

Aus dem Institut/der Klinik für Medizinische Klinik und Poliklinik
mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Gastrointestinale Barriere bei Patienten mit chronisch rezidivierender
Urtikaria

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Alexander Kühl
aus Stuttgart – Bad Cannstatt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Lochs
2. Prof. Dr. H. Vogelsang
3. Prof. Dr. med. J.-D. Schulzke

Datum der Promotion: 21.11.08

| Inhaltsverzeichnis | Seite |
|---|--------------|
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 Diagnostik und Therapie der Urtikaria | 6 |
| 1.1.1 Definition | 6 |
| 1.1.2 Klassifikation | 6 |
| 1.1.3 Mögliche Auslöser der Urtikaria und Pathogenese..... | 8 |
| 1.1.4 Nahrungsmittel und Pseudoallergien..... | 10 |
| 1.1.5 Therapie mit der pseudoallergenarmen Diät | 13 |
| 1.1.6 Magen- und Darmpermeabilität | 14 |
| 1.1.7 Helicobacter pylori-Infektion | 14 |
| 1.2 Gastroduodeno-intestinale Resorption | 14 |
| 1.2.1 Grundlagen des Magens und Dünndarms..... | 14 |
| 1.2.2 Gastrointestinale Barriere..... | 17 |
| 1.2.3 Orale Permeabilitätstests | 20 |
| 1.2.3.1 Gastroduodeno-intestinale Markersubstanzen | 20 |
| 1.2.3.2 Gastroduodeno-intestinale Permeabilität im klinischem Zusammenhang | 21 |
| 2. Fragestellung | 25 |
| 3. Material und Methoden | 27 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 27 |
| 3.2 Pseudoallergenarme Diät | 29 |
| 3.3 Zeitplan der Untersuchungen | 31 |
| 3.4 Gastroduodeno-intestinale Permeabilität | 32 |
| 3.5 Durchführung des gastroduodeno-intestinalen Permeabilitätstests | 32 |
| 3.6 Klinik der Hautsymptomatik | 34 |
| 3.7 Fragebögen | 34 |
| 3.8 IgE | 35 |
| 3.9 BSG | 36 |
| 3.10 Helicobacter pylori-Diagnostik | 36 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.11 | Gastroskopien | 36 |
| 3.12 | Eradikationen | 36 |
| 3.13 | Versuchs- und Messtechnik | 37 |
| 3.13.1 | Material der HPLC-Analytik | 37 |
| 3.13.2 | Methode der HPLC-Analytik | 37 |
| 3.13.2.1 | Aufarbeitung des Urins | 37 |
| 3.13.2.2 | Eluentenherstellung und Gaseinleitung | 38 |
| 3.13.2.3 | Analysenvorgang..... | 38 |
| 3.13.2.4 | Detektionsverfahren: Prinzip der integrierten gepulsten Amperometrie..... | 40 |
| 3.14 | Auswertung des gastrointestinalen Permeabilitätstests | 41 |
| 3.15 | Statistik..... | 41 |
| 4. | Ergebnisse | 42 |
| 4.1 | Hautsymptomatik..... | 42 |
| 4.2 | Gastroduodenale Permeabilität | 42 |
| 4.3 | Intestinale Permeabilität | 46 |
| 4.3.1 | Lactulose-Ausscheidung | 47 |
| 4.3.2 | Mannit-Ausscheidung | 51 |
| 4.3.3 | Permeabilitätsindex | 55 |
| 4.4 | IgE | 59 |
| 4.5 | BSG..... | 60 |
| 4.6 | Gastroskopien | 60 |
| 4.7 | Helicobacter pylori-Infektion und Gastroduodenale Permeabilität sowie Eradikation | 63 |
| 4.8 | Auswertung der Fragebögen | 65 |
| 4.8.1 | Gastrointestinale Beschwerden..... | 65 |
| 4.8.2 | Atopie/Atopiedisposition | 66 |
| 4.8.3 | Essensgewohnheiten | 66 |
| 5. | Diskussion | 69 |
| 6. | Zusammenfassung..... | 78 |

7. Literaturverzeichnis 79

1. Einleitung

1.1 Diagnostik und Therapie der Urtikaria

1.1.1 Definition

Die Urtikaria gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen. Es wird geschätzt, dass zwischen 15- 25% der Bevölkerung mindestens einmal im Leben eine urtikarielle Reaktion entwickeln ¹. Insgesamt scheint der Frauenanteil den Männeranteil leicht zu überwiegen ². Die akute Form ist 5 bis 10 Mal häufiger als die chronische Form ².

Die deutsche Bezeichnung „Nesselsucht“ stammt von der Ähnlichkeit der Urtikaria mit der Hautreaktion nach Brennesselkontakt. Die Urtika, auch Quaddel genannt, ist die Primäreffloreszens der Urtikaria. Sie wird als beetartig erhaben, scharf begrenzt und von derber Konsistenz beschrieben. Sie ist häufig von einem hellroten Reflexerythem umgeben und geht mit einem intensiven Juckreiz einher. Charakteristisch ist bei vollständiger Reversibilität die Flüchtigkeit der Quaddeln innerhalb einiger Minuten bis maximal 24 Stunden ². Der lokalen Schwellung liegt ein im oberen Corium lokalisiertes Ödem zugrunde.

Häufig treten die Quaddeln zusammen mit einem Ödem in der Subcutis auf. Dieses wird als Quincke- oder Angioödem bezeichnet. Es findet sich häufig im Bereich der Augenlider, aber auch die Lippen oder das Scrotum können betroffen sein. Jedoch nicht nur in der Haut, sondern ebenso im Bereich der Schleimhaut kann es zu Schwellungen kommen. So kann z. B. der Verzehr von Nahrungsmitteln zu einem lebensbedrohlichen Glottisödem führen ¹.

1.1.2 Klassifikation

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Ursachen und Erscheinungsbilder der Urtikaria. Häufig können auch verschiedene Urtikariaformen gleichzeitig vorkommen. Es wird unterschieden je nach der Zeitdauer der Erscheinung eine akute und chronische Form. Weiter wird unterschieden nach der Frequenz der Erscheinung bei täglichen Symptomen oder bei symptomfreien Tagen. Als dritte Unterscheidungsform wird nach den Ursachen der Erkrankung unterschieden (siehe Tab. 1).

Tab. 1. Klassifikation der Urtikaria nach Dauer, Frequenz und Ursachen

a) Nach Erkrankungsverlauf: Dauer und Häufigkeit**nach Dauer:**

spontane Urtikaria

akute Urtikaria < 6 Wochen meistens tägliches, plötzliches Auftreten von Urtikae

chronische Urtikaria > 6 Wochen spontanes Auftreten von Urtikae

nach Häufigkeit:

1. chronische kontinuierliche Urtikaria täglich
2. chronisch rezidivierende Urtikaria (CRU) symptomfreie Zeiträume von mehreren Tagen bis zu mehreren Wochen
- .

b) Nach physikalischen Auslösern: Auslösende Faktoren

Physikalische Urtikaria

1. Urtikaria faktitia mechanische Scherkräfte
2. verzögerte Druckurtikaria Vertikaldruck
3. Kälteurtikaria kalte Luft/ Wasser/ Wind
4. Wärmeurtikaria lokale Wärme
5. Lichturtikaria UV- oder sichtbares Licht
6. Vibrationurtikaria/-angioödem vibrierende Kräfte, z. B. Presslufthammer

c) Sonstige Formen der Urtikaria

1. chonlinergische Urtikaria
2. adrenergische Urtikaria
3. nicht physikalische Kontakturtikaria (immunologisch oder nicht-immunologisch)
4. aquagene Urtikaria

d) Erkankungen, die aus historischen Gründen zur Urtikaria zählen

1. Urtikaria-Vaskulitis
2. Urtikaria pigmentosa (Mastozytose)
3. familiäre Kälteurtikaria (Vaskulitis)
4. hereditäres Angioödem/ erworbenes Angioödem bei C1 INH – Mangel

(Tab. nach Zuberbier, Leitlinien DDG und BVDD, 2002)

Allgemein verläuft die Urtikaria schubförmig. Die Dauer eines Schubes variiert von einigen Stunden bis zu mehreren Wochen. Bestehen die Symptome insgesamt länger als 6 Wochen, wird von einer chronisch rezidivierenden Urtikaria gesprochen (CRU)³. Das klinische Bild der chronischen Urtikaria ist mit Ausnahme der Verlaufsdauer nicht von der akuten Urtikaria zu unterscheiden. Bei der chronischen Form wird zwischen einer chronisch rezidivierenden und einer chronisch kontinuierlichen unterschieden. Bei der chronisch rezidivierenden Form kommt es nach einem erscheinungsfreien Intervall von mindestens einem Tag zu erneuter Quaddelbildung. Bei den in unserer Studie untersuchten Patienten handelt es sich ausschließlich um Patienten mit einer CRU.

