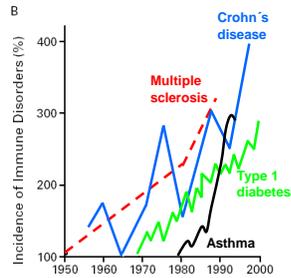


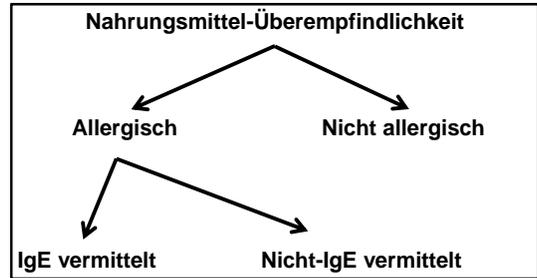
Chronic inflammatory disease

- TH1 (or TH17)
 - > Multiple sclerosis
 - > Type 1 diabetes
- TH1, TH17 or mixed
 - > Ulcerative colitis
 - > Crohn's disease
- TH1 (?)
 - > Artherosclerosis
- TH2
 - > asthma, eczema, hay fever, food allergies
- Persistent inflammation (?)
 - > Alzheimer's
 - > Parkinson's disease



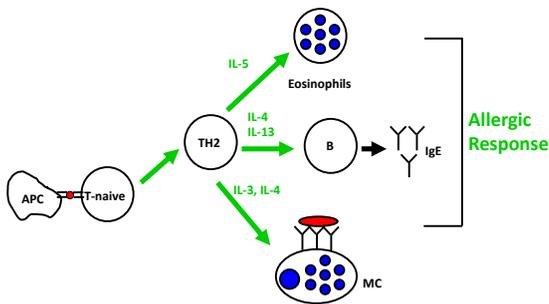
J. F. Bach, NEJM, 2002

Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit

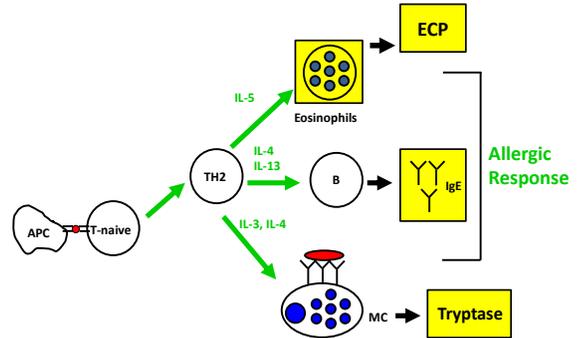


EAACI position paper. A revised nomenclature for allergy. SGO Johansson et al. Allergy 2001; 56:813-824.

Allergic Inflammation



Biomarker

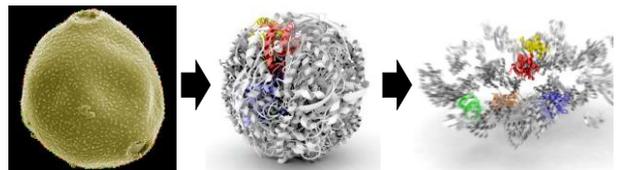


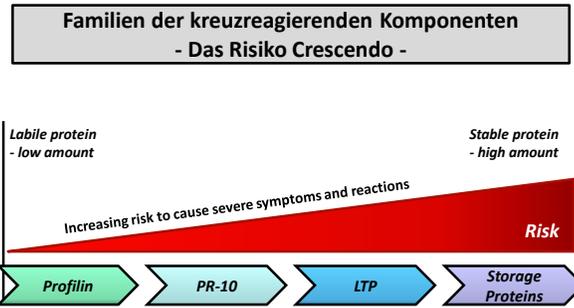
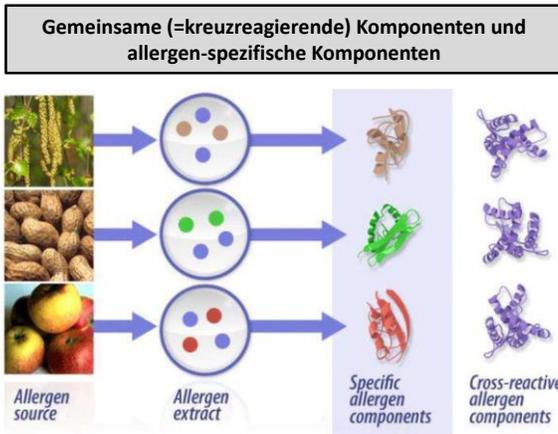
Allergologische Diagnostik

