

Kapitel 13

Unverträglichkeitsreaktionen/Allergien gegen Lebensmittel

13.1 Einführung

Der Genuss einer Reihe von Lebensmitteln kann bei bestimmten Menschen zu allergisch bedingten **Unverträglichkeitsreaktionen** führen. Die Reaktionen können sowohl an der Haut, an den Schleimhäuten des Mund- und Rachenraumes, der Atemwege und der Augen als auch im Magen-Darm-Trakt auftreten. Mögliche Symptome sind z.B. Magenschmerzen, Durchfall, Lippen- und Rachenschwellungen, Schnupfen, Bindehautentzündungen und Bronchialasthma. Daneben sind auch lebensbedrohliche Schockreaktionen, z.B. der **anaphylaktische Schock** bekannt. Umstritten ist dagegen die Zurückführung vieler unspezifischer Symptome auf Lebensmittel bzw. deren Inhaltsstoffe, die immer wieder diskutiert wird, z.B. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Migräne, oder auch auffällige Verhaltensstörungen (z.B. **hyperkinetisches Syndrom** bei Kindern).

Die systematische Darstellung der Ursachen von **Überempfindlichkeiten gegen Lebensmittel** ist schwierig, vor allem, weil in der Literatur erhebliche Unterschiede in der Definition der Fachbegriffe vorkommen. Zudem sind für ein Symptombild häufig mehrere Pathomechanismen in Betracht zu ziehen, was die systematische Darstellung erschwert.

In Abbildung 13.1 ist die von der Europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie (EAACI) vertretene Einteilung wiedergegeben. Daneben müssen immer auch psychische Komponenten als Mitursachen berücksichtigt werden. Alle im Folgenden beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen können durch Alkohol oder Genussmittel verstärkt werden.

(unter Mitarbeit von Stefan Vieths, Langen)

Positionspapier der
EAACI, 1995

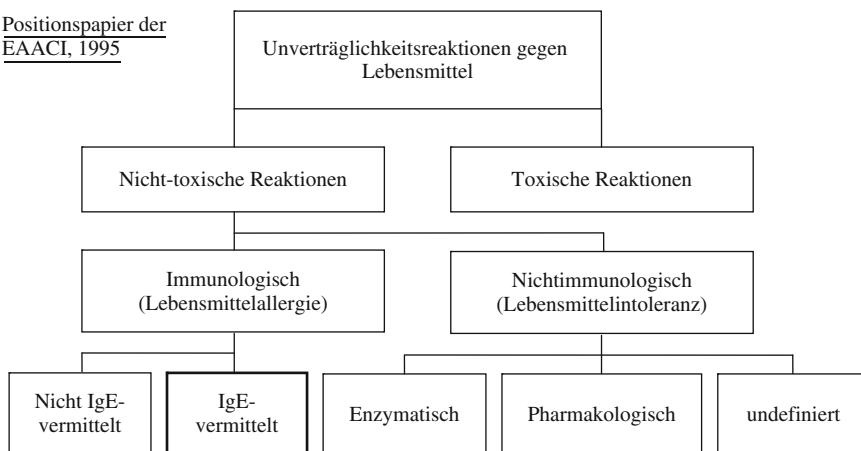


Abb. 13.1 Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen gegen Lebensmittel (Europäische Akademie für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI)

Quelle: Bruijnzeel-Koomen C et al. (1995)

13.2 Nicht-toxische Reaktionen

13.2.1 Allergische Reaktionen (Allergien)

Der Begriff **Allergie** bezeichnet eine „erworbene Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus in zeitlicher, qualitativer und quantitativer Beziehung“, hervorgerufen durch wiederholten Kontakt mit Allergenen (Pirquet C (1906)). Die allergischen Reaktionen werden in vier grundsätzliche immunpathologische Mechanismen eingeteilt, die in Tabelle 13.1 zusammengestellt sind. Der Allergie gegen Lebensmittel, in der medizinischen Terminologie meist mit „**Nahrungsmittelallergie**“ (NMA) bezeichnet, liegt eine antikörpervermittelte **Typ-I-Reaktion (Sofortreaktion)** zugrunde.

Anmerkung:

Während sich in der medizinischen Terminologie i.d.R. der Begriff „Nahrungsmittelallergie“ durchgesetzt hat, wird in den Lebensmittelwissenschaften dagegen der Begriff „Lebensmittelallergie“ verwendet.

Das bekannteste Beispiel für diese allergische Typ-I-Reaktion ist die Pollenallergie, die sich z.B. als „**Heuschnupfen**“ äußert.

Ca. 25% der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen leiden an einer allergischen Erkrankung. Die Häufigkeit der Lebensmittelallergien wird im Weißbuch „Allergie in Deutschland“ auf ca. 2–3% der Erwachsenen und ca. 4% bei Kleinkindern geschätzt (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

Tabelle 13.1 Einteilung der Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Lebensmittel

Erkrankung	Mechanismus	Symptomauslöser
Allergie	Immunreaktion	meist Proteine oder Glycoproteine aus den verschiedensten Lebensmitteln
Pseudoallergische Reaktion (PAR)	verschieden, jedoch keine Immunreaktion	häufig niedermolekulare Lebensmittel-inhalts- oder Zusatzstoffe
Intoleranzreaktionen	Enzymdefekte	z.B. Lactose, Fructose, Phenylalanin
Intoxikationen	pharmakologische bzw. toxikologische Wirkung	z.B. biogene Amine, Alkaloide, Bakterientoxine, Mykotoxine, Kontaminanten

Quelle: Gell PGH, Coombs RRA (1968)

(2004)). Andere Quellen gehen von einer Häufigkeit von bis zu 7,5% bei Säuglingen und Kleinkindern aus (Jäger L, Wüthrich B (2002)). Exakte Zahlen stehen aber nach wie vor nicht zur Verfügung.