1.1.3 Mögliche Ursachen der Urtikaria und Pathogenese

Es gibt eine Vielzahl möglicher Ursachen der Urtikaria. Es kann unterschieden werden nach immunologischen, mikrobiellen, pseudoallergischen und anderen Ursachen (siehe Tab. 2). Gezeigt hat sich, dass die häufig angenommene IgE-vermittelte immunologische Form gar nicht so häufig ist⁴. In der Literatur werden jedoch sehr unterschiedliche Häufigkeiten der einzelnen Ursachen angegeben. Die für diese Studie wichtige Ursache der pseudoallergischen Reaktion (PAR) wird im nächsten Kapitel besprochen.

Tab. 2. Mögliche Ursachen der Urtikaria

| Ursache | Beispiel |
|---|---|
| a. Immunologisch | |
| 1. humorale Reaktion (meist IgE, gelegentlich IgG) | Medikamentenallergie (IgE und IgG) Nahrungsmittelallergie (IgE) |
| 2. unbekannte Antigene | Einige physikalische Urtikariaformen (Kälte-, Lichturtikaria, Dermographismus) |
| 3. autoimmun | chronisch idiopathische Urtikaria mit IgE-Rezeptor-AK |
| b. Mikrobiell | |
| 1. Viruserkrankungen | Hepatitis A oder B, Cytomegalie, Coxsackie |
| 2. Bakterienerkrankungen | Helicobacter pylori, Streptokokken |
| 3. Pilzinfektionen | Candida albicans |
| 4. Parasitosen | Giardia lamblia, Entamoeba, Trichinella, u.a. |
| c. Pseudoallergisch | |
| 1. Komplement-vermittelt | Hereditäres Angioödem, Wärmeurtikaria, Reaktionen auf Blutprodukte |
| 2. unbekannt | NSAR, Lokalanästhetika, Nahrungsmittel (Weiteres hierzu im nächsten Kapitel) |
| d. Andere | |
| 1. pharmakologisch | Kodein |
| 2. internistische Erkrankungen | Neoplasien, Sarkoidose |

(Tab.nach Zuberbier, Leitlinien DDG und BVDD, 2002)

Bei der **Pathogenese** der meisten Urtikariaformen steht am Ende der Kaskade eine Degranulation der dermalen Mastzelle. Hierbei werden vor allem Histamin, Kallikrein und Lipidmediatoren freigesetzt. Histamin, als wichtigster Mediator, und Kallikrein entfalten ihre Wirkung im Minutenbereich. Diese Reaktion wird als Sofortreaktion bezeichnet. Die Lipidmediatoren müssen erst de novo synthetisiert werden und wirken daher erst nach einigen Stunden. Diese Reaktion wird als verzögerte Sofortreaktion bezeichnet. Die freigesetzten Mediatoren führen zu einer Vasodilatation der Arteriolen der Haut (Rötung) und zu einer Kontraktion der Endothelzellen der Mikrovaskulatur. Hierdurch kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung der Gefäße und damit zu einer lokalen Ödembildung². Die Wirkung der Mediatoren ist erschöpflich, da einerseits das

Histamindepot in den Mastzellen begrenzt ist, andererseits das Histamin schnell enzymatisch abgebaut wird und gegenregulatorische Mechanismen stattfinden (z.B. durch vasokonstriktorische Prostaglandine) ⁵.

Bei den immunologischen Auslösern des Histamins kommt es überwiegend durch eine IgE-Bindung an der Mastzelle zu einer Mediatorfreisetzung aus der Mastzelle. Dagegen gibt es zahlreiche Substanzen, welche unabhängig von immunologischen Mechanismen die Mastzellen stimulieren und dadurch urtikarielle Reaktionen auslösen können. Zu den Substanzen gehören u.a. die Histaminliberatoren ³. Histaminliberatoren sind Substanzen, welche zur Histaminfreisetzung führen. Es gehören hierzu u.a. cGMP, Interferon, Acetylcholin, Prostaglandin F und die Substanz P. Letztere gehört in die Gruppe der Neuropeptide und wird aus Nervenenden ausgeschieden. Hier könnte ein Zusammenhang zu emotionaler Anspannung oder Streß gesehen werden ⁶. Die Vielzahl der Substanzen, welche pseudoallergisch eine CRU auslösen, wird im folgenden Kapitel besprochen.

1.1.4 Nahrungsmittel und Pseudoallergien

In der Literatur wird häufig nicht zwischen den Begriffen Nahrungsmittelunverträglichkeit, -allergie, -intoleranz und Pseudoallergie unterschieden. Eine Nahrungsmittelunverträglichkeit ist eine nicht näher klassifizierbare Gesundheitsstörung durch Nahrungsmittel ⁷. Eine Nahrungsmittelallergie ist eine immunologisch, meist IgE-vermittelte, bedingte Überempfindlichkeit (siehe Tab.1) ⁷. Der Begriff der PAR wird synonym auch als Nahrungsmittelintoleranz bezeichnet. Die PAR ist der klinischen Erscheinung der echten allergischen Reaktion, besonders der Typ-I-Reaktion nach Gell und Coombs ähnlich. Im Unterschied dazu verläuft sie aber ohne spezifische Sensibilisierung des Immunsystems ⁸. Sie kann daher schon beim ersten Kontakt mit dem Pseudoallergen auftreten. Ein Problem ist aber, dass bisher der Auslösemechanismus noch nicht bekannt ist ³. Es werden von Zuberbier et al. ⁹ folgende grundlegende Charakteristika für eine PAR beschrieben:

1. Reaktion ist **nicht** IgE-vermittelt
2. Klinik entspricht der allergischen Reaktion vom Soforttyp
3. Derzeit kein Hinweis auf gleichzeitig erhöhte Inzidenz von atopischen Erkrankungen
4. Reaktion ist dosisabhängig

5. Symptome sind schon beim ersten Kontakt mit dem Auslöser möglich
6. Reaktion auch auf chemisch nicht verwandte Stoffe
7. Hauttestungen besitzen keine Aussagekraft
8. Spontanheilungen sind möglich

Verschiedene Arbeitsgruppen beschreiben als pathophysiologischen Mechanismus für die CRU eine PAR^{9 10}. Während die Bedeutung der PAR für Medikamente wie Analgetika (z. B. Aspirin), Lokalanästhetika und Röntgenkontrastmittel gut dokumentiert ist^{8 11}, sind sowohl Prävalenz als auch Auslöser nahrungsmittelinduzierter PAR bisher zu wenig untersucht. Lebensmittelzusatzstoffe wie Antioxidantien, Farb- und Konservierungsstoffe, aber auch natürlich vorkommende Lebensmittelinhaltsstoffe wie Salizylate, Benzoessäureester und vasoaktive Substanzen, sind gut belegte Auslöser für eine PAR¹². Allerdings ist nicht jede Reaktion auf Zusatzstoffe eine PAR. In einzelnen Fällen kann es auch zu allergischen Reaktionen auf Farbstoffe (Tartrazin, Patentblau), Benzoessäure und Antioxidantien kommen^{12 13 14}. Ehlers et al.¹⁵ beschreiben Stoffgruppen mit pseudoallergenen Nahrungsmittelzusatzstoffen und Inhaltsstoffen (siehe Tab. 3). Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass unseren Lebensmitteln insgesamt bis zu 20 Tausend verschiedene Stoffe zugesetzt werden, ist es verständlich, dass nicht alle klinisch relevanten Nahrungsmittelzusatzstoffe bekannt sind. Konservierungsstoffe werden immer noch vielen industriell verarbeiteten Lebensmitteln zugesetzt. So findet sich Sorbinsäure in einer Vielzahl von Lebensmitteln wieder, wie z. B. in Milch und Milcherzeugnissen. Natriumnitrat findet sich in gepökelten Fleischerzeugnissen (z. B. Speck). P-Hydroxibenzoessäure wird vor allem in Fisch und Feinkostsalaten verwendet. Antioxidantien werden den Lebensmitteln zugesetzt (z. B. in verarbeiteten Nüssen und in Würzmitteln) um einen sauren Geschmack zu erzielen und um zu konservieren. Ebenso findet sich Natriumglutamat insbesondere in Würzmischungen. Die Azofarbstoffe sind künstliche Farbstoffe und dienen zum Färben von Lebensmitteln. Azorubin ist z. B. u. a. in Süßwaren, Brillantschwarz z. B. in Lakritzen enthalten. Eisen-III-oxid wird u. a. in Lachs- und Krabbenpaste verwendet. Die Salicylsäure ist eine gärungs- und fäulnishemmende organische Säure. Natürlicherweise kommt sie in Beerenfrüchten, Orangen, Aprikosen, Ananas, Gurken, Oliven, Weintrauben und Wein vor. Biogene Amine sind insbesondere in reifen Käsesorten, in Fisch und in Weinen enthalten.