Erkrankungen mit erhöhtem Gesamt-IgE:

- Atopie und Allergie
- parasitäre Infektionen
- bestimmte Virus-Infektionen
- verschiedene Autoimmunerkrankungen
- Spätstadium AIDS
- Verbrennungen
- Raucher

Vom nativen Allergen zur molekularen Komponente





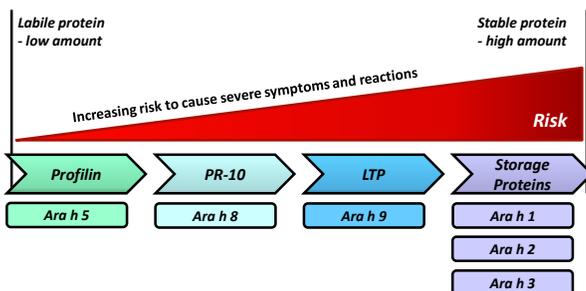
Speicherproteine

- Hauptallergene in Hülsenfrüchten (Erdnuss, Soja) und Samen zweikeimblättriger Pflanzen (Buchweizen, Sesam, Senf)
- Großteil des Gesamtproteins
- Reaktion bereits bei extrem kleinen Mengen
- Hohe Stabilität
- Verdauungsresistent, hitzestabil
- Wichtigste Gruppe: 2S-Albumine

Proteinfamilie: Speicherproteine

Speicherproteine	Eigenschaften
Erdnuss (Ara h 1, 2, 3, 6, 7) Soja (Gly m 5, 6) Haselnuss (Cor a 9) Weizen (Tri a 19 Gliadin)	<ul style="list-style-type: none"> • stabil • hitzeresistent • auch gekocht reaktiv • häufig schwere Reaktionen

Familien der kruzreagierenden Komponenten - Das Risiko Crescendo - Beispiel: Erdnuss



Proteinfamilie: Pathogenese verwandte Protein-Familie-10 (PR-10)

Pathogenese verwandte Protein-Familie 10 (PR-10)	Eigenschaften
Birke (Bet v 1) Erdnuss (Ara h 8) Soja (Gly m 4) Haselnuss (Cor a 1) Apfel (Mal d 1) Kiwi (Act d 8) Pfirsich (Pru p 1) Karotte (Dau c 1)	<ul style="list-style-type: none"> • hitzeempfindlich • gekocht toleriert • Orales Allergiesyndrom (OAS) • Früchte-Gemüse in Nordeuropa

Proteinfamilie:Tropomyosin

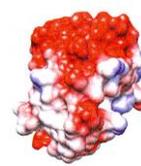
Milbe (Der p 10) Anisakis (Ani s 3) Shrimp (Pen a 1)	Aktin-bindende Proteine in der Muskelzelle Kreuzreaktionen zwischen • Schalen und Krustentiere • Milben • Schaben • Nematoden
--	---

Parvalbumine

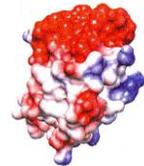
Karpfen



Dorsch



Hecht



Kühn A; Allergo J 2012

Parvalbumine

Kabeljau Gad e 1 Karpfen Cyp c 1 u. v. m.	• 95 % der Fischallergiker • Hohe Stabilität, hohe Kreuzreaktivität • Weiße Fischmuskulatur
---	---

2016

**Hitliste der Komponenten-basierten
Allergie-Diagnostik**

Allergen	Hoch-Risiko
Erdnuss	Ara h 2 (plus Ara h x)
Haselnuss	Cor a 9, Cor a 14
Soja	Gly m 5, Gly m 6 (Gly m 4)
Ei	Gal d 1
Milch	Bos d 8, Bos d 5
Weizen	Tri a 19, Tri a 14
Steinfrucht (Apfel, Pfirsich)	Pru p 3, Mal d 3
Biene	Api m 1, Api m 2
Wespe	Ves v 1, Ves v 5

