

Der Labornachweis von Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist bedeutend komplexer als oft angenommen

Interview mit Dr. med.
Volker von Baehr, Institut
für Medizinische Diagnostik,
Berlin



Herr Dr. von Baehr, Sie sind ärztlicher Leiter des Instituts für Medizinische Diagnostik (IMD) in Berlin. Welche Untersuchungen sind bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien sinnvoll?

Der Labornachweis von Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist bedeutend komplexer als oft angenommen. Es gibt nicht den einen Screeningtest, weil es verschiedenste Formen der Nahrungsmittelunverträglichkeit gibt. Das reicht von IgE-vermittelten Allergien über Typ IV-Allergien, Pseudoallergien über Enzymopathien wie Laktose-, Fruktoseintoleranzen oder Histaminabbaustörungen bis hin zu Nahrungsmittel-induzierten Autoimmunerkrankungen, zu denen zum Beispiel die Zöliakie gehört. Jede Unverträglichkeit hat ihre eigene Labor-diagnostik. Wonach im Labor gefahndet wird, muss sich nach der Anamnese und den klinischen Beschwerden richten.

Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind nicht immer durch Sofortreaktionen gekennzeichnet. Wie können Nahrungsmittelunverträglichkeiten vom Spättyp (Typ IV-Allergie) labordiagnostisch nachgewiesen werden?

Das erfolgt über den Lymphozytentransformationstest (LTT). Hautteste sind für den Nachweis zellulärer Sensibilisierungen auf Nahrungsmitteln ungeeignet. Der inzwischen methodisch sehr ausge-reifte LTT weist nach, ob ein Patient Effektor-T-Lymphozyten gegen einzelne

Nahrungsmittelproteine im Blut hat. Dies ist ein Hinweis darauf, dass sich das Immunsystem damit auseinandersetzt. Insofern kann aus dieser Auseinandersetzung eine Entzündung mit entsprechenden klinischen Konsequenzen resultieren. Das muss es aber nicht. Wie bei allen Allergietests weist man immer nur die Sensibilisierung nach, das heißt, das Potenzial, im Falle eines Allergenkontaktes zu reagieren. Ob und in welchem Ausmaß dann beim jeweiligen Patienten eine klinische Symptomatik auftritt, kann weder ein Labortest noch ein Hauttest vorhersagen.

Reicht die kassenärztlich erstattbare Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien aus?

Das meiste wird übernommen, wenn auch oft limitiert. Zum Beispiel bei den IgE-vermittelten Allergien gibt es Höchstwerte, die bedeuten, dass der Arzt eben nur zehn oder bei Kindern 16 Allergene pro Quartal untersuchen kann. Das reicht nicht immer aus. Der Lymphozytentransformationstest wird nur im Rahmen der Medikamentenallergie übernommen, nicht aber bei Nahrungsmitteln. Auch die IgG-Teste werden nicht bezahlt, wobei diese aber in der Tat auch äußerst umstritten hinsichtlich ihrer Aussage sind und auch von uns nicht empfohlen werden.

Sie hatten Artikel über erhöhte Histaminspiegel im Blut veröffentlicht. Wird das klinisch ausreichend beachtet?

Von immunologisch versierten Ärzten ja, aber längst nicht von allen. Viele vergessen, dass Histamin ein Entzündungsmediator ist, der nicht nur bei Pollenallergien lokal an der Nase oder der Lunge wirksam ist, sondern dass es sich um einen systemisch aktiven Entzündungsmediator handelt. Die klassische Müdigkeit und Abgeschlagenheit des Pollenallergikers sind auf systemisches Histamin zurückzuführen, welches die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Allein das demonstriert die Bedeutung von erhöhten Histaminspiegeln im Blut.

Ist Histamin im Blut gut im Labor messbar? Oft heißt es, es wäre zu instabil und hätte eine zu kurze Halbwertszeit.

Das ist nur bei der Analyse aus Plasma oder Serum der Fall. Histamin bindet sich nämlich, wie übrigens auch

Serotonin, an Erythrozyten, die es ähnlich wie ein Schwamm an ihrer Oberfläche aufnehmen und „speichern“. Deshalb muss Histamin immer im heparinisierten Vollblut bestimmt werden, nachdem im Labor Erythrozyten und Thrombozyten lysiert wurden. Damit erhält man eine sehr präzise Einschätzung der Histaminpräsenz im Organismus in den letzten fünf bis sieben Tagen.