Tab. 3. Pseudoallergene Nahrungsmittelzusatzstoffe und Inhaltsstoffe

| Stoffgruppe | Name | E-Nummer |
|--------------------------------------|------------------------------|----------|
| Konservierungsstoffe: | Sorbinsäure | E200 |
| | Natriumnitrat | E251 |
| | Natriummetabisulfit | E223 |
| | Natriumbenzoat | E211 |
| | p-Hydroxibenzoessäure,-ester | E214-219 |
| Antioxidantien: | Butylhydroxyanisol (BHA) | E320 |
| | Butylhydroxytoluol (BHT) | E321 |
| | Propylgallate | E310 |
| | Tocopherol | E306-309 |
| Geschmacksverstärker: | Natriumglutamat | E621 |
| Farbstoffe: | | |
| Azofarbstoffe: | Gelborange S | E110 |
| | Azorubin | E122 |
| Andere synthetische Farbstoffe: | Amaranth | E123 |
| | Ponceau 4 R | E124 |
| | Brillantschwarz BN | E151 |
| | Tartarazin | E102 |
| | Chinolingelb | E104 |
| Naturfarbstoffe: | Erythrosin | E127 |
| | Patentblau | E131 |
| | Indigokarmin | E132 |
| | Eisen-III-oxid, rot | E172 |
| | Cochinille/Karmin | E120 |
| Natürlich vorkommende Stoffe: | Salicylsäure | |
| | Biogene Amine | |
| | p-Hydroxibenzoessäureester | |
| Medikamente: | Analgetika, Antiphlogistika | |
| | i.v. Anästhetika | |
| | Lokalanästhetika | |
| | Kolloidale Plasmaexpander | |
| | Röntgenkontrastmittel | |
| | Muskelrelaxantien | |

(Tab.nach Ehlers, Allergologie, 1996)

1.1.5 Therapie mit der pseudoallergenarmen Diät

Die beste Therapie ist die Elimination des Auslösers der Symptomatik. Das Problem besteht jedoch darin, den oder die Auslöser zu finden. Somit ist die Diagnostik eng mit der Therapie verbunden. Ist der Auslöser bekannt, kann durch seine Elimination häufig eine Besserung der klinischen Symptomatik erreicht werden. In unserer Studie geht es um Nahrungsmittelpseudoallergien. Daher soll hier kurz auf die damit verbundene Therapieform eingegangen werden.

Hierfür wurde in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Charité Berlin eine spezielle Diät, eine sogenannte pseudoallergenarme Diät entwickelt^{15 16 17}. Diese Diät dient gleichzeitig der Diagnostik, d.h. dem Finden des Auslösers der Symptomatik und der Therapie pseudoallergischer Intoleranzreaktionen. Die pseudoallergenarme Diät besteht, wie der Name sagt, aus Lebensmitteln, welche arm an Pseudoallergenen sind. Hierzu zählen die im vorhergehenden Kapitel (Tab. 3) genannten Nahrungsmittelzusatz- und Inhaltsstoffe. Die exakte Durchführung der Diät wird in Kapitel 3.2 besprochen.

Liegt nach Abschluss der Diät eine klinische Besserung, bzw. eine Symptommfreiheit vor, so sind prinzipiell zwei Vorgehensweisen denkbar³:

- Unter stationären Bedingungen wird langsam ein Kostaufbau mit möglicherweise symptomerzeugenden Nahrungsmitteln, bzw. mit in Kapselform befindlichen Zusatzstoffen betrieben. Hierbei kann man das symptomerzeugende Agenz erkennen.
- Unter ambulanten Bedingungen ist es Ziel, die klinische Besserung bzw. die Symptommfreiheit zu erhalten. Aus diesem Grund werden möglichst nur Lebensmittel zusätzlich eingenommen, welche bekanntlich wenig pseudoallergenes Potential besitzen.

Bei beiden Vorgehensweisen ist es wichtig, dass ein Lebensmittel nur alle 3 Tage neu eingeführt wird, da Symptome in 50 % der Fälle erst nach 6-24 h auftreten. Dieser Zeitraum von 3 Tagen ist wichtig, da bei Auftreten von Symptomen das Lebensmittel erneut weggelassen werden kann und noch genügend Zeit besteht, um zur klinischen Besserung zurückzukehren³.

1.1.6 Magen- und Darmpermeabilität

In der Pathogenese der CRU bzw. der Nahrungsmittelpseudoallergie wird von verschiedenen Autoren eine veränderte Magen-Darmpermeabilität beschrieben^{18 19 20}. Auch nach Heyman et al.²¹, welche nicht zwischen Nahrungsmittelpseudoallergie und Nahrungsmittelallergie unterscheidet, ist ein bedeutender Faktor in der Pathogenese der Nahrungsmittelallergie eine veränderte Funktion der Magen-Darmbarriere. Nach diesem Konzept führt eine verminderte Magen-Darmbarriere zu einer erhöhten Resorption von Allergenen, welche eine lokale Immunreaktion auslösen. Diese kann dann wiederum zu einer Zunahme der Magen-Darmpermeabilität führen. Dadurch werden Substanzen über die Magen-Darmbarriere aufgenommen, welche bei einer intakten Schleimhaut sonst mit dem Stuhl auf natürlichem Wege ausgeschieden würden. Führen die aufgenommenen Substanzen zu einer PAR, werden sie als Pseudoallergene bezeichnet. Das Konzept der veränderten Magen-Darmbarriere wird noch ausführlich in Kapitel 1.2.2 besprochen.

1.1.7 Helicobacter pylori-Infektion

Es wird ein Zusammenhang der CRU mit einer Helicobacter pylori-Infektion vermutet. Die Studien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien zeigen eine hohe Prävalenz von Helicobacter pylori-Infektionen bei Patienten mit einer CRU und eine mögliche Heilung der CRU nach Eradikationstherapie bei einigen Patienten^{22 23 24 25 26}²⁷. Jedoch gibt es auch eine Vielzahl von Studien, welche keinen Zusammenhang zwischen Helicobacter pylori-Infektion und der CRU finden^{28 29 30 31 32 33 34 35 36}. Die widersprüchlichen Ergebnisse sind teilweise durch unterschiedliche Studientypen, verschiedene Helicobacter pylori-Nachweise, unterschiedliche Eradikationstherapien und Eradikationsdauer und verschiedene Kriterien bei der Begutachtung der Hauterscheinungen zu erklären.

1.2 Gastroduodeno-intestinale Resorption

1.2.1 Grundlagen des Magens und Dünndarms

Die Bedeutung des Magen-Darmtraktes im Zusammenhang mit der CRU ist, wie bereits geschildert, sehr groß. Deshalb soll auf einige Grundlagen, die in diesem Zusammenhang wichtig sind, eingegangen werden.

Der etymologische Ursprung des Wortes „**Magen**“ (mittelhochdeutsch: maga, niederländisch: maag) meint die Bedeutung „Beutel“. Der etymologische Ursprung des Wortes „**Darm**“ (althochdeutsch: daram, niederländisch: darm, schwedisch: tarm) bedeutet ursprünglich „Loch“ (im Sinne von After).

Man unterteilt den Magen in fünf Abschnitte: Pars cardiaca (Mageneingang), Fundus gastricus (Magenkuppel), Corpus gastricum (Magenkörper), Antrum und Pars pylorica (Pfortnerabschnitt). Beim lebenden erwachsenen Menschen misst der Dünndarm je nach Kontraktion eine Länge von ca. 3-4 Metern^{37 38 39}. Die Unterteilung des Dünndarms in Duodenum, Jejunum und Ileum erfolgt aufgrund anatomischer und physiologischer Gesichtspunkten. Durch die enorme Vergrößerung der Schleimhautoberfläche von mehr als 100m² des Dünndarms ist ein maximaler Kontakt zur Nahrung möglich^{37 38}. Eine wichtige Funktion des Magens und des Dünndarms ist die Resorption. Diese erfolgt hauptsächlich im Dünndarm. Nährstoffe und Vitamine werden überwiegend im proximalen Dünndarm resorbiert. Ausnahmen bilden Vit. B 12 und die Gallensäuren, welche im terminalen Ileum resorbiert werden⁴⁰. In den Dünndarm werden täglich 7 bis 9 Liter Flüssigkeit sezerniert. Diese besteht hauptsächlich aus Speichel, Magen- und Pankreassekret sowie Gallenflüssigkeit. 80 % davon werden im Dünndarm rückresorbiert, der Rest gelangt in den Dickdarm, wo weitere 90 % rückresorbiert werden⁴¹.