Der Ablauf der Entstehung und der Mechanismus der Lebensmittelallergie kann vereinfacht folgendermaßen dargestellt werden: Beim Erstkontakt mit dem eigentlich nicht schädlichen Allergen kommt es zur „**Sensibilisierung**“. B-Zellen (Lymphozyten) mit spezifischen Rezeptoren für das Allergen werden zur Vermehrung angeregt. Aus diesen gehen spezialisierte Plasmazellen hervor, welche **Antikörper (Immunglobuline)** der Klasse **IgE** gegen das Allergen synthetisieren und an das Blut abgeben. Antikörper sind Glycoproteine, die mit **Antigenen**, hier also dem Allergen, hochspezifische nichtkovalente Bindungen eingehen können. Im Blut und in den Geweben befinden sich Zellen des Immunsystems (Basophile und Mastzellen), die Rezeptoren für den konstanten, nicht allergenspezifischen Teil der Antikörpermoleküle besitzen. Die Antikörper können an diese Rezeptoren binden, so dass die Zelloberfläche mit ihnen besetzt sein kann. Die Zellen haben außerdem die Eigenschaft, physiologisch aktive Mediatorsubstanzen, z.B. **Histamin**, **Serotonin** und **Leukotriene**, zu synthetisieren und diese in ihren Granula zu speichern.

Nach erfolgter Sensibilisierung kommt es bei wiederholtem Allergenkontakt nun zur eigentlichen allergischen Reaktion: Zwei membranständige IgE-Antikörper auf einer Mastzelle reagieren mit einem Allergenmolekül, werden durch dieses überbrückt und es kommt dadurch zur Degranulation der **Mastzellen**, die mit einer plötzlichen Freisetzung der **Mediatoren** einhergeht. Der Ablauf der allergischen Sofortreaktion ist schematisch in Abbildung 13.2 wiedergegeben.

Die Wirkung der Mediatoren und der Ort der Freisetzung (Reaktionsorgan) prägen das klinische Bild: Die Mediatorsubstanzen führen u.a. zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der angrenzenden Gewebe. Außerdem erhöhen sie die Permeabilität der Blutgefäße, was zu Rötungen und Schwellungen führen kann, und sie können Juckreiz auslösen, sofern sensible Nervenfasern erreicht werden. Einige der Mediatoren locken Zellen des Immunsystems, also z.B. B- oder T-Lymphozyten an. Je nach Reaktionsorgan treten dann die genannten klinischen Symptombilder auf.

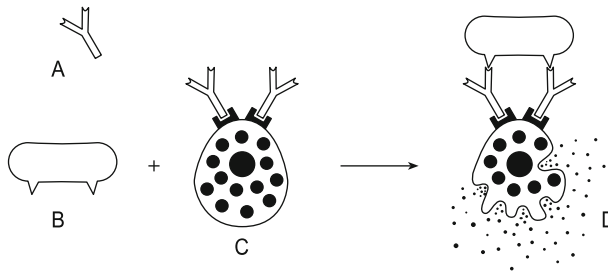


Abb. 13.2 Schematische Darstellung des Ablaufs der allergischen Sofortreaktion. Allergenspezifische IgE-Antikörper (a), die von Plasmazellen synthetisiert werden, binden sich an Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen (c) und führen so zu deren Sensibilisierung. Das Allergen (b) reagiert nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mit den membranständigen Antikörpern und führt zu deren Überbrückung. Dadurch kommt es zur Degranulation der Mastzelle (d), die mit der Freisetzung physiologisch aktiver Mediatorsubstanzen einhergeht.

Obwohl auch bei allergischen Reaktionen ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang besteht, sind die auslösenden Mengen z.T. äußerst gering: Bei „aggressiven“ allergieauslösenden Lebensmitteln wie z.B. Erdnuss, können Mengen von deutlich unter 1 mg des allergieauslösenden Lebensmittels bereits Symptome bei sehr empfindlichen Allergikern hervorrufen.

Die Neigung zur Entwicklung einer Allergie vom **Soforttyp** ist mit einer gewissen genetischen Disposition, also einer Erblichkeit verbunden, die mit dem Begriff **Atopie** bezeichnet wird. Bei Kleinkindern, die nicht oder für einen zu kurzen Zeitraum gestillt werden, wird eine verstärkte Neigung zur Ausbildung einer **Typ-I-Allergie** beobachtet.

13.2.2 Lebensmittelallergien, Lebensmittelallergene

Nahezu alle näher charakterisierten **Lebensmittelallergene** sind natürliche Proteine oder Glycoproteine. Zusatzstoffe sind aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes in der Regel hingegen nicht immunogen. Allgemein besteht die Ansicht, dass allergene Lebensmittelproteine relativ klein, gut löslich, stabil gegen Verarbeitungsprozesse und Erhitzung sowie gegen proteolytischen Abbau sind. Für jeden dieser Aspekte können allerdings auch Ausnahmen aufgeführt werden. Ferner wurde bisher kein gemeinsames Strukturmerkmal erkannt, das ein Lebensmittelprotein zum Allergen prädisponiert. Die von einem Antikörper spezifisch erkannten Regionen eines Antigens werden als **Epitope** bezeichnet. Viele „klassische“ Lebensmittelallergene sollen Sequenzepitope aufweisen, deren Antikörperreaktivität von der intakten Konformation des Proteins unabhängig ist. Allergene gehören sehr heterogenen Stoffklassen an. Als Allergene wurden identifiziert (s. Tabellen 13.2 und 13.3):