Inwieweit spielt Histamin-Aufnahme über die Nahrungsmittel eine besondere Rolle?

Die intakte Darmschleimhaut nimmt kaum Histamin auf, zumindest kommt es nicht in der Blutbahn an. Der Grund ist, dass zwischen Portalvenenblut und peripherem Blutkreislauf noch die Leber als Filter existiert. Die von Darmbakterien gebildete Histaminmenge übersteigt wahrscheinlich ohnehin die aus der Nahrung, weshalb eine ungehinderte Histaminaufnahme fatal wäre. Bei deutlich gestörter Darmbarriere könnte man sich eine Aufnahme aber vorstellen, zumindest mit der Konsequenz, dass in der Darmwand Entzündung induziert wird. Aber auch ohne Aufnahme in die Blutbahn können histaminreiche Nahrungsmittel bei Patienten mit Histaminabbaustörungen Symptome verursachen, weil das Histamin auf Darmepithelien oder in der Darmwand ansässige Immunzellen aktivierend wirkt mit lokalen aber auch systemischen Konsequenzen.

Was ist von größerer Bedeutung: die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen oder der reduzierte Histamin-Abbau?

Das hängt vom Patienten ab. Wenn Histamin-Abbaustörungen bestehen, zum Beispiel durch einen Mangel an Diaminoxidase, dann kann schon die normale Freisetzung klinisch relevant sein.

In der Zeitschrift „Umwelt Medizin Gesellschaft“ beschreiben Sie in einem Artikel Schlafstörungen als Folge erhöhter Histamin-Konzentrationen. Welche klinische Bedeutung hat das heute bei uns?

Interessanterweise wirkt Histamin nicht wie andere Entzündungsmediatoren, zum Beispiel Interleukin-1, Schlaf auslösend, sondern eher erregend auf bestimmte für die Schlafregulation wichtigen

Hirnareale. Es macht also eher wach. Trotzdem klagen viele Allergiker über Tagesmüdigkeit während der Pollensaison. Es ist unklar, ob hier wirklich Histamin eine Rolle spielt oder ob das andere Mastzellmediatoren sind.

Wie oft wird die Histaminbildung im Darm aktuell festgestellt?

Eine Dysbiose der Darm-Mikrobiota mit Anstieg von Histamin bildenden Spezies ist nicht selten. Wir finden in unserem Labor in etwa bei einem Drittel der untersuchten Stuhlproben erhöhte Histaminspiegel. Dabei muss natürlich beachtet werden, dass die bei uns untersuchten Proben in der Regel nicht von Gesunden stammen, sondern von Patienten mit Erkrankungen des gastroenteralen Systems.

Die Histamin-reduzierte Diät wird von Ihnen als zusätzliche Maßnahme proklamiert. Wird das von Ärzten beachtet?

Leider von zu wenigen Ärzten. Dabei ist es doch eine kostengünstige komplementäre Therapiemaßnahme, die niemandem schadet, weil anders als bei anderen Diäten keine Lebensmittel betroffen sind, die für eine ausgewogene Ernährung essentiell sind. In jedem Fall ist das hilfreich, wenn lokale Symptome im Darm vorherrschen. Ob sich damit periphere Histaminspiegel senken lassen, ist fraglich, allenfalls bei signifikant gestörter Darmpermeabilität.

Wird die Stuhlanalyse in der Diagnostik bei Histamin-Patienten angewandt?

Ja, durchaus. Die parallele Bestimmung von Histamin im Blut und Stuhl ergibt die Aussage, ob der Darm eine signifikante Histaminquelle darstellt. Und bei Nachweis von Histamin bildenden Bakterien im Stuhl sollte man zumindest aufpassen, dass keine Probiotika verabreicht werden, die selbst Histaminbildner enthalten. Hier gibt das Labor spezifische Empfehlungen.

Welche Rolle spielt denn der Darm als Histaminquelle?