Es kann zwischen Transportweg und Transportart unterteilt werden:

A. Transportweg

Die Aufnahme kann prinzipiell parazellulär oder transzellulär erfolgen. Der parazelluläre Transport erfolgt über sogenannte tight junctions. Diese sind Abdichtungen der Zwischenzellräume gegen das Darmlumen. Im nächsten Kapitel 2.1.3 werden die tight-junctions genauer betrachtet. Beim transzellulären Transport muss die Substanz durch die Bürstensaummembran, das Zytoplasma und die basolaterale Membran der Enterozyten transportiert werden.

B. Transportart

Bei der Resorption wird zwischen passiver Diffusion, aktivem Transport und nichtionischer Diffusion unterschieden:

1. Passive Diffusion

Eine Carrier-unabhängige Molekülbewegung wird in Richtung des elektrochemischen Potentials oder eines Konzentrationsgradienten als passive Diffusion bezeichnet. Ein Beispiel ist die vor allem parazellulär stattfindende Ionenresorption bei postprandial hohen luminalen Ionenkonzentrationen^{39 42}. Der Transport erfolgt überwiegend über die tight-junctions. Beispiele dafür sind die u.a. in dieser Studie verwendeten Disaccharide Saccharose, Lactulose und das ⁵¹Cr-EDTA^{20 43}.

2. Erleichterte Diffusion

Die erleichterte Diffusion ist ein durch Carrier oder Kanäle (bzw. Poren) mediierter transzellulärer Transport. Der Transport ist nicht gegen ein Konzentrationsgefälle möglich und benötigt keine Stoffwechselenergie. Es besteht eine Sättigungskinetik und eine Teilchenselektivität. Dies ist vermutlich der wichtigste Aufnahmemechanismus für D-Fruktose³⁹ und Mannit²⁰, wobei bei Mannit auch ein parazellulärer Transport diskutiert wird^{20 44}. Ausführlicher wird in Kapitel 2.1.3 auf diesen Sachverhalt eingegangen.

3. Primär aktiver Transport

Beim aktiven Transport wird eine Substanz unter Energieverbrauch gegen ein elektrochemisches Gefälle transportiert („Bergauftransport“). Der aktive Transport ist Carrier-vermittelt und unterliegt daher einer Sättigungskinetik. Ein Beispiel hierfür ist die an der basolateralen Enterozytenmembran gelegene „Natriumpumpe“, welche Natriumionen im Verhältnis 3:2 aus der Zelle heraus und im Austausch Kaliumionen in die Zelle hinein transportiert³⁹.

4. Sekundär aktiver Transport

Beim sekundär aktiven Transport wird eine Substanz unter Ausnützung des durch primär aktiven Transport gewonnenen Gradienten einer anderen Substanz transportiert. Ein Beispiel ist der aktive Natrium-Glukose-Kotransport.

5. Zytopenmpsis und Pinozytose

Hierbei werden die Substanzen in abgeschnürten Membranvesikeln durch die Epithelzelle geschleust. Bei der Zytopenmpsis wird kein Substrat an Zellbestandteile

abgegeben. Der Transport verläuft durch die Epithelzelle hindurch von extrazellulär nach extrazellulär. Bei der Pinozytose permeiert Substrat innerhalb der Epithelzelle aus den Vesikeln in das Zytoplasma der Zelle. Es ist verständlich, dass auf diesem Wege besonders großmolekulare Substanzen unverändert aufgenommen werden können, wie z. B. Vitamin B₁₂⁴⁵.

An dieser Stelle soll kurz auf die Resorption von Kohlenhydraten eingegangen werden, da in dieser Studie Inertzucker zur Bestimmung der gastrointestinalen Permeabilität, welche in Kapitel 1.2.3 besprochen wird, verwendet wurden. Kohlenhydrate in der Form von Mono-, Oligo- und insbesondere Polysacchariden, stellen die Hauptenergiequelle der menschlichen Ernährung dar. Die Stärke ist Hauptbestandteil der Nahrungskohlenhydrate. Die Spaltung der Polysaccharide zu Oligo- und Disacchariden erfolgt durch die im Speichel und Pankreassekret enthaltene α -Amylase. Diese werden nach weiterer enzymatischer Spaltung in freie Zucker an der Membranoberfläche der Dünndarmschleimhaut über die oben beschriebenen Transportmechanismen aufgenommen^{40 46 47 48}. Jedoch nicht alle mit der Nahrung aufgenommenen Oligo-, bzw. Polysaccharide können durch Enzyme gespalten werden. In unserer Studie verwendeten wir die Disaccharide Lactulose und Saccharose sowie den Zuckeralkohol Mannit. Lactulose und Mannit werden nicht verstoffwechselt. Sie verbleiben zum größten Teil im Darmlumen und werden im Stuhl mit ausgeschieden bzw. von den Darmbakterien metabolisiert^{48 49 50}. Die Saccharose wird überwiegend im Dünndarm durch die Saccharase-Isomaltase abgebaut.

1.2.2 Gastrointestinale Barriere

Es wird vermutet, dass bei der Pathogenese der CRU wie auch bei anderen Erkrankungen (z. B. M. Crohn oder der Sprue/Zöliakie) eine Störung der Magendarmschleimhaut Barriere (gastrointestinale Barriere) eine wichtige Rolle spielt^{20 51 52 53}. Es wird angenommen, dass durch eine pathologisch veränderte Schleimhaut Barriere Stoffe aufgenommen werden, welche sonst mit im Stuhl ausgeschieden würden. Im Folgenden wird die pathologisch veränderte Schleimhaut Barriere erklärt und in Kapitel 2.1.5 wird auf den damit verbundenen klinischen Zusammenhang eingegangen.

Zunächst wird das strukturelle Korrelat der Schleimhaut Barriere, anschließend deren Funktion und Erfassung bzw. Quantifizierung erläutert.

A: Strukturelles Korrelat der Schleimhaut Barriere

Die Schleimhaut Barriere stellt eine Trennung der inneren Oberfläche des Körpers vom Darminhalt dar. Bei der Schleimhaut Barriere kann zwischen einer präepithelialen, einer intraepithelialen und einer subepithelialen Barriere unterschieden werden ⁵⁴

Gastrointestinale Barrierefunktion

Strukturelles Korrelat

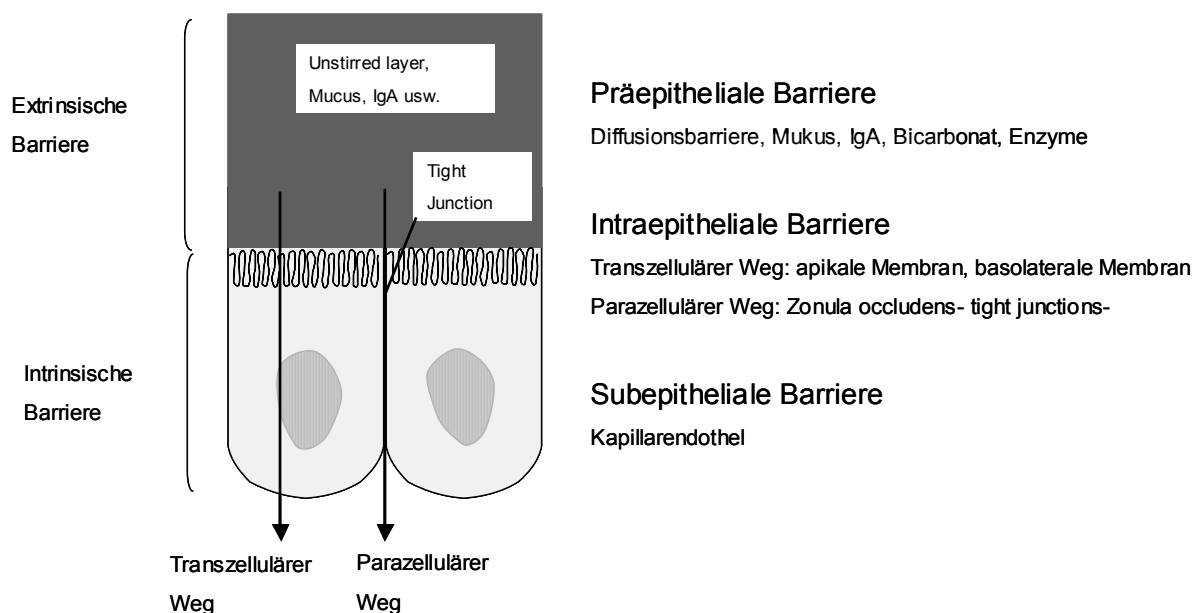


Abb. 1. Gezeichnet nach Menzies et al. (1972).