Tabelle 13.2 Wichtige Hauptallergene aus Lebensmitteln

Lebensmittel	Allergen	Funktion	Molmasse (kDa)	pI	Glycosylierung	Hitzebestabilität	Sequenz
Kabeljau (<i>Gadus cadaris</i>)	Gad C 1	Parvalbumin, Regulation des Ca ²⁺ -Flusses	12	4,8	ja	+	vollständig
Garnele (<i>Penaeus aztecus</i>) (u.a. Spezies)	Pen a 1	Tropomyosin, Regulation der Muskelkontraktion	36	5,2	ja	+	vollständig
Erdnuss (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 1	7 S Globulin, Speicherprotein	63	4,6	ja	+	vollständig
Sojabohne (<i>Glycine max</i>)	Ara h 2	Conglutin	17	5,2	nein	+	vollständig
	Ara h 3	Cupin (11S Speicherprotein)	40	~4,5	nein	+	vollständig
	Ara h 8	Bat v 1 Homolog	16,9	5	nein	-	vollständig
	Beta-	7 S Globulin,	~ 66	~ 5-4	ja	+	vollständig
	Conglycinin (verschiedene Untereinheiten)	Speicherprotein					
Haselnuss (<i>Corylus avellana</i>)	Glycinin (Saure Untereinheit)	Cupin (11S Speicherprotein)	~ 35 (exp.)	versch	nein	+	vollständig
	Gly m 4	Bet v 1 Homolog	16,6	4,4	nein	+	vollständig
	Gly m Bd30k	Vakuoläres Protein, Cysteineprotease	30-34	4,5	ja	+	vollständig
	Cor a 1.04	Bet v 1 Homolog	17,5	6,1	nein	-	vollständig
	Cor a 8	Nichtspezifisches Lipid Transfer Protein	9	10,7	nein	+	vollständig
	Cor a 9	Cupia (11S Speicherprotein)	60	k.A.	nein	k.A.	vollständig

Tabelle 13.2 (Fortsetzung)

Lebensmittel	Allergen	Funktion	Molmasse (kDa)	pI	Glycosylierung	Hitzestabilität	Sequenz
Paranuss (<i>Berthallletia excelsa</i>)	Ber e 1	2 S Albumin, Speicherprotein	12	5,8	nein	+	vollständig
Pfirsich (<i>Prunus persica</i>)	Pru p 3	Nichtspezifisches Lipid Transfer Protein	9	10–11	nein	+	vollständig
weißer Senf (<i>Sinapis alba</i>)	Sin a 1	2 S Albumin, Speicherprotein	14	11,2	k.A.	+	vollständig
Orientalischer Senf (<i>Brassica juncea</i>)	Bra j 1	2 S Albumin	14	k.A.	k.A.	+	vollständig
Weizen (<i>Triticum aestivum</i>)	15 kDa-Allergen	α -Amylase-/Trypsininhibitor	15	k.A.	ja	k.A.	vollständig
	Tri a LTP	Nichtspezifisches Lipid Transfer Protein	9	k.A.	nein	+	vollständig
	Tri a 19	Omega-5 Gliadin (Prolamin Speicherprotein)	65	k.A.	k.A.	+	teilweise
Gerste (<i>Hordeum vulgare</i>)	Hor v 1	α -Amylase-/Trypsininhibitor	15	k.A.	ja	k.A.	vollständig
Roggen (<i>Secale cerealé</i>)	Sec c 1	α -Amylase-/Trypsininhibitor	14	k.A.	k.A.	k.A.	vollständig
Reis (<i>Oryza sativa</i>)	16 kDa-Allergen	Amylase-/ Trypsininhibitor	16	6–8	k.A.	+	vollständig

k.A. Keine Angabe in der ausgewerteten Literatur
Die Arbeiten zur Weizen-, Roggen- und Gerstenallergie wurden zum Teil an Bäckern mit inhalativer Sensibilisierung durchgeführt.
Daten aus online Datenbanken:
IUUIS Allergen Nomenclature Subcommittee Official List of Allergens (<http://www.allergen.org/>)
Allergome (<http://www.allergome.org/>)
Inform All Food Allergen Databas (<http://foodallergens.ifrac.ac.uk/informall.html>)
Lorenz, AR, Vieths S (2006)

Tabelle 13.3 Wichtigste Eiklar- und Milch-Allergene

Bestandteil	Anteil	MW (kDa)	Isoelektrischer Punkt(pI)	Kohlenhydratanteil	Sensibilisierungsindex
<u>Eiklar</u>					
Ovomukoid (Gald 1)	11%	28	4,1-4,4	22-28%	70 (40-95)%
Ovalbumin (Gald 2)	54%	42,7	4,5-4,9	3%	60 (35-90)%
Ovotransferin (Conalbumin; Gald 3)	12%	80	6,0-6,8	2%	30 (20-45)%
Lysozym (Gald 4)	3,5%	14,3	10,7		10 (4-18)%
Ovomuzin	1,5-3,5%	5,5-8,3 mDa	4,5-5,0	30%	ca. 1-3%
<u>Eigelb</u>					
Serum Albumin (alpha-Livetin, Gald 5)	Livetine: ca 30	65-70	k.A.		Angaben uneinheitlich
Apovitellenin I (Very low density lipoprotein)	k.A.	9,5	k.A.		Angaben uneinheitlich
Apovitellenin VI (Apoprotein B)	k.A.	170	k.A.		Angaben uneinheitlich
<u>Kuhmilch</u>					
Bos d 8					
α-Casein	45-64%	23,6-25,2			43-70(-100)%
β-Casein	19-28%	24			
γ-Casein	3-7%	11,5-20,5			
κ-Casein		19			
Bos d 5					
β-Lactoglobulin	7-12%	18,3			43-52-82%
Bos d 4					
α-Lactoglobulin	2-5%	14,2			12-41-53%
Bos d 6					
Rinder Serumalbumin	0,7-13%	66,4			18-51%
Bos d 7					
Immunglobuline	1,4-2,8%	160			25-6%