Eine große Rolle, auch unabhängig von dem Histamin, welches (möglicherweise) aus dem Darm ins Blut übertritt. Man darf nicht vergessen, dass in der Darmschleimhaut sehr viele Mastzellen ansässig sind, die bei gestörter Darmpermeabilität durch diverse Nahrungsmittelproteine oder auch Schadstoffe aktiviert werden und dann Histamin und viele weitere Mediatoren freisetzen. Der

Darm kann also eine systemische Histaminquelle sein, ohne dass das Histamin selbst über die Nahrung aufgenommen oder von Darmbakterien gebildet wird.

Gibt es noch andere biogene Amine, die hier eine Rolle spielen?

Ja, auch Putrescin, Cadaverin, Serotonin, Thyramin oder Dopamin werden von enteroendokrinen Zellen der Darmschleimhaut sezerniert oder entstehen durch bakterielle Prozesse im Darm. Aber Mukosa-Mastzellen produzieren nicht nur biogene Amine, sondern mehr als 60 Mediatoren, unter anderem auch diverse Interleukine, Leukotriene und Prostaglandine mit verschiedensten Effekten auf das Darm(wand)immunsystem und sogar (retrograd) auf die bakterielle Flora.

Sie sind Vorstandmitglied des Berufsverbandes Klinischer Umweltmediziner e.V. (dbu). Hat die Umweltmedizin bei Kolleginnen und Kollegen (noch) den gleichen Stellenwert wie vor 20 Jahren?

Das Spektrum der umweltmedizinisch relevanten Erkrankungen hat sich verändert. Früher ging es in der Umweltmedizin fast ausschließlich um toxikologisch bedingte Erkrankungen beziehungsweise veränderte Stoffwechselprozessen. Heute liegt der Fokus zusätzlich auf immunologisch und immuntoxikologischen Phänomenen. Dazu gehören Mastzellaktivierungserkrankungen. Letztlich ist ja sogar eine klassische Allergie im Grunde eine Umwelterkrankung, wenn man Umweltmedizin so interpretiert, dass es um Erkrankungen und Symptome geht, die durch exogene Umweltfaktoren ausgelöst werden. Kein Patient hat nur diesen einen spezifischen Auslöser. Jeder hat ein Muster von für ihn relevanten Entzündungstriggern und eine individuelle Reaktionsbereitschaft darauf.

Sie sind ebenfalls Vorstandmitglied der Deutschen Gesellschaft für Umwelt-Zahnmedizin e.V. (DEGUZ). Können chronische Entzündungen/Erkrankungen zahnärztlich (mit-)therapiert werden?

Ja, das sollte beachtet werden. Materialunverträglichkeiten und Fokuserkrankungen im Mund-Kieferbereich gehen mit einer andauernden „Exposition“ einher. Dazu kommt, dass aus Zahnersatz freiwerdende Metalle oder Kunststoffabbauprodukte verschluckt werden und somit Einfluss auf das Darmmikrobiom haben. Hier gibt es keine beweisenden

klinischen Studien, aber der gesunde Menschenverstand genügt, um zu erkennen, dass es nicht förderlich für unsere Darmbakterien sein kann, wenn dauerhaft bakterizide Metalle wie Quecksilber, Silber oder Kupfer auf sie einwirken. Die Folge ist eine von der Norm abweichende bakterielle Verteilung (Dysbiose) und meist eine abnehmende Vielfalt in unserem Mikrobiom (reduzierte Diversität).

Wie spiegeln sich Metallbelastungen im Immunsystem wider? Gibt es einen Zusammenhang mit Allergien?

Also zum einen gibt es die zellulär vermittelten Allergien auf die Metalle. Am häufigsten auf Nickel, aber prinzipiell sind Allergien auf alle ionisch vorkommenden Metalle möglich. Bei oraler Aufnahme können bei den allergisierten Patienten in der Darmschleimhaut T-Effektorlymphozyten aktiviert werden, die Interferon-gamma und weitere Entzündungsmediatoren freisetzen. Zum anderen ist es so, dass durch die schon geschilderte Metallexposition auf den Darm die Immuntoleranz negativ beeinträchtigt wird. Bekanntlich liegen bis zu 90 % unserer Körper-Lymphozyten in der Darmwand und im Darm-assoziierten lymphatisches Gewebe. Der Darm ist die wichtigste „Schule“ für die Toleranzinduktion, die nicht nur Nahrungsmittelallergene betrifft, sondern die gesamte Prägung unserer Immuntoleranz.