Die präepitheliale Barriere bildet eine Diffusionsbarriere und besteht aus Schleimschicht (Mucus), Bikarbonat, diversen Enzymen und einer Immunabwehr durch IgA-Antikörper. Die intraepitheliale Barriere besteht aus Fortsetzen (Zilien), bzw. Bürstensaum der Enterozyten, und dem Schlußleistennetz, d.h. den weiten tight-junctions zwischen den Enterozyten, welche den Interzellularspalt abdichten ^{44 55}. Es wird beschrieben, dass zwischen dem Bürstensaum sich sogenannte „Wasser-Poren“ bzw. „Lipid-Poren“ oder aber sogenannte „dichte“ tight-junctions befinden. Die subepitheliale Barriere besteht aus der Basalmembran der Enterozyten und dem

Kapillarendothel. Im Folgenden werden Struktur und Funktion der tight-junctions erklärt. Sie sind wichtig, um die Aufnahme von Molekülen aus dem Darmlumen zu verstehen. Die tight-junctions sind die Hauptstrukturen des Epithels, welche den epithelialen parazellulären Weg steuern^{53 56}. Es scheint, dass die tight-junctions sich postprandial öffnen, um Substanzen aus dem Magen-Darmlumen parazellulär aufzunehmen⁵⁵. Die relative Durchlässigkeit („leakness“) wird dabei von der Dichte der strands, aus welchen die tight-junctions gebildet werden, und der Anzahl der tight-junctions bestimmt. Zum Beispiel hat Gallenblasenepithel eine hohe Dichte an strands bei geringer epithelialer Durchlässigkeit. Das Epithel des Darmes hingegen hat eine geringe Dichte an strands bei hoher epithelialer Durchlässigkeit^{53 56 57 58}. Im Dünndarm gibt es Abschnitte, die mehr durch Zotten oder Krypten dominiert werden. Abhängig von der jeweiligen Präsenz der Zotten oder Krypten unterscheidet sich auch das Resorptionsverhalten⁴⁴⁵⁸. Im Krypten-dominierten Epithel, in dem es weniger strands in den tight-junctions gibt, ist auch die Durchlässigkeit erhöht. Im Zotten-dominierten Epithel, in welchem es mehr strands in den tight-junctions gibt, ist die Durchlässigkeit niedriger^{44 58}. Es konnte gezeigt werden, dass es Substanzen gibt, die zu einer Öffnung der tight-junctions und damit zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit des Epithels führen. Beispiele hierfür sind Ethanol⁵⁹, Clostridium Toxin A⁶⁰ und γ -Interferon⁶¹. Die Zunahme der epithelialen Durchlässigkeit korreliert direkt mit der Öffnung der tight-junctions und dem dadurch entstehenden Freiraum^{53 56}. Lässt man die störenden Substanzen weg, kommt es zum erneuten Schließen der tight-junctions^{62 63}. Das Öffnen und Schließen der tight-junctions ist energieabhängig.

B Funktion

Die Schleimhaut Barriere stellt sicher, dass nicht alle Stoffe, die in den Magen-Darmtrakt gelangen, auch aufgenommen werden. Sie stellt eine Art Schutzfunktion dar. Ist die Schleimhaut Barriere gestört, können vermehrt Stoffe aus dem Magen-Darmtrakt aufgenommen werden. Man spricht dann auch von einer erhöhten gastrointestinalen Permeabilität. So können z. B. sogenannte Makromoleküle, die im Größenbereich von 5-15 Angström (Å) liegen, aufgenommen werden⁵⁴. Makromoleküle stammen aus den unterschiedlichsten Quellen, wie z. B. aus der residenten Bakterienflora, aus den im Darmlumen angesiedelten Virusarten, oder aus der aufgenommenen Nahrung. Es werden verschiedene Aufnahmewege diskutiert^{54 20 44}.

Im 3-Wege-Permeations-Modell wird beschrieben, dass größere Makromoleküle wie Lactulose (9,5 Å) oder ⁵¹Cr-EDTA (11 Å) hauptsächlich über die „weiteren“ tight-junctions, d.h. parazellulär aufgenommen werden. Dagegen werden kleinere Makromoleküle wie das wasserlösliche Mannit (6,7 Å) über „Wasser-Poren“ und das lipophilere PEG 400 (5,3 Å) über „Lipid-Poren“ auch transzellulär aufgenommen^{20 44}.

Im Gegensatz dazu wird im Nur-Parazellulären-Permeations-Modell angenommen, dass alle Makromoleküle parazellulär aufgenommen werden. Kleinere Makromoleküle wie Mannit oder PEG 400 würden über „dichtere“ tight-junctions, die sich zwischen den Zotten befinden, aufgenommen. Größere Makromoleküle würden aufgrund ihrer Größe über die „weiteren“ tight-junctions, die sich zwischen den Krypten befinden, aufgenommen²⁰.

C: Erfassung und Quantifizierung

Die Erfassung und Quantifizierung der gastrointestinalen Permeabilität kann über ein In-vivo-Verfahren, das im Folgenden näher beschrieben wird, durchgeführt werden.

1.2.3 Orale Permeabilitätstests

1.2.3.1 Gastroduodeno-intestinale Markersubstanzen

Seit ca. 30 Jahren wird die gastrointestinale Permeabilität in vivo untersucht. 1974 beschrieb Menzies et al⁵³ zum ersten Mal das Konzept für die nicht invasive In-ivo-Untersuchung der gastrointestinalen Permeabilität mit Oligosacchariden als Markersubstanz. Hierbei werden Markersubstanzen oral eingenommen. Diese werden im Magen bzw. im Darm, ohne verstoffwechselt zu werden, aufgenommen und anschließend im Urin wieder ausgeschieden. Im Urin können die Markersubstanzen qualitativ und quantitativ bestimmt werden.

Die Markersubstanzen müssen besondere Eigenschaften aufweisen, um für die Untersuchung geeignet zu sein. Diese Eigenschaften sind Wasserlöslichkeit, Fettunlöslichkeit, keine Toxizität, keine aktive Resorption, keine Metabolisierung und die relativ schnelle und vollständige Ausscheidung im Harn. Des Weiteren sollten die Markersubstanzen nicht natürlicherweise im Körper vorkommen. Die Bestimmung der

im Urin ausgeschiedenen Markersubstanzen sollte sensitiv, korrekt und einfach durchzuführen sein ^{44 64}.

Seither wurden verschiedene Markersubstanzen untersucht. Es werden folgende Gruppen unterschieden: Polyethylglykole (PEG), radioaktivmarkierte Chelatkomplexe, Disaccharide und Zuckeralkohole. PEG 400 z. B., eine sehr teure Markersubstanz, besteht aus einem Gemisch unterschiedlicher Molekulargewichte (von 194 bis 502). Nach einer intravenösen Injektion von PEG 400 ist die Ausscheidung im Sammelurin jedoch nicht wie erwartet 100 %, sondern z. B. für PEG 194 26 % und für PEG 502 bis zu 69 % ⁶⁵. Das macht die Eignung der Markersubstanzen problematisch, da dadurch die Bestimmung im Sammelurin schwierig ist. Radioaktivmarkierte Chelatkomplexe, wie ⁵¹Cr-EDTA und ^{99m}Tc-DTPA, haben den Vorteil der einfacheren Bestimmung im Sammelurin jedoch den Nachteil radioaktiv zu sein. Zur Gruppe der Disaccharide gehören Saccharose und Lactulose. Beide erfüllen zum großen Teil die oben beschriebenen allgemeinen Kriterien einer Markersubstanz, wobei die Saccharose im Dünndarm durch die Saccharase-Isomaltase abgebaut wird. Sie ist damit eine spezifische Markersubstanz für den Magen und das Duodenum ^{66 67}. Jedoch ist die Bestimmung der Disaccharide im Sammelurin schwierig, da sehr geringe Mengen nachgewiesen werden müssen. Mit der High-performance-liquid-Chromatography gelingt jedoch eine hoch sensitive und spezifische Bestimmung im Sammelurin. Über die gleiche Messmethode werden die Monosaccharide und Zuckeralkohole im Sammelurin bestimmt. Zur ersten Gruppe gehört die L-Rhamnose und zur zweiten das Mannit.

1.2.3.2 Gastroduodeno-intestinale Permeabilität im klinischen Zusammenhang

Störungen der intestinalen Permeabilität wurden in verschiedenen Krankheitsbildern untersucht und nachgewiesen. Hierzu zählen z. B. die chronisch entzündliche Darmerkrankung M. Crohn, das Krankheitsbild der Sprue/Zöliakie, das Atopische Ekzem und Nahrungsmittelallergien bzw. Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Auch in der Pathogenese der CRU wird eine veränderte intestinale Permeabilität vermutet. Allerdings gibt es darüber bisher nur wenige Studien. Im Folgenden soll eine kurze Zusammenfassung über verschiedene klinische Aspekte einer Permeabilitätsstörung gegeben werden.