Quelle: Jäger L, Wüthrich B (2002); <http://www.allergen.org/>

- hydrolytische und nicht-hydrolytische Enzyme
- Enzyminhibitoren
- Transportproteine
- Regulatorische Proteine
- Speicherproteine
- Abwehrproteine bzw. Stressproteine aus Pflanzen

Es ist bislang nicht abschließend geklärt, ob die Lebensmittelallergene überwiegend zu den Hauptproteinkomponenten der Lebensmittel gehören. Unter den dominanten Lebensmittelallergenen finden sich tatsächlich einige Hauptproteinkomponenten der Lebensmittel, z.B. **Ovalbumin**, **Caseine** oder auch das Speicherprotein **Glycinin**, das über 50% des Sojaproteins ausmacht. Andererseits kommt z.B. das Hauptallergen **Gad c1** nur in relativ geringen Mengen im Fisch vor. **α -Lactoglobulin** ist mit einem Anteil von 2–5% am Gesamtprotein der Milch für einen beachtlichen Teil der Patienten allergen. **Gly m1** macht nur etwa 2% des Gesamtproteins von Soja aus. Die allergenen α -Amylase/Trypsininhibitoren aus Getreide repräsentieren mit 1–2% ebenfalls nur einen geringen Teil der löslichen Getreideproteine. Dominante Fleischproteine wie **Actin** und **Myosin** sind praktisch nicht allergen. Diese Betrachtungen lassen den klaren Schluss, dass Allergene vor allem unter den Hauptproteinkomponenten der Lebensmittel zu finden sind, nicht zu.

Die Nomenklatur der Allergene basiert auf den lateinischen Namen der allergieauslösenden Spezies. So ist z.B. **Bet v1** das erste identifizierte und vollständig charakterisierte Allergen aus den Pollen von *Betula verrucosa* (Birke).

Die aktuelle Benennung von Allergenen wird von der International Union of Immunological Societies (IUIS) in einer im Internet zugänglichen Datenbank veröffentlicht (<http://www.allergen.org/>).

Weiterhin wurde mit dem „**Allergome-Projekt**“ eine sehr umfangreiche Datenbank etabliert, die molekulare und immunologische Informationen über Allergene bereitstellt (<http://www.allergome.org/>).

Den z.T. widersprüchlichen Auffassungen über Lebensmittelallergene zum Trotz ist es auffällig, dass Vertreter bestimmter Proteinfamilien häufiger als Allergene in Lebensmitteln identifiziert werden als andere, d.h. bestimmte Grundstrukturen von Proteinen sind offensichtlich besonders häufig allergen. So wurden kürzlich die Aminosäure-Sequenzen von 129 pflanzlichen Lebensmittelallergenen analysiert, diese fielen in nur 20 von 3849 möglichen Proteinfamilien (Jenkins et al. (2005)). Dabei gehörten sogar 65% der Allergene zu nur 4 bekannten Proteinfamilien, und zwar:

- **Prolamin-Superfamilie** (Speicherproteine, Stressproteine)
z.B. Ara h2 (Erdnuss), Pru p3 (Pflirsich)
- **Bet v1-Familie** (Stressproteine, pollenassoziiert)
z.B. Mal d1 (Apfel), Cor a 1.04 (Haselnuss)
- **Cupin-Familie** (Speicherproteine)
z.B. Ara h1 (Erdnuss), Cor a11 (Haselnuss)

- **Profiline** (regulatorische Proteine, pollenassoziiert)
z.B. Api g4 (Sellerie), Mal d4 (Apfel)

Grundsätzlich ist nahezu jedes proteinhaltige Lebensmittel zur Auslösung einer Lebensmittelallergie in der Lage. Neben bestimmten Obst-, Gemüse-, und Nussarten, die vor allem von Pollenallergikern nicht vertragen werden, sind **Erdnüsse, Soja** und andere **Leguminosen, Weizen, Sesamsaat, Kuhmilch, Hühnerei, Fisch**, sowie **Schalen- und Krustentiere** als Auslöser von Lebensmittelallergien wichtig. Im Säuglings- und Kleinkindalter werden Lebensmitteleallergien am häufigsten von Hühnerei und Kuhmilch ausgelöst. Beim Erwachsenen dominiert hingegen die sog. **pollenassoziierte Lebensmittelallergie**.

