the evaluation of proliferative lymphocyte responses. Int Arch Allergy Immunol 104: 352–357, 1994

Hill DJ, Ball G, Hosking CS, Wood PR. Gamma interferon production in cow milk allergy. Allergy 48: 75–80, 1993

Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: Relationship to food hypersensitivity. Clin Gastroenterology and Hepatol 5: 361–366, 2007

Johannson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. Position Paper: A revised nomenclature for allergy. Allergy 56: 813–824, 2001

Paajanen L, Vaarala O, Kartunen R, Tuure T, Korpela R, Kokkonen J. Increased gamma IFN secretion from duodenal biopsy samples in delayed-type cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 16: 439–444, 2005

Raithel M, Baenkler HW, Naegel A, Buchwald F, Schultis HW, Backhaus B, Kimpel S, Koch H, Mach K, Hahn EG, Konturek PC. Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. J Physiol Pharmacol 56, Suppl 5: 89–102, 2005

Raithel M, Hahn EG, Baenkler HW. Klinik und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien (gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I–IV). English: Gastrointestinal allergies. Dtsch Ärzteblatt 99: A780–786 (Heft 12), 2002

Ring J. Nahrungsmittelallergie und andere Unverträglichkeiten durch Nahrungsmittel. Klin Wochenschr 62: 795–802, 1984

Schrander JJP, Dellevoet JJPF, Arends JW, Forget PP, Kuijten R. Small intestinal mucosa IgE plasma cells and specific anti-cow milk IgE in children with cow milk protein intolerance. Ann Allergy 70: 406–409, 1992

Sendi P, Schmidt Ch. Coffee swallowing syncope. Dtsch Med Wochenschr. 130: 1814–1817, 2005

1 Unverträglichkeiten, Intoleranzen und Allergien

1.1 Allergien

M. Raithel

Unter den allergischen Erkrankungen stellen die Nahrungsmittelallergien (NMA) (gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I–IV) in der Bevölkerung ein sehr populäres, aber oft auch überschätztes Thema dar, denn nicht jede beobachtete Unverträglichkeitsreaktion auf ein Lebensmittel spiegelt eine allergische Erkrankung im Sinne einer funktionell bedingten, nichttoxischen, spezifisch immunologisch vermittelten Hypersensitivitätsreaktion wieder (zur Nomenklatur s. Abschnitt »Einführung«).

Aufgrund seiner enorm großen Schleimhautoberfläche ist der *Gastrointestinaltrakt* (GIT) jedoch besonders gefährdet, allergische Reaktionen vom Typ I–IV nach Coombs und Gell im Sinne einer NMA zu entwickeln, da hier sehr viele Antigene mit dem Körper in Berührung kommen und der GIT physiologischerweise sowohl eine zelluläre Th1- als auch eine humorale Th2-Immunantwort aufbauen kann. Die Mukosa beinhaltet eine Vielzahl immunkompetenter Zellen. Die Orte des ersten immunologischen Antigenkontakts sind die M-Zellen, die Peyer'schen Plaques sowie entlang der gesamten Schleimhautoberfläche diffuse mukosale lymphatische Aggregate (Wüthrich 1986, Crowe u. Perdue 1992, Teitelbaum u. Furuta 1998).

Ohne standardisierte Provokationstestungen geben ca. 20–45 % der Personen an, unter einer NMA zu leiden. In Wirklichkeit werden mit strengen Maßstäben, also mit einer standardisierten Provokationstestung (z. B. einfach oder doppelt-blindes Testverfahren), nur etwa 2–5 % der erwachsenen Personen und ca. 5–8 % der Kinder und Jugendlichen als Nahrungsmittelallergiker identifiziert (Wüthrich 1986, Teitelbaum u. Furuta 1998, Thiel 2001). Mit zunehmendem Alter können sich NMA bei Jugendlichen und Erwachsenen auch ohne ein entsprechendes Atopierisiko entwickeln. Dieser zweite Gipfel des Auftretens von Nahrungsmittelallergien in der 2.–4. Lebensdekade (ohne vorausgehende Allergien im Kindesalter) scheint möglicherweise Ausdruck einer *lokalen Sensibilisierung* am mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe des Gastrointestinaltraktes und anderer Schleimhautorgane zu sein. Während die Pathogenese der NMA beim Kleinkind und Atopiker stärker durch *genetische Faktoren* geprägt wird, spiegeln die erst im Laufe des Lebens erworbenen Allergien stärker die Bedeutung der *exogenen Umwelteinflüsse* wider. Sie sind das Resultat komplexer immunologischer Interaktionen (Zytokinwechselwirkungen, lokale Faktoren,