A. M. Crohn

In verschiedenen Studien der intestinalen Permeabilität von M. Crohn findet sich eine erhöhte intestinale Permeabilität^{51 68 69 70 71 72 73}. Wyatt et al.⁷⁴ zeigen eine signifikante Korrelation zwischen der intestinalen Permeabilität und der Wahrscheinlichkeit des erneuten Wiederauftretens von M. Crohn. In einigen Studien zu Verwandten ersten Grades von M. Crohn-Patienten zeigen sich bei 10-54 % eine erhöhte intestinale Permeabilität ohne Vorliegen klinischer Symptome^{68 75 76 77 78}. Eine genetische Beteiligung bei der Pathogenese des M. Crohns wird durch verschiedene Studien bekräftigt^{70 78 79}. Andere Studien dagegen widersprechen dieser These, indem sie erhöhte intestinale Permeabilitäten bei Ehegatten von M. Crohn Patienten feststellen^{77 80 81}. Ito et al.⁸² beschreiben, dass es im Rahmen einer elementaren Diät zu einer signifikanten Normalisierung der intestinalen Permeabilität bei M. Crohn-Patienten kommt.

B. Sprue/Zöliakie

In Studien zum Krankheitsbild der aktiven unbehandelten Sprue/Zöliakie zeigt sich eine veränderte intestinale Permeabilität^{83 84 85 86 87}. Einige Studien beschreiben eine erhöhte intestinale Permeabilität für die Markersubstanz Zellobiose^{50 85 88 89}, ⁵¹Cr-EDTA^{90 91 92}, Laktulose^{50 85 89 93} und andere Oligosaccharide [8]. Im Gegensatz dazu findet sich eine verringerte intestinale Permeabilität mit den Markersubstanzen aus der Gruppe der Zuckeralkohole wie Mannit^{50 85 86 87 89 93} und der Monosaccharide Rhamnose⁶⁵, sowie für PEG 400⁶⁴. Diese Ergebnisse werden als eine Verringerung der Oberfläche der Mukosa und einer damit geringeren transzellulären Aufnahme der kleineren Markersubstanzmoleküle interpretiert. Die Zunahme der intestinalen Permeabilität für die größeren Markersubstanzmoleküle wird als eine Störung der epithelialen Barriere gedeutet⁸⁴. Eine Studie zeigt, dass sowohl die gastroduodenale als auch die intestinale Permeabilität bei Sprue/Zöliakiepatienten vor der Therapie mit einer glutenfreien Diät erhöht sind. Nach der Therapie tritt eine Besserung ein⁸⁴. Vogelsang et al.⁹⁴ zeigen, dass bei Verwandten ersten Grades von Sprue/Zöliakiepatienten eine gestörte intestinale Permeabilität auf eine beginnende Sprue/Zöliakie hinweisen kann. Auch als Screening Test für Sprue/Zöliakie wird die

Untersuchung der intestinalen Permeabilität vorgeschlagen ⁸⁵, wobei dies noch kontrovers diskutiert wird ⁹⁵.

C. Nahrungsmittelallergie-intoleranz und CRU

Bei den vorliegenden Studien zur intestinalen Permeabilität wird jedoch nicht zwischen Nahrungsmittelallergie und Nahrungsmittelintoleranz unterschieden. Es zeigen sich sehr unterschiedliche Ergebnisse. Dies liegt wohl zum einen an der unterschiedlichen Definition der Erkrankungen, zum anderen an fehlenden aussagekräftigen Doppelblindstudien.

Eine normale intestinale Permeabilität bei einer klinisch bewiesenen Nahrungsmittelallergie bei Kindern findet sich mit den Markersubstanzen Lactulose ⁹⁶, L-Rhamnose ⁹⁶, PEG 400 ⁹⁷, PEG 1000 ⁹⁷ und Mannit ¹⁹. Dagegen findet sich in anderen Studien ebenfalls bei Kindern mit einer klinisch bewiesenen Nahrungsmittelallergie eine erhöhte intestinale Permeabilität für Lactulose ^{19 52} und ein signifikant erhöhter Index Lactulose/Mannit ¹⁹, sowie eine niedrigere intestinale Permeabilität für Mannit ⁵².

André et al. ⁵³ untersuchten insgesamt 67 Patienten mit einer CRU. Es zeigt sich eine signifikant erhöhte intestinale Permeabilität für Lactulose, ein signifikant erhöhter Index Lactulose/Mannit, sowie eine nicht signifikant verschiedene intestinale Permeabilität für Mannit. Paganelli et al. ¹⁸ untersuchten 24 Patienten mit einer CRU. Sie finden eine erhöhte intestinale Permeabilität für Kuhmilch β -Lactoprotein.

D. Atopisches Ekzem

Die Pathogenese des Atopischen Ekzems ist noch nicht vollständig geklärt. Wie bei der CRU vermutet man einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen aufgenommener Nahrung und der Hautsymptomatik. Es ist jedoch nicht klar, ob eine Nahrungsmittelallergie von Typ I, III, IV (nach Gell und Coombs) oder eine Nahrungsmittelintoleranz eine wesentliche Rolle spielen ⁹⁸. Es ist nicht geklärt, ob eine Störung der intestinalen Permeabilität vorliegt. Die Studien über die intestinale Permeabilität beim Atopischen Ekzem zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse ²⁰. Kein signifikanter Unterschied der intestinalen Permeabilität zu gesunden Normalpersonen findet sich mit folgenden Markersubstanzen: Mannit ^{99 100}, Lactulose ^{99 101}, dem Index

Zellobiose/Mannit ¹⁰², dem Index Lactulose/L-Rhamnose ^{96 101}, dem Index Lactulose/Mannit ^{99, 51} Cr-EDTA ¹⁰¹, PEG 400 ^{101 103}, PEG 600 ¹⁰⁴ und PEG 1000 ²⁰. Andere Studien finden eine erhöhte intestinale Permeabilität für Lactulose ^{53 100 105} und PEG 4000 ¹⁰⁴, sowie einen erhöhten Index Lactulose/Mannit ^{53 100 105} und einen erhöhten Index Lactulose/Rhamnose ^{106 107}.

2. Fragestellung

Die verschiedenen Pathomechanismen der CRU werden derzeit noch kontrovers diskutiert. Immer wieder sind verschiedene Nahrungsmittel und deren Einfluß auf die CRU Gegenstand der Diskussion. In der Dermatologischen Klinik des Universitätsklinikums Charité Berlin wurde eine spezielle pseudoallergenarme Diät, erfolgreich bei 73 % der Patienten eingesetzt ¹⁶.

Von Interesse ist, inwieweit sich bei Patienten mit einer CRU Veränderungen der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität feststellen lassen und ob Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelzusatzstoffe einen Einfluss auf die gastroduodeno-intestinale Permeabilität haben.

Zur Untersuchung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität werden orale Permeabilitätstests eingesetzt.

Zentrale Fragestellungen dieser Studie sind:

1. Liegt bei Patienten mit einer CRU eine veränderte gastroduodeno-intestinale Permeabilität vor?
2. Wie verhält sich die gastroduodeno-intestinale Permeabilität dieser Patienten vor, während und nach einer pseudoallergenarmen Diät?
3. Unterscheidet sich die gastroduodeno-intestinale Permeabilität bei Patienten, die durch die pseudoallergenarme Diät eine klinische Besserung erfahren (Responder), von denen, die keine klinische Besserung erfahren (Nonresponder)?
4. Lässt sich die Testung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität bei Patienten mit einer CRU als Screening für ein Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät in der klinischen Routine einsetzen?

Weitere Fragestellungen zur genaueren Abklärung der Pathogenese der Patienten mit einer CRU und deren Untergruppen der Responder und Nonresponder sind:

1. Findet sich ein Zusammenhang zwischen der CRU und einer Infektion mit *Helicobacter pylori*? Wie entwickelt sich die Erkrankung nach einer Eradikation?
2. Welche Gesamt-IgE-Werte liegen bei diesen Patienten vor?