Für den Weg der Sensibilisierung müssen zwei Klassen von Lebensmittelallergenen unterschieden werden: „**Klassische Lebensmittelallergene**“ und „**pollenassoziierte Lebensmittelallergene**“. Erstere sind nach oraler Aufnahme sowohl zur Induktion der IgE Antwort (Sensibilisierung), als auch zur Auslösung von Symptomen in der Lage. Die in den Tabellen 13.2 und 13.3 aufgeführten Allergene gehören zu dieser Gruppe. Insgesamt ist die hohe Stabilität des allergenen Potenzials vieler klassischer Lebensmittelallergene gegen Verarbeitungs- und Zubereitungsprozesse auffällig. Bei **Fischen** ist sie so hoch, dass die auslösenden Allergene noch in Sprühtropfen des Kochwassers nachgewiesen werden können. Sie sind auf diesem Wege in der Lage, schwere respiratorische Symptome bei Fischallergikern auszulösen. Derartige Fallbeschreibungen gibt es auch von Kartoffelallergikern. Ferner sollen solche Phänomene auch beim Braten von **Eiern** vorkommen. **Casein** oder **Ovalbumin** sind in den meisten verarbeiteten Lebensmitteln noch allergen. Gleiches gilt für bestimmte **Sojabohnenallergene**. So war z.B. eine Untereinheit des Glycinins in gekochten Sojabohnen und in verschiedenen Sojalecithinen noch in allergener Form nachweisbar (Müller et al. (1998)). Erdnussprotein, das als verstecktes Allergen (international: **hidden allergen**) in verarbeiteten Lebensmitteln die meiste Aufmerksamkeit gefunden hat, weist eine außerordentlich persistente Aktivität auf.

Die **pollenassoziierte Lebensmitteleallergie** gegen frisches Obst, Gemüse und Nüsse ist in den deutschsprachigen Ländern zweifellos die häufigste Lebensmittelallergie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Diese Form der Lebensmittelallergie basiert auf der kreuzreaktiven Erkennung von Lebensmittelallergenen durch primär gegen Pollenallergene gerichteten IgE. Die wichtigste Gruppe der **kreuzreaktiven Lebensmittelproteine** ist verwandt mit **Bet v1**, dem Hauptallergen aus Birkenpollen. Mitglieder dieser Allergenfamilie wurden inzwischen in Apfel, Birne, Kirsche, Haselnuss, Sellerie und Karotte (s. Tabelle 13.4) sowie in Aprikose und Pfirsich sowie der Sojabohne identifiziert. Dies stimmt sehr gut mit einem wesentlichen Teil der klinisch beobachteten **Kreuzallergien** dieses sog. „oralen Allergiesyndroms“ (OAS) überein. Die Aminosäuresequenzen der kreuzreaktiven Lebensmittelproteine weisen Sequenzidentitäten von ca. 40–60% mit Bet v1 auf und sind ferner mit einer Gruppe von induzierbaren pflanzlichen Stressproteinen verwandt, die möglicherweise in Abwehrreaktionen der Pflanzen involviert sind (z.B. PcPR1-1 in Tabelle 13.4).

Tabelle 13.4 Pollenassozierte Lebensmittelallergene aus der Bet v1-Familie

Lebensmittel	Allergen	Molmasse (kDa)	pI	Sequenz- identität mit Bet v1a	Sequenz- identität mit PcPR1-1
Apfel	Mal dl	17,5	5,5	58	40
Kirsche	Pru al	17,7	5,8	59	41
Birne	Pyr cl	17,4	5,6	57	38
Sellerie	Api gl	16,2	4,4–4,6	40	61
Karotte	Dau cl	16,0	4,4	38	59
Haselnuss	Cor a 1.04	17,5	6,1	67	43
Sojabohne	Gly m 4	16,6	4,4	48	36
Erdnuss	Ara h 8	16,9	5,0	49	35,1

PcPR1-1: Pathogenesis related protein aus Petersilie

Quelle: Vieths S (2006); <http://foodallergen.ifr.ac.uk>

Tabelle 13.5 Weitere pollenassozierte Lebensmittelallergene

Allergen	Funktion	Vorkommen
Profiline	Regulation der Actinpolymerisation, Teilnahme an der Signaltransduktion	ubiquitär in eukaryontischen Zellen
IgE-reaktive 35 kDa-Proteine	Hohe Verwandtschaft mit Isoflavonreductasen	z.B. Birkenpollen, Apfel, Birne, Orange, Mango, Lychee, Banane, Mohrrübe
IgE-reaktive 60 kDa-Proteine	?	Pollen von Bäumen, Gräsern und Kräutern, Apfel, Sellerie
α -1,3-Fucose- und β -1,2-Xylosehaltige N-Glycane in zahlreichen pflanzlichen Glycoproteinen	?	ubiquitär in Pflanzen

? unbekannt

Quelle: Vieths S (2006)

Da bei den Betroffenen fast immer eine zuerst vorhandene **Inhalationsallergie** der Auslöser der Lebensmittelallergie ist, gehören die pollenassozierten Allergene mit großer Wahrscheinlichkeit zu den „unvollständigen“ Allergenen mit geringem oder nicht vorhandenem sensibilisierenden Potenzial. Pollenassozierte Lebensmittelallergene können also mit IgE, das gegen Pollenallergene gerichtet ist, reagieren und so allergische Symptome nach dem Lebensmittelverzehr hervorgerufen, aber nicht die Synthese von spezifischen IgE-Antikörpern induzieren. Ferner sind pollenassozierte Lebensmittelallergene im Gegensatz zu klassischen Lebensmittelallergenen oftmals thermolabil. Hinweise auf die primär sensibilisierende Wirkung der Pollenallergene ergeben sich unter anderem daraus, dass