Allergie - Diagnostik

(allergen) spezifisches IgG

- IgGs gegen Nahrungsmittel und Inhalationsallergene physiologisch!
- Diagnostik der Typ I-Allergie: IgG irrelevant!
- Spezifische Immuntherapie: IgG-Anstieg - kein Beweis für Erfolg!
- Diagnostik der allergischen Alveolitis:
 - IgG-Immunkomplexe (Typ III-Allergie)
 - Allergene: org. Stäube, Partikel, etc.
 - fehlende Standardisierung

**IgG₄-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel
werden nicht zur Diagnostik empfohlen:
Positionspapier der European Academy of
Allergology and Clinical Immunology (EAACI)**

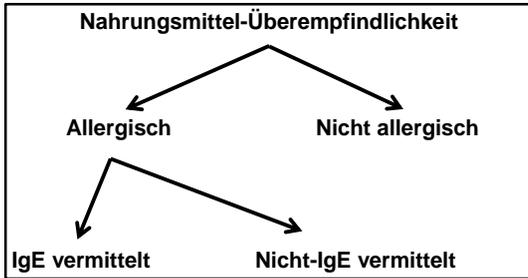
Testing for IgG₄ against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force report

Steven O. Stapel^{1,2,3,4}, Ricardo Asero^{5,6}, Barbara K. Ballmer-Weber^{7,8}, Edward F. Knol^{9,10}, Stephan Strobel¹¹, Stefan Vieths¹² and Jörg Kleine-Tebbe¹³
¹ Sanguin Diagnostic Services, Amsterdam, Niederlande
² Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Palermo Dignano, Italien
³ Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz
⁴ Department of Dermatology/Allergy, University Medical Center Utrecht, Niederlande
⁵ Peninsula College of Medicine and Dentistry, Institute of Clinical and Biological Sciences, Plymouth, Großbritannien
⁶ Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland
⁷ Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland

klinische Symptome. In Verbindung mit dem Mangel an überzeugenden Hinweisen auf histaminfreisetzende Eigenschaften von IgG₄ beim Menschen und dem Fehlen jeglicher kontrollierter Studien zum diagnostischen Wert der IgG₄-Bestimmung bei Nahrungsmittelallergie rechtfertigen diese Befunde nicht die Hypothese, dass nahrungsmittelspezifisches IgG₄ Reaktionen einer Nahrungsmittelüberempfindlichkeit auslöst. Im Gegensatz zu den kritisierten Hypothesen ist die Anwesenheit von IgG₄ gegen Nahrungsmittel ein Hinweis auf die wiederholte Exposition des Organismus gegenüber den Nahrungsmittelbestandteilen, die als Fremdproteine vom Immunsystem erkannt worden sind. Vorhandenes IgG₄ sollte keineswegs als Auslöser für eine Überempfindlichkeit angesehen werden, sondern als Indikator für immunologische Toleranz, die auf aktivierten regulatorischen T-Zellen beruht. Zusammenfassend zeigt nahrungsmittelspezifisches IgG₄ keine (drohende) Nahrungs-

Stapel et al, J Lab Med, 2010

Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit



EAACI position paper. A revised nomenclature for allergy. SGO Johansson et al. Allergy 2001; 56:813-824.

Nahrungsmittel-Überempfindlichkeiten

Type	Pathogenesis	Klinische Beispiele
Allergisch	IgE vermittelt	Allergische Sofort-Typ-Reaktion Orales Allergie Syndrom
	Nicht IgE-vermittelt	Nahrungsmittel-induzierte Intoleranzen Eosinophile Ösophagitis Eosinophile Gastroenteropathie
Immun-vermittelt (Autoimmun)	Pathogenesis unknown	Zöliakie, Sprue
	Angeborene sowie adaptive Immunität	M. Crohn, Colitis ulcerosa
Nicht-immunologisch	Maldigestion Malabsorption	Lactose-Intoleranz Fructose-Intoleranz
	Toxisch	Tyramin (älterer Käse) Histamin (Erdbeeren, Coffein) Theobromin (Schokolade, Tee)
	Unbekannte Mechanismen	Konservierungsstoffe Farbstoffe

Guandalini, Newland. Curr Gastroenterol Rep 2011; 13:426-434.