3. Zeigen sich bei den gastroskopierten Patienten mit einer CRU pathologische Gastroskopiebefunde? Lässt sich ein Zusammenhang zwischen den Gastroskopiebefunden und der gastroduodenalen Permeabilität finden?
4. Lassen sich Zusammenhänge zwischen der CRU und dem Auftreten von allgemeinen gastrointestinalen Beschwerden finden?
5. Wie viele dieser Patienten meinen selbst zusätzlich eine atopische Erkrankung zu haben bzw. Verwandter ersten Grades von Atopikern zu sein?
6. Welche BSG-Werte haben diese Patienten?
7. Ernähren sich die Patienten mit einer CRU besonders pseudoallergenreich?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die in die Studie aufgenommenen Patienten erschienen in der Zeit von Januar 1997 bis Dezember 1997 in der Sprechstunde der Dermatologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums der Charité Berlin. Insgesamt 64 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. 55 Patienten (41 weibliche und 14 männliche) kamen letztlich zur Auswertung. Folgende 9 Patienten kamen nicht zur Auswertung: 6 Patienten brachen die pseudoallergenarme Diät vorzeitig ab, 2 Patienten nahmen während der Studiendauer zum Ausschluß führende Medikamente ein (Helicobacter pylori-Eradikation, Prednisolon), eine Patientin führte den gastroduodeno-intestinalen Permeabilitätstest aufgrund von Verständnisschwierigkeiten fehlerhaft durch. Der Altersdurchschnitt der Patientengruppe betrug 39,7 Jahre (SD \pm 17,0; von 18 bis 71 Jahre).

Für die Studie galten folgende **Einschlusskriterien**:

1. Es bestand eine CRU (Erkrankungsdauer mindestens 6 Wochen).
2. Zu Beginn der Studie musste mindestens zwei mal pro Woche eine Hautsymptomatik vorliegen.
3. Einverständnis zur Studienteilnahme.

Für die Studie galten folgende **Ausschlusskriterien**:

1. Patienten mit einer anderen Erkrankung, die mit einer Störung der gastrointestinalen Permeabilität einhergeht. Dies trifft auf Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu^{20 108 69} und auf Patienten mit einer Zöliakie^{83 85 86 87 94} sowie auf Patienten mit einer malignen Erkrankung²⁰.
2. Patienten mit bekannten Nierenfunktionsstörungen. Bei diesen Patienten kann es zu einer veränderten Ausscheidung der oral zugeführten Testsubstanz kommen. Dies würde zu einem falschen Wert der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität führen.
3. Patienten mit einer akuten Urtikaria (Erkrankungsdauer unter 6 Wochen), einer physikalischen Urtikaria (ausgelöst durch Kälte oder Wärme) oder einer Urtikaria factitia (ausgelöst durch mechanische Hautreize).

4. Patienten mit Einnahme von Corticosteroiden, Antibiotika, Immunsuppressiva, Zytostatika, peripheren Analgetika (antipyretisch und NSAR). Diese Medikamente können zu einer Störung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität führen. Untersuchungen zur gastroduodenalen Permeabilität mit Saccharose als Marker zeigen eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität nach Einnahme von Aspirin⁸⁸. Bei Patienten mit dem Krankheitsbild einer Rheumatoiden Arthritis und einer Einnahme von NSAR wurden ebenso erhöhte Werte der gastrointestinalen Permeabilität gefunden^{82 109 110 111}. In verschiedenen Studien zeigte sich nach Einnahme von Zytostatika eine gestörte gastrointestinale Permeabilität^{112 113}. Bestand bei den Patienten (n=27) unserer Studie eine aktuelle Medikation mit Antihistaminika (z. B. Zyrtec[®]), wurde diese, wenn weiterhin nötig, beibehalten. Jedoch 48 h vor der Durchführung des oralen Permeabilitätstests wurden diese nicht eingenommen. Ebenso wurden andere Medikamente, bei denen bisher kein Einfluss auf die gastrointestinalen Permeabilität nachgewiesen wurde, wie z. B. Antikonzeptiva und L-Thyroxin, am Tag der Durchführung des oralen Permeabilitätstests erst nach Testende eingenommen. Weitere Erläuterungen im Kap. 3.5.
5. Patienten mit Einnahme von Laxantien, die oft Lactulose enthalten. Die Lactulose ist aber Bestandteil der oral zugeführten Testsubstanzen und wird quantitativ im Sammelurin bestimmt. Zusätzlich zugeführte Lactulose würde die quantitative Bestimmung im Sammelurin verändern.

Zum Vergleich der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität der Patienten wurde eine **Kontrollgruppe** rekrutiert. Die Kontrollpersonen hatten keine Darmerkrankungen und erfüllten alle Ausschlusskriterien, die auch für die Patienten galten, wie z.B. keine Nikotin- und Alkoholkonsumption oder eine nicht erlaubte Medikamenteneinnahme. Die Untersuchung der Kontrollgruppe fand zum Zeitpunkt 1 (vor Diätbeginn) statt. Bei der Kontrollgruppe erfolgte keine diätetische Intervention. Die Kontrollgruppe bestand aus 27 gesunden Personen (15 weiblichen und 12 männlichen). Der Altersdurchschnitt der Kontrollgruppe betrug 31,5 Jahre (SD \pm 10,3; von 21 bis 60 Jahre). Die Personen der Kontrollgruppe rekrutierten sich zum einen Teil aus einer anderen Studie und zum anderen Teil aus dem Freundes-Bekanntenkreis sowie aus Mitarbeitern des Universitätsklinikums Charité.

3.2 Pseudoallergenarme Diät

Um die Patienten auf eine mögliche Pseudoallergie hin zu untersuchen, hielten die Patienten zu Hause über 24 Tage eine streng pseudoallergenarme Diät. Diese Diät wurde in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Charité für die Diagnose und Therapie der CRU bereits erfolgreich eingesetzt^{15 16 17}. Eine Übersicht über erlaubte und verbotene Nahrungsmittel ist in Tab. 4 dargestellt. Die einzelnen Nahrungsmittelzusatzstoffe wurden bereits in Tab. 3 in Kap. 1.1.4 dargestellt. Generell verboten sind dabei alle Nahrungsmittel, die Konservierungsstoffe, Farbstoffe oder Antioxidantien enthalten. Verdacht darauf besteht bei allen industriell verarbeiteten Lebensmitteln. Bei Milchprodukten wie z. B. Käse, ist etwa junger Gouda-Käse erlaubt, da er im Gegensatz zu reifem Gouda-Käse nur einen sehr geringen Anteil an biogenen Aminen enthält. Ebenso weisen Fisch und Wein einen hohen Anteil an biogenen Aminen auf und dürfen daher nicht verzehrt werden. Generell sind alle Alkoholika verboten. Zum einen aufgrund ihres Gehaltes an Sulfiden und biogenen Aminen, zum anderen können sie über das Abbauprodukt Essigsäure zu anaphylaktischen Reaktionen führen. Diejenigen Obst- und Gemüsesorten und Gewürze, die Salicylate und p-Hydroxibenzoessäureester enthalten, dürfen nicht verzehrt werden. Auch Eier und Eiprodukte sollen während der Diät nicht verzehrt werden, da die eierlegenden Hühner viele unüberschaubare, dem Futter beigefügte Zusatzstoffe aufnehmen und sich diese dann in den Eiern wiederfinden können.

Tab. 4. Pseudoallergenarme Diät

| | Erlaubt | Verboten |
|---------------------------------|--|--|
| Grundnahrungsmittel | Brot Brötchen ohne Konservierungsmittel, Gries, Hirse, Kartoffeln, Reis, Hartweizennudeln (ohne Ei), Reiswaffeln (nur aus Reis und Salz) | Alle übrigen Nahrungsmittel (z.B. Nudelprodukte, Eiernudeln, Kuchen, Pommes Frites) |
| Fette | Butter, Pflanzenöle (Kaltpressung) | Alle übrigen Fette (Margarine, Mayonnaise etc.) |
| Milchprodukte | Frischmilch, frische Sahne (ohne Carrageen), Quark, Naturjoghurt, Frischkäse (ungewürzt), wenig junger Gouda | Alle übrigen Milchprodukte |
| Tierische Nahrungsmittel | Frisches Fleisch, frisches Gehacktes (ungewürzt), Bratenaufschnitt (selbthergestellt) | Alle verarbeiteten tierischen Nahrungsmittel, Eier, Fisch, Schalentiere |
| Gemüse | Alle Gemüsesorten außer den verbotenen, z.B. Salat (gut waschen), Möhren, Zucchini, Rosenkohl, Weißkohl, Chinakohl, Broccoli, Spargel, | Artischocken, Erbsen, Pilze, Rhabarber, Spinat, Tomaten und Tomatenprodukte, Oliven, Paprika |
| Obst | Keins | Alle Obstsorten und Obstprodukte (auch getrocknetes Obst wie Rosinen) |
| Gewürze | Salz, Schnittlauch, Zucker, Zwiebeln | Alle übrigen Gewürze , kein Knoblauch, keine Kräuter |
| Süßigkeiten | Keine | Alle Süßigkeiten, auch Kaugummi und Süßstoff |
| Getränke | Milch, Mineralwasser, Kaffee, schwarzer Tee | Alle übrigen Getränke, auch Kräutertees und Alkoholika |
| Brotbeläge | Honig und die in den vorhergehenden Spalten genannten Produkte | Alle nicht genannten Brotbeläge |

(nach Zuberbier et al. 1993)

Tritt innerhalb der 24-tägigen pseudoallergenarmen Diät keine Symptombfreiheit oder wesentliche Besserung ein (siehe Kap. 3.6), können Nahrungsmittel als pseudoallergische Auslöser der Hautsymptomatik ausgeschlossen werden.