- in mehr als 90% der Fälle die Pollenallergie der Obst- und Gemüseallergie vorausgeht
- die Lebensmittelallergie gegen Bet v1-assoziierte Allergene bei Patienten ohne Pollensensibilisierung praktisch nicht vorkommt
- die Pollenextrakte im wechselseitigen IgE-Hemmtest eine wesentlich höhere Aktivität entfalten als die Extrakte aus den assoziierten Lebensmitteln
- T-Zellen von Patienten mit oralem Allergiesyndrom von Bet v1 wesentlich stärker stimuliert werden als von den assoziierten Lebensmittelallergenen

Tabelle 13.4 fasst weitere kreuzreaktive Strukturen in Pollen und pflanzlichen Lebensmitteln zusammen, die nur für eine Minderheit der Pollenallergiker sensibilisierend sind. **Profiline** (s.a. 8.11) stellen darunter die wichtigsten Minorallergene dar. Da sie u.a. regulatorische Funktionen beim Aufbau des Cytoskeletts ausüben, kommen sie in fast allen eukaryontischen Zellen vor. Aufgrund ihres hohen Verwandtschaftsgrades sind pflanzliche Profiline äußerst kreuzreaktiv und können Allergien gegen fast jede Pollenart und nahezu alle pflanzlichen Lebensmittel auslösen. So wurden u.a. Unverträglichkeitsreaktionen gegen Apfel, Pfirsich, Haselnuss, Sellerie, Tomate und Lychee-Frucht bei Patienten mit Profilinsensibilisierung festgestellt. Glücklicherweise findet sich eine Profilinsensibilisierung nur bei ca. 10–20% der Pollenallergiker. Pollenunabhängige Lebensmittelallergien durch Profilinsensibilisierung wurden bisher nicht beschrieben.

Vor allem bei der Obstallergie, aber auch bei der Haselnussallergie wurden geographische Unterschiede in Sensibilisierungsmuster festgestellt. So sind im Mittelmeerraum und speziell in Gegenden, in denen keine Birken vorkommen, diese Lebensmittelallergien oft nicht pollenassoziiert und gehen mit deutlich schwereren Symptomen einher als in Nord- und Zentraleuropa. Die Allergiker aus dem Mittelmeerraum sind in der Mehrzahl nicht gegen Bet v1-verwandte Proteine, sondern gegen sog. **nicht-spezifische Lipid-Transfer-Proteine** sensibilisiert, die zur **Prolamin-Familie** gehören und sehr stabil sind. Es wird davon ausgegangen, dass diese Proteine klassische Lebensmittelallergene darstellen und den Organismus direkt sensibilisieren können. Warum dann aber entsprechende Sensibilisierungen kaum in den nördlicheren Regionen Europas gefunden werden, ist zurzeit noch unklar.

Die allergieauslösende Wirkung durch Proteine nach deren oraler Aufnahme widerspricht auf den ersten Blick der Vorstellung, dass Proteine im Verdauungstrakt in Aminosäuren gespalten und dann vom Körper aufgenommen werden. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass zum einen die pollenassoziierten Allergene bereits an den Schleimhäuten des Mund- und Rachenraumes zu Symptomen führen. Zum anderen können klassische Lebensmittelallergene vermutlich aufgrund ihrer relativ großen Stabilität im Verdauungstrakt in gewissem Ausmaß als intakte Proteine oder größere Proteinbruchstücke die Darmwand passieren. Beim Allergiker können zudem die Permeabilität der Darmwand verändert oder gewisse Schutzfunktionen, z.B. die Bildung von sekretorischem IgA, gestört sein, so dass es zu einer vermehrten Aufnahme von Proteinmolekülen aus dem Darm kommt.

Im Vergleich zur **Allergie** gegen **natürliche Lebensmittelinhaltsstoffe** ist die echte Lebensmittelallergie gegen Zusatzstoffe oder auch Rückstände und Kontaminanten eher selten. Verschiedene epidemiologische Studien haben eindeutig gezeigt, dass zumindest bei den wichtigen Inhalationsallergien, die Zahl der allergischen Erkrankungen von Soforttyp ansteigt. Für die Lebensmittelallergie ist festzustellen, dass vor allem die zunehmende „Internationalisierung“ unserer Ernährung (z.B. durch exotische Obst- und Gemüsearten usw.) zum Kontakt mit neuen Allergenen und damit auch zu Überempfindlichkeiten geführt hat, die früher in Mitteleuropa praktisch nicht beobachtet wurden. So treten heute beispielsweise relativ häufig Allergien gegen **Kiwi** auf. Einen ähnlichen Einfluss könnten einige moderne Ernährungsformen haben, die einen vermehrten Verzehr von rohem Getreide (Frishkornmüsli) vorsehen, welches stärker allergen wirkt als in erhitztem Zustand, und der Verzehr von früher unüblichen Getreiden, Hülsenfrüchten und Ölsaaten. Schließlich steigen parallel mit der Pollenallergie auch die pollenassozierten Lebensmittelallergien an.

13.2.3 Pseudoallergische Reaktionen, Pseudoallergene

Pseudoallergische Reaktionen (PAR) imitieren das klinische Bild der allergischen Reaktion; sie können eine nahezu identische Symptomatik zeigen. Sie beruhen ebenfalls auf einer Freisetzung physiologisch aktiver Mediatorsubstanzen. Diese ist allerdings nicht durch eine Immunreaktion ausgelöst bzw. eine solche ist nicht nachweisbar. Unter dem Begriff PAR werden Überempfindlichkeiten nach ganz unterschiedlichen Mechanismen, die z.T. noch unbekannt sind, zusammengefasst. Sie fallen daher bei der Einteilung der Unverträglichkeiten in Abbildung 13.1 unter den Begriff „undefiniert“ und werden zu den **Intoleranzreaktionen** gezählt.