Eosinophilic esophagitis

Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y. M. Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults

Chris A. Liacouras, MD, Glenn T. Furuta, MD, Ikuo Hirano, MD, Dan Atkins, MD, Stephen E. Attwood, MD, FRCS, FRCSI, MCh, Peter A. Bonis, MD, A. Wesley Burks, MD, Mirna Chehade, MD, Margaret H. Collins, MD, Evan S. Dellon, MD, MPH, Ranjan Dohil, MD, Gary W. Falk, MD, MS, Nirjala Gonsalves, MD, Sandeep K. Gupta, MD, David A. Katzka, MD, Alfredo J. Lucendo, MD, PhD, Jonathan E. Markowitz, MD, MSCE, Richard J. Noel, MD, Robert D. Odze, MD, FRCP, Philip E. Putnam, MD, FAAP, Joel E. Richter, MD, FACP, MACG, Yvonne Romero, MD, Eduardo Ruchelli, MD, Hugh A. Sampson, MD, Alain Schoepfer, MD, Nicholas J. Shaheen, MD, MPH, Scott H. Sicherer, MD, Stuart Spechler, MD, Jonathan M. Spergel, MD, PhD, Alex Straumann, MD, Barry K. Wershil, MD, Marc E. Rothenberg, MD, PhD,* and Seema S. Aceves, MD, PhD* *Aurora and Denver, Colo; Milwaukee, Wis; Cincinnati, Ohio; Rochester, Minn; Philadelphia, Pa; Basel and Lausanne, Switzerland; Chapel Hill and Durham, NC; Boston, Mass; Chicago, Ill; San Diego, Calif; New York, NY; Indianapolis, Ind; Tomelloso, Spain; Greenville, SC; and North Shields, United Kingdom*

Liacouras CA et al., JACI 2011

Eosinophilic esophagitis

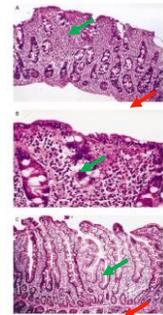
Food-specific IgE	Aeroallergen-specific IgE	Others
- comorbid food-induced allergic disease	- aeroallergen sensitization	- total IgE - no evidence
	- seasonality	- EOS # - correlation in some patients
	- cross-reactivity with (seasonal) food	- ECP - no correlation with tissue

Zöliakie

- immunologisch vermittelte Enteropathie der Dünndarmmukosa
- Prävalenz: 0,2 bis 1 % (bei 5 bis 20 % der Verwandten 1. Grades)
- Ursache: Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Gluten in Getreidearten (Weizen, Roggen, Gerste)
 - Aufnahme von unverdauten Peptidfragmenten des Gliadins über die Dünndarmepithelien der Darmmukosa

Sprue (Zöliakie) Glutensensitive Enteropathie

- Chronische Unverträglichkeit gegenüber Gliadin (= Fraktion d. Getreideeweißes Gluten)
 - Autoimmunerkrankung: T- Zell vermittelte Immunreaktion
 - Folge:
 - Zottenatrophie
 - Kryptenhyperplasie → Verminderte Nährstoffaufnahme (Malabsorption)
- ↓
- Nährstoffmangel, Gedeistörungen
- ↓
- Diarrhö, aufgeblähtes Abdomen, Gewichtsverlust...



http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/klinik_fuer_gastroenterologie_hepatologie_und_infektiologie/dateien/einleitung_modul_diarrhoe.pdf

Zöliakie

- Personen mit genetischer Prädisposition tragen HLA-DQ2/DQ8-Moleküle (heterodimere Oberflächenrezeptoren, die aus einer α - und β -Kette bestehen)
- HLA-DQ2-Genotyp: Allele HLA-DQA1*0501 und HLA-DQB1*0201
 → codieren für Protein HLA-DQ2 (95 % der Patienten)
- HLA-DQ8-Genotyp: Allele HLA-DQA1*0301 und HLA-DQB1*0302
 → codieren für Protein HLA-DQ8 (4,5 % der Patienten)

Bei Nicht Vorhandensein der beiden Allele (HLA-DQ2 und -DQ8) kann Zöliakie nahezu ausgeschlossen werden (95 % negativer Vorhersagewert [NPV]).