Wie sehen Sie die Zukunftschancen für die Gesundheit von Allergikerinnen und Allergikern in Deutschland? Was raten Sie dem AVE e.V. für seine zukünftige Arbeit?

Wir haben in Deutschland eine Allergologie, die den Fokus auf die IgE-vermittelten Allergien richtet. Das ist zweifelsohne wichtig, aber um Typ IV-Allergien, Pseudoallergien oder nicht allergisch bedingte Formen der Nahrungsmittelunverträglichkeiten wird sich zu wenig gekümmert. Hier fühlen sich betroffene Patienten oft alleine gelassen. Große Reserven gibt es in der Umsetzung ganzheitlicher Therapiekonzepte. Es gibt zum Beispiel gute doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, dass Probiotika zu einer Symptomlinderung bei Kindern mit saisonaler allergischer Rhinitis führen oder Neurodermitis gebessert wird. Auch zur Bedeutung kurzkettiger Fettsäuren (Butyrate) gibt es zumindest im Tierversuch hoffnungsvolle Resultate, dass

Interview

allergische Symptome reduzierbar sind. Die pharmazeutische Forschung muss so etwas aber erst einmal aufgreifen und die Ärzteschaft sollte sich gerade in der Allergologie den ganzheitlichen Therapieansätzen weiter öffnen.

Dem AVE e.V. kann man für seine Arbeit nur danken. Er hat sich immer für den Einsatz ganzheitlicher Behandlungskonzepte eingesetzt, was wichtig ist für eine nachhaltige Symptomreduktion und eine bessere Lebensqualität von Allergikern.

Herr Dr. von Baehr, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte *Andreas Steneberg*.

Forschung aktuell

Mastzellen als Sensor: Rätselhafte Immunzellen helfen, schädliche Allergene zu vermeiden

Die Funktion der zum Immunsystem zählenden Mastzellen ist bis heute rätselhaft. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) zeigen nun an Mäusen: Mastzellen funktionieren als Sensor, der den Tieren signalisiert, Antigene, einschließlich schädlicher Allergene, zu vermeiden und sich dadurch vor gesundheitsgefährdenden Entzündungsreaktionen zu schützen. Die Ergebnisse wurden in der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht.

Mastzellen findet man hauptsächlich in den Grenzgeweben, die die Außen- und Innenwelt des Körpers voneinander trennen, so etwa im Epithel des Magen-Darm-Trakts und der Lunge. Innerhalb der Gewebe halten sich Mastzellen oft in der Nähe von Nervenenden auf. Allergikern sind Mastzellen gut bekannt, denn sie schütten Botenstoffe wie Histamin aus, die lästige bis gesundheitsgefährdende allergische Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen kommt es, wenn die Mastzellen bei wiederholtem Antigen-Kontakt durch Antikörper der Klasse IgE aktiviert werden.

„Warum es überhaupt Mastzellen und IgE gibt, ist bis heute nicht schlüssig erklärt“, sagt *Hans-Reimer Rodewald*. Der DKFZ-Immunologe und sein Team konnten nun bei Mäusen in einer Kombination aus Verhaltensexperimenten und immunologischen Untersuchungen erstmals zeigen, dass Mastzellen wie ein Sensor wirken, der hilft, den Kontakt mit Allergenen zu vermeiden.