Im Gegensatz zur echten Allergie sind pseudoallergische Reaktionen stärker dosisabhängig. Die Symptome können bereits beim ersten Kontakt mit den auslösenden Stoffen auftreten; eine spezifische Sensibilisierung ist somit nicht unbedingt erforderlich. Weiterhin unterscheiden sich PAR von Allergien dadurch, dass sie durch Hauttestungen i.d.R. nicht nachweisbar sind und dass die Unverträglichkeit nicht durch antikörperhaltiges Serum auf andere Individuen der gleichen Spezies übertragbar ist.

Das bekannteste Pseudoallergen ist die **Acetylsalicylsäure** (Aspirin, **ASS**). Als ein möglicher Mechanismus für die Auslösung einer PAR durch ASS wird eine Störung im Arachidonsäurestoffwechsel, nämlich die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase diskutiert (s. Abb. 13.3). Daraus soll eine verminderte Bildung von

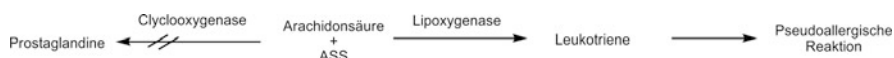


Abb. 13.3 Pseudoallergische Reaktion

Quelle: Ring J (1988)

protektiven **Prostaglandinen** und eine verstärkte Leukotriensynthese (Mediatoren!) bei überempfindlichen Personen resultieren (s. 6.1).

Ein weiterer Mechanismus für eine PAR ist z.B. die unspezifische Überbrückung zweier membranständiger IgE-Antikörper über deren Kohlenhydratanteil durch **Lectine**, also Proteine mit einer hohen spezifischen Bindungsfähigkeit für bestimmte Zucker, die z.B. in Hülsenfrüchten vorkommen (vgl. 11.2.6). Auch hier besteht der Fall der Mediatorfreisetzung ohne Immunreaktion.

Für viele andere PAR kommen diese Auslösemechanismen jedoch nicht in Betracht. Hier werden wiederum andere Ursachen, wie etwa die Destabilisierung der Mastzellmembran mit nachfolgender direkter Mediatorfreisetzung genannt.

Verschiedene Lebensmittelinhaltsstoffe, unter ihnen auch eine Reihe von Zusatzstoffen, können eine Pseudoallergie auslösen. Gegen den Farbstoff **Tartrazin**, der in einigen EU-Ländern noch eingesetzt wird, aber auch gegen **Benzoessäure**, **pHB-Ester**, **Sorbinsäure**, **Sulfite** und **Gallate** wurden Überempfindlichkeiten dieser Typs festgestellt. Daneben sollen Reaktionen gegen natürliche Bestandteile von Lebensmitteln vorkommen. Hier sind vor allem, die in vielen Obstsorten vorkommenden **Salicylate** zu nennen. Auffällig ist, dass es sich im Gegensatz zu den meisten bislang identifizierten Auslösern der Lebensmittelallergie bei den Pseudoallergenen häufig um niedermolekulare Verbindungen handelt. Die Pseudoallergie gegen Lebensmittelinhaltsstoffe ist im Vergleich zur echten Lebensmittelallergie gegen natürliche Lebensmittelbestandteile sehr selten. Die Angaben zur Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegen Zusatzstoffe schwanken von 0,03–0,15% bis 1–2% der in den jeweiligen Studien untersuchten Populationen.

13.2.4 Intoleranzreaktionen durch Enzymdefekte

Bereits vor der Entdeckung der pseudoallergischen Reaktionen wurden mit dem Begriff **Intoleranz**, der heute auch als Sammelbegriff für nicht immunologisch vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen verwendet wird (vgl. Abb. 13.1), solche Krankheitsbilder bezeichnet, denen angeborene oder erworbene **Enzymdefekte** zugrunde liegen. Sie führen zu Störungen im Bereich des Magen/Darmtraktes oder zu Stoffwechselstörungen. Im Gegensatz zu den unter 13.2.2 und 13.2.3 besprochenen Reaktionen werden die Symptome hier nicht durch Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus Immunzellen hervorgerufen.

Bedeutendste Beispiele für diesen Reaktionstyp, der natürlich wiederum ganz unterschiedliche Krankheitsbilder bezeichnet, sind Lactose-, Fructose- und Galactose-Intoleranz, Phenylketonurie, Glucose-6-phosphatasemangel (Favismus, vgl. 11.2.5) oder die glutensensitive Enteropathie (Zöliakie, Sprue):

- Die **Lactose-Intoleranz** beruht auf einem Mangel an β -Galactosidase in den Schleimhautzellen des Dünndarms, so dass Lactose nicht oder nur unzureichend gespalten und metabolisiert werden kann. Sie äußert sich durch Diarrhoe und tritt bei Asiaten und Afrikanern häufiger auf als bei Europäern.