Vier wichtigste Formen

Klassisch: „Typische Beschwerden- Vollbild“

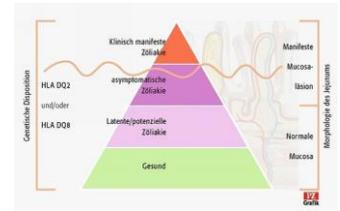
Atypisch: „Atypische Beschwerden- Gastrointestinale Symptome können fehlen! (40 %)

Asymptomatische Sprue (= silente Zöliakie):

Beschwerdefrei, oft durch Zufallsbefund pos. Nachweis Serologisch & Histologisch

Potenzielle Sprue

Pos. Antikörper Test , Gesunde Mucosa & Keine Beschwerden



<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35934>

Mit Sprue assoziierte Erkrankungen:

- Autoimmunerkrankungen (3-5%) (Diabetes mel. II, Thyreoiditis, Rheuma...)
- Turner-, Down Syndrom (7-8%)
- IgA Mangel (7-10%)

Nahrungsmittelintoleranzen

Abklärung von Enzymdefekten

- Lactose-Unverträglichkeit
 - primäre (hereditäre) Lactose-Intoleranz (genetisch bedingt)
 - angeboren, adult oder kongenital
 - sekundärer (erworbener) Lactasemangel (nicht genetisch bedingt)
 - Störung der Mukosaeintegrität infolge von gastrointestinalen Erkrankungen z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa und Zöliakie oder Infektionen des Darms oder Dünndarmteilresektionen
- Fruktose-Unverträglichkeit
 - Fruktosemalabsorption (FM)
 - hereditäre Fructose-Intoleranz (HFI)

Lactoseintoleranzen

Ursachen Lactasemangel

Primärer Lactasemangel

- Abnahme der Enzymaktivität mit zunehmendem Alter (=Physiologisch !!!)
- Genetische Veranlagung

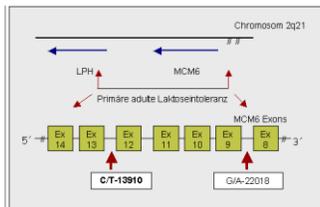
Sekundärer Lactasemangel

- erworben
- Strukturanomalien der Schleimhaut
- Beschleunigte Dünndarmpassage (kürzere Kontaktzeit)
 → idR durch Erkrankungen ausgelöst (z. B. Zöliakie, Morbus Crohn)

Primärer Lactasemangel

Chromosom 2
Stelle 13910 & 22018
 =Enhancerregion d. Lactasgens (LCT)

Zwei Polymorphismen
 C/T₋₁₃₉₁₀
 G/A₋₂₂₀₁₈



https://aid-diagnostika.com/deutsch/kits/GenID/rdb_2120_d.htm

Primärer Lactasemangel

→ Gentest zeigt Veranlagung zur primären Lactoseintoleranz
 - Keine Aussage über Ausmaß -

Klinische Bedeutung der LCT- 13910 Genotypen (nach 3)	
TT	Kein Hinweis auf eine genetische Laktose-Intoleranz (40% der Bevölkerung)
TC	Verminderte Laktaseaktivität, gilt jedoch nicht als Anlage für eine genetische Laktose-Intoleranz (45% der Bevölkerung)
CC	Genetische Anlage für Laktose-Intoleranz (15% der Bevölkerung)

http://www.labor-clotten.de/uploads/media/Laktose-Intoleranz_Gentest.pdf

Primärer Lactosemangel Formen

- **Adulter/ physiologischer/ hereditärer Lactasemangel**
- Häufigste Form
- Zunehmend sinkende Enzymaktivität nach dem Abstillen
- **entwicklungsbedingter Lactasemangel**
- Nur bei Frühgeborenen
- Lactasebildung ab 34.ter Schwangerschaftswoche
- **kongenitaler Lactasemangel**
- Sehr selten
- Keine Enzymaktivität von Geburt an