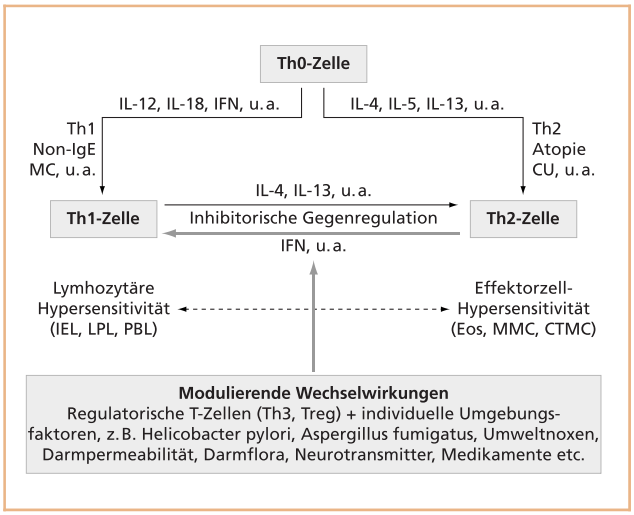

Abb. 1.1.1 Immunregulation bei Atopie, Allergie und Entzündung am Gastrointestinaltrakt.
CTMC: connective tissue mast cells (Bindegewebsmastzellen), Eos: Eosinophile, MMC: mucosal mast cells (Mukosamastzellen), IEL: intraepitheliale Lymphozyten, IFN: Interferon, IL: Interleukin, LPL: Lamina-propria-Lymphozyten, MC: Morbus Crohn, PBL: periphere Blutlymphozyten, Th: T-Helfer(-Zellen), Treg: regulatorische T-Zellen, CU: Colitis ulcerosa

z. B. *Helicobacter pylori*, Darmflora, Permeabilität, NSAR etc.) (Abb. 1.1.1). Dass manche Personen gerade auf ihre Lieblingsspeisen hin eine NMA entwickeln, kann sehr gut den Einfluss einer verstärkten Antigenaufnahme (»aufgezwungene« Sensibilisierung) andeuten.

Bei Erwachsenen ist heute davon auszugehen, dass wahrscheinlich in mehr als der Hälfte aller Fälle bei NMA oder gastrointestinal vermittelten Allergien Grad I–IV *keine* klassische Atopie vorliegt (Paganelli et al. 1986, Crowe u. Perdue 1992, Bengtsen et al. 1996, Teitelbaum u. Furuta 1998, Raithel et al. 2002, Iacono et al. 2007) und nur in ca. 40 % eine strenge Kopplung an den Begriff der IgE-vermittelten Sofort-Typ-I-Allergie (Atopie) zu finden ist (z. B. Kombination allergische Rhinokonjunktivitis – Neurodermitis – Colitis ulcerosa).

1.1.1 Immunpathogenese

Die klassische Immunregulation beim Atopiker besagt, dass nach Aktivierung antigenpräsentierender Zellen und Präsentation des Antigens bzw. Epitops gegnüber undifferenzierten T-Zellen ein systemisches Übergewicht der $CD4^+$Th2-Helferzellen entsteht. Diese induzieren über Interleukin 4, 5 und 13 eine Aktivierung der humoralen Immunität (IgA- und IgE-Antikörperbildung) und allergischer Effektorzellen (Mastzellen, Eosinophile) (Crowe u. Perdue 1992). Da dieser Prozess beim Atopiker genetisch verankert ist, findet man dort oft deutlich erhöhte systemische IgE-Spiegel im Blut und Gewebe. Die Frage nach der Ursache für die Th2-Zellaktivierung wird heute kontrovers diskutiert. Sicherlich spielt hier die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle, es gibt jedoch auch Hinweise, dass bestimmte Umweltfaktoren eine solche Aktivierung des Th2-Immunschenkels bewirken können (*Aspergillus fumigatus*, Alkohol u. a). Diese letztere Möglichkeit impliziert, dass auch primär Nichtatopiker eine verstärkte Th2-Antwort entwickeln können, die ggf. zur IgE-vermittelten NMA führt.

In vivo wird die Stärke einer Th2-Immunreaktion durch die inhibitorische Gegenregulation von typischen Th1-Zytokinen und protektiven Zytokinen regulatorischer T-Zellen (Th3, Treg; TGF-β, IL-10 etc.) (Abb. 1.1.1) sowie mikrobielle Einflüsse der Darm-