- **Fructose-Intoleranzen** sind selten. Sie gehen auf einen Defekt an Fructose-1-phosphat-spaltender Phosphofructoaldolase zurück. Dadurch werden schwere Störungen des Glucosestoffwechsels hervorgerufen, die bis zum hypoglycämischen Schock und zum Tode führen können.
- Häufiger ist die **Galactose-Intoleranz**, die auf einen Mangel an Galactokinase oder Uridyltransferase zurückgeführt wird. Die Folge verminderter Umwandlung von Galactose in Glucose sind Galactoseanhäufung und Glucosemangel im Blut. Die vermehrte Reduktion von Galactose zu Galactit stört den Inositstoffwechsel im Gehirn und kann zu Intelligenzdefiziten führen.
- **Phenylketonurie** ist eine angeborene Krankheit. Sie wird durch ein Defizit an Phenylalaninhydroxylase hervorgerufen, so dass Tyrosinmangel auftritt. Die Folge ist eine Anhäufung von **Phenylalanin** im Blut und die Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure mit dem Harn. Tyrosinmangel und Phenylbrenztraubensäure-Anhäufung bewirken schwere geistige Schäden.
- Die **Ahorsirup-Krankheit** ist ein angeborener Mangel einer (Verzweigketten-) Aminosäure-Decarboxylase. Die Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin reichern sich in den Körperflüssigkeiten an und es entstehen verschiedene toxische Zwischenprodukte, vor allem Hydroxysäuren. Die Namensgebung beruht auf dem charakteristischen Geruch des Urins nach verbranntem Zucker, der vermutlich auf vermehrte Ausscheidung eines **α -Hydroxybuttersäureesters**, eines Abbauproduktes des Isoleucins, zurückzuführen ist. Die Krankheit kann im frühen Säuglingsalter zu einer schweren Hirnschädigung führen und hat häufig einen tödlichen Verlauf.
- In seltenen Fällen werden neben den relativ häufigen PAR gegen Sulfite auch **Sulfitintoleranzen** beobachtet, die auf einem angeborenen Defizit an Lebersulfitoxidase beruhen.
- Die **Zöliakie** oder **Sprue** ist eine Überempfindlichkeit gegen das **Gliadin** des Weizenklebers und anderer Getreidearten. Sie beruht vermutlich auf einem Enzymdefekt (Mangel einer spezifischen Peptidase) in den Schleimhautzellen des Dünndarms und tritt familiär gehäuft auf. Es treten Diarrhoe, Malabsorption und Resorptionsstörungen von Vitaminen und Mineralstoffen auf. Die Erkrankung stellt einen Sonderfall der Intoleranz dar, da sie mit der Bildung gliadinspezifischer, präzipitierender Antikörper, allerdings der Klasse IgG, einhergeht, weshalb neben der obengenannten Erklärung auch ein allergisches Geschehen als Ursache diskutiert wird.

13.3 Toxische Reaktionen

Das Vorkommen toxischer Stoffe in Lebensmitteln wurde in den Kapiteln 11 und 12 bereits ausführlich behandelt. **Toxische Reaktionen** auf Lebensmittel müssen jedoch auch an dieser Stelle erwähnt werden, weil die auftretenden Symptome manchmal zu Verwechslungen mit allergischen oder pseudoallergischen Reaktionen führen können. Sie gehen auf Stoffe in Lebensmitteln mit toxischer

oder pharmakologischer Wirkung zurück, bewirken aber keine Freisetzung von Entzündungsmediatoren, obwohl z.T. die gleichen Substanzen für die Entstehung der Symptome verantwortlich sind (Histamin!, Serotonin!).

Toxische Substanzen in Lebensmitteln können sehr unterschiedlichen Ursprungs sein, wobei die Dosis natürlich ausschlaggebend für die Wirkung ist:

- Natürliche biogene Inhaltsstoffe, z.B. **Alkaloide** (Solanin aus Kartoffeln oder Tomaten), **biogene Amine** wie Histamin oder Serotonin als Abbauprodukte von Aminosäuren (reifer Käse, Rotwein, Hefeextrakt, Sauerkraut, Bananen, Fisch, Walnüsse), **Phytoalexine** (z.B. Furocumarine aus Sellerie, Petersilie oder Pastinake) oder auch **toxische Proteine** (Lectine aus Hülsenfrüchten)
- Kontaminanten biogenen Ursprungs: Bakterientoxine, Saxitoxin etc., überhöhte Rückstände
- Umweltkontaminanten
- Bestimmte Zusatzstoffe, z.B. **Glutamat** („China-Restaurant-Syndrom“ bei empfindlichen Personen)

Zitierte Literatur

- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B (1995) Adverse reactions to food. *Allergy* 50:623–635
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (2004) Weißbuch Allergie in Deutschland, 2. Aufl. Urban & Fischer, München
- Gell PGH, Coombs RRA (1968) *Clinical aspects of immunology*, 2. Aufl. Blackwell, Oxford
- Jäger L, Wüthrich B (2002) *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*, 2. Aufl. Urban & Fischer, München
- Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry PR, Breiteneder H, Mills ENC (2005) Structured relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: an *in silico* analysis. *J Allergy Clin Immunol* 115:163–170
- Lorenz AR, Vieths S (2006) Nahrungsmittelallergene. In: Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J (Hrsg.) *Allergologie-Handbuch*. Schattauer, Stuttgart
- Müller U, Weber W, Hoffmann A, Franke S, Lange R, Vieths S (1998) Commercial soybean lecithins: a source of hidden allergens. *Z Lebensm Unters Forsch* 207:341–351
- Pirquet C (1906) Allergie. *Munch Med Wochenschr* 30:1457
- Ring J (1988) Pseudo-allergische Arzneimittelreaktionen. In: Fuchs E, Schulz KH (Hrsg) *Manuale allergologicum*, vol 4. Dustri Verlag, München, p 133
- Vieths S (2006) Nahrungsmittelallergene. In: Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J (Hrsg.) *Allergologie-Handbuch*. Schattauer, Stuttgart