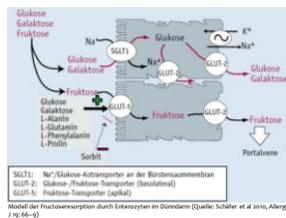
Fructosemalabsorption (FM)

- Unverträglichkeitsreaktion von < 25 g Fruchtzucker mit gastrointestinalen Beschwerden¹
- Prävalenz: in 30 % der Bevölkerung in Mitteleuropa
- Ursache: eingeschränkte Transportkapazität (<25 g) in der Biomembran des Dünndarms

¹Kolozko S. et al 2006, Akt Ernähr Med 31 : 68-75

→ gestörte Resorption von Fructose über passive Diffusion und GLUT₅-Transporter

→ bakterielle Fermentation der Fructose im Dickdarm



Hereditäre Fructose-Intoleranz (HFI)

- ALDOB-Gen codiert für Enzym Aldolase B
- Lokalisation auf Chromosom 9 (9q31.1)
- Vererbung autosomal-rezessiv
- 3 Mutationen für 85 % der HFI-Fälle :
 - A149P AS-Austausch (G9140C-Mutation)
 - A174D AS-Austausch (C9216A-Mutation)
 - N334K AS-Austausch (C3925G-Mutation)
- führen zu strukturellen Veränderungen des Proteins bzw. zur Beeinträchtigung der Substratbindung
- inaktives Enzym Aldolase B

H₂ - Atemtest zum Nachweis

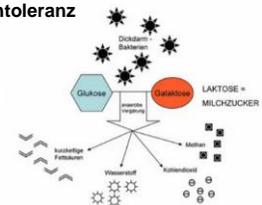
→ **LACTASE**
(v.a. Bürstensaum Jejunum)

↓
LACTOSE



- **Mangel – Fehlen:**
ungespaltene Passage → Darmbakterien im Colon spalten diese in H₂ & CO₂ & CH₄ & kurzkettige FS

Lactoseintoleranz



<https://www.youtube.com/watch?v=FRugCkq4Y>

Hereditäre Fructose-Intoleranz (HFI)

- Indikationen für Aldolase B-Genotypisierung mittels RT-PCR:
 - Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen nach dem Verzehr von fructosehaltigen Nahrungsmitteln
 - Unklare Hypoglykämie mit Schweißausbrüchen, Zittern und Apathie
 - Unklare Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung
 - chronische Exposition: Gedeihstörungen und Leberzirrhose
 - familiäre Häufung der HFI
- ACHTUNG:** - bei Verdacht auf HFI
→ kein H₂-Atemtest
→ Gefahr von schweren hypoglykämischen Reaktionen

Nahrungsmittel-Überempfindlichkeiten

Type	Pathogenesis	Klinische Beispiele
Allergisch	IgE vermittelt	Allergische Sofort-Typ-Reaktion Orales Allergie Syndrom
	Nicht IgE-vermittelt	Nahrungsmittel-induzierte Intoleranzen Eosinophile Ösophagitis Eosinophile Gastroenteropathie
Immun-vermittelt (Autoimmun)	Pathogenesis unknown	Zöliakie, Sprue
	Angeborene sowie adaptive Immunität	M. Crohn, Colitis ulcerosa
Nicht-immunologisch	Maldigestion Malabsorption	Lactose-Intoleranz Fructose-Intoleranz
	Toxisch	Tyramin (älterer Käse) Histamin (Erdbeeren, Coffein) Theobromin (Schokolade, Tee)
	Unbekannte Mechanismen	Konservierungsstoffe Farbstoffe

Guandalini, Newland. Curr Gastroenterol Rep 2011; 13:426-434.