Ohne Mastzellen und IgE keine Antigen-Vermeidung

Die DKFZ-Forscher immunisierten Mäuse mit dem Allergen Ovalbumin, einem Proteinbestandteil des Hühnereiweiß. Anschließend stellten sie die Tiere vor die freie Wahl, ob sie entweder normales oder eiweißhaltiges Trinkwasser bevorzugten. Immunisierte Tiere vermieden das mit Eiweiß versetzte Wasser,

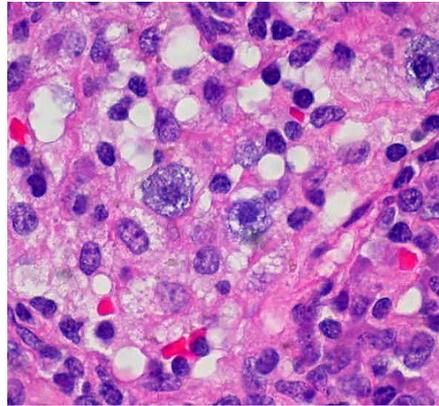


Abbildung: Mastzellen (©Ed Uthmann/flickr.com)

während ihre nicht immunisierten Artgenossen dieses deutlich bevorzugten. Ein großer Teil der immunisierten Tiere vermied das eiweißhaltige Wasser bereits einen Tag nach Immunisierung, manche Mäuse sogar bereits nach dem ersten Schluck.

Führten die Forschenden diesen Verhaltenstest jedoch mit Mäusen durch, die genetisch bedingt keine Mastzellen haben, so bevorzugten sowohl immunisierte als auch nicht immunisierte Tiere das eiweißhaltige Wasser. Mäuse, die genetisch bedingt keine IgE bilden können, zeigten ebenfalls kein Vermeidungsverhalten. Also sind beide Komponenten – Mastzellen und IgE – für die Antigen-Vermeidung verantwortlich.

Wurden die immunisierten Mäuse nicht vor die Wahl gestellt, sondern die Eiweiß-Lösung wurde ihnen eingeflößt, so entwickelten die Tiere Entzündungen im Magen und Dünndarm. „Das durch Mastzellen vermittelte Vermeidungsverhalten schützt die Tiere offenbar vor schädlichen Immunreaktionen“, erklärt *Thomas Plum*, einer der Erstautoren.

Wie „sprechen“ Mastzellen mit dem Gehirn?

Eine wichtige offene Frage der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler war nun: Wie können Mastzellen als Komponente des Immunsystems das

Verhalten beeinflussen? Auf welche Weise „sprechen“ Immunzellen mit dem Gehirn? Die Forschenden untersuchten eine Vielzahl an biologisch aktiven Substanzen, die von Mastzellen freigesetzt werden. Dazu zählen auch die Leukotriene, entzündungsfördernde Botenstoffe, von denen bekannt ist, dass sie sensorische Nerven aktivieren können. Blockierten die Forschenden die Leukotrien-Synthese, so zeigten einige immunisierte Mäuse nicht mehr die gleiche Konsequenz beim Vermeiden von Eiweiß. Leukotriene scheinen daher zumindest mitbeteiligt zu sein am Vermeidungsverhalten. Weitere immunologische und neurobiologische Experimente sind in Zukunft nötig, um die Nervenverbindungen, über die das Mastzell-Signal ans Gehirn gemeldet wird, zu identifizieren.

„In Darm, Lunge oder Haut kann es in Folge von sogenannten Barrierestörungen, Durchlässigkeit der Gewebe von außen nach innen, zu Immunreaktionen auch gegen nicht-infektiöse Antigene kommen. Im Falle der Allergie spricht man von Allergenen. Egal, ob diese Substanzen gefährlich sind oder nicht: Es ist für den Organismus wichtig, ihre weitere Aufnahme zu vermeiden, um damit entzündliche Erkrankungen zu verhindern. Das ist ein evolutionärer Vorteil und endlich eine schlüssige Erklärung der physiologischen Rolle von Mastzellen und IgE“, resümiert *Rodewald* die Ergebnisse.

Ob Mastzellen auch beim Menschen zum Vermeiden schädlicher Antigene beitragen, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Studie: Plum T, Binzberger R, Thiele R, Shang F, Postrach D, Fung C, Fortea M, Stakenborg N, Wang Z, Tappe-Theodor A, Poth T, MacLaren DAA, Boeckstaens G, Kuner R, Pitzer C, Monyer H, Xin C, Bonventre JV, Tanaka S, Voehringer D, Vanden Berghe P, Strid J, Feyerabend TB, Rodewald HR. Mast cells link immune sensing to antigen-avoidance behaviour. *Nature* 620 7974 (2023) 634-42

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum, 12. Juli 2023