3.3 Zeitplan der Untersuchungen

Bei den Patienten, die die pseudoallergenarme Diät einhielten, wurde die Hautsymptomatik am Tag 11 und 24 evaluiert. Ein Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie wird in Tab. 5 gegeben. Es sind darin die einzelnen Untersuchungszeitpunkte und die Durchführung des oralen Permeabilitätstests im zeitlichen Ablauf der pseudoallergenarmen Diät dargestellt.

Tab. 5. Zeitplan der Untersuchungen

| Zeitpunkt 1 | Zeitpunkt 2 | Zeitpunkt 3 |
|--|---|---|
| Zeitraum vor Diätbeginn | 11. Tag der Diät | 24. Tag der Diät |
| Permeabilitätstest 1 | Permeabilitätstest 2 | Permeabilitätstest 3 |
| Vorstellung des Patienten in der Sprechstunde der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Charité | | |
| Durchführung folgender Diagnostiken: | | |
| 1. Helicobacter pylori | | |
| 2. IgE-Screening | | |
| 3. BSG Bestimmung | | |
| Erfassung der Ausprägung der Hautsymptome (Urtikariagrading) durch den Dermatologen | Erfassung der Ausprägung der Hautsymptome (Urtikariagrading) durch den Dermatologen | Erfassung der Ausprägung der Hautsymptome (Urtikariagrading) durch den Dermatologen |
| Erklärung und Durchführung von Test 1 (siehe Kap. 3.5) | Durchführung von Test 2 | Durchführung von Test 3 |

3.4 Gastroduodeno-intestinale Permeabilität

Zur Bestimmung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität wurden drei Zucker als Markersubstanzen verwendet. Diese wurden in 100 mL Wasser aufgelöst.

1. Saccharose (20g)
2. Lactulose (10g)
3. Mannit (5g)

Diese Zucker haben sich in Studien zur Bestimmung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität bewährt^{20 66 67 69}. Sie erfüllen durch ihre physiologisch-chemischen Eigenschaften die Kriterien, die eine Markersubstanz zur Bestimmung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität haben sollte (siehe Kap. 1.2.3).

Es werden unterschiedliche Resorptionswege und Resorptionsorte dieser drei Markersubstanzen beschrieben. Für den Zuckeralkohol Mannit wird eine transzelluläre oder aber möglicherweise parazelluläre Aufnahme diskutiert^{20 44 65}. Für die Disaccharide Saccharose und Lactulose wird eine parazelluläre Aufnahme durch die tight-junctions angenommen^{20 44 65}. Das Disaccharid Saccharose wird überwiegend im Magen und im Duodenum resorbiert. Die dort nicht resorbierte Saccharose wird im Dünndarm rasch durch die Saccharase-Isomaltase abgebaut. Saccharose ist daher eine Markersubstanz für die gastroduodenale Permeabilität^{66 67}. Das Disaccharid Lactulose und der Zuckeralkohol Mannit werden überwiegend im Dünndarm resorbiert²⁰. Lactulose und Mannit sind daher Marker für die intestinale Permeabilität. Um verschiedene Einflussgrößen, wie z. B. intestinale Transportraten, unterschiedliche Clearance oder inkomplette Urinausscheidung zu relativieren, hat es sich bewährt, für die intestinale Permeabilität einen Permeabilitätsindex (Lac% / Man%) anzugeben, da beide Zucker gleichermaßen von diesen Größen beeinflusst werden^{43 106}.

3.5 Durchführung des gastroduodeno-intestinalen Permeabilitätstests

Vorbereitung:

1. 8 Stunden Nahrungskarenz vor Testbeginn. Erlaubt war das Trinken von Wasser.
2. 48 Stunden Alkoholkarenz vor Testbeginn. Wie aus anderen Studien hervorgeht, erhöht die Aufnahme von Alkohol deutlich die intestinale Permeabilität^{114 115 116}.

3. 48 Stunden Medikamentenkarenz vor Testbeginn. Erlaubt waren Antihistaminika, Schilddrüsenmedikamente, Antikonzeptiva am Tag vor dem Test und am Testtag nach Durchführung des oralen Permeabilitätstests.
4. Nicht erlaubt war Tabakkonsum unmittelbar vor oder während des Tests. Studien belegen, dass Rauchen unmittelbar die intestinale Permeabilität verändert ¹¹⁷.

Die verwendete orale Permeabilitätslösung wurde als Trinklösung verabreicht. Diese wurde in der Apotheke des Universitätsklinikums Charité hergestellt. Es wurde jedem Patienten die Durchführung erklärt. Auf eventuelle Nebenwirkungen während der Durchführung wurde hingewiesen. Die häufigsten Nebenwirkungen, wenn auch insgesamt selten, waren eine einmalig auftretende Diarrhoe oder eine Flatulenz. Die Patienten wurden auch auf den sehr süßen Geschmack der oralen Permeabilitätslösung hingewiesen. Die Patienten führten den oralen Permeabilitätstest selbstständig zu Hause durch. Sie wurden angewiesen, den gesammelten Urin gekühlt aufzubewahren und ihn innerhalb 24 Stunden nach Testende in die Klinik zu bringen. Zusätzlich füllten die Patienten ein Patientendatenblatt aus. Hier gaben sie die aktuelle Medikamenteneinnahme, allgemeine Auffälligkeiten bei der Durchführung des oralen Permeabilitätstests, sowie Befindlichkeitsstörungen vor, während und nach dem Test an.

Die Patienten erhielten zwei Urinsammelgefäße, Gefäß A und Gefäß B. In Gefäß A wurde einmal der Urin vor dem Trinken der oralen Permeabilitätslösung gesammelt. Dieser Urin diente als Vergleichsurin, um eine endogene Mannitproduktion quantitativ erkennen zu können. Die Patienten tranken 100 mL der oralen Permeabilitätslösung (1121 mosmol/Kg). Nach dem Trinken der oralen Permeabilitätslösung wurde über 5 Stunden der Urin in Gefäß B gesammelt. Die Sammelgefäße enthielten Spuren des Konservierungsmittels Natriumacid. Während dieser fünf Stunden blieben die Patienten nüchtern. Zwei Stunden nach dem Trinken der oralen Permeabilitätslösung wurde ca. ¼ Liter Wasser zur Förderung der Diurese getrunken. Nach Abgabe der Urinsammelgefäße in der Klinik wurden die Volumina notiert und meist direkt der HPLC-Analytik zugeführt, oder je ein Aliquot bei – 20°C eingefroren und dann später der HPLC-Analytik zugeführt.

3.6 Klinik der Hautsymptomatik

Der Schweregrad der CRU wurde von einem Dermatologen während der Studiendauer drei Mal, einmal vor Diät, am 11. Tag der Diät und am 24. Tag der Diät, eingeteilt. Hierfür wurde ein Urtikariascore für die Urtikae (Anzahl und Größe der Urtikae und Pruritus) von 0 (= keine Symptome) bis 3 (= schwere Symptome) auf der Basis der Symptome der letzten 24 Stunden nach bekannten Leitlinien verwendet^{18 16 118} (siehe hierzu Tab. 6). Da die Ausprägungen der Urtikae im Laufe eines Tages sehr variabel sein können, wurde der Wert des Urtikariascores mit einem Urtikariatagebuch, das die Patienten selbst führten, in Einklang gebracht. Nach internationalem Konsensus ist dies verlässlicher als ein einmaliger Beurteilungszeitpunkt durch den Arzt. Als Hautsymptomatik vor bzw. nach der Diät wurde ein Zeitraum von fünf Tagen vor und nach der Diät ausgewertet, M=Mittelwert, ($M \pm SEM$). Als Diät-Responder wurden Patienten gewertet, die eine Reduktion des Urtikariascores um mindestens 50 % erreichten.

Tab. 6. Klinik der Hautsymptomatik

| Urtikariascore | 0 | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|-------|--------------------|----------------|------------------------|
| Einteilung des Juckreizes | Kein | Leicht | Mittel | Schwer |
| Anzahl der Urtikae | Keine | Wenig (<10) | Mittel (10-30) | Disseminiert (>30) |
| Durchmesser der Urtikae | Keine | Stecknadelkopfgroß | Linsengroß | Nicht mehr abzugrenzen |

(nach Paganelli et al., 1991)

3.7 Fragebögen

Die Patienten füllten drei Fragebögen aus. Der Urtikaria-Fragebogen diente der Erfassung und Abklärung der CRU. Es wurde auch nach Symptomen anderer urtikarieller Erkrankungen, wie der akute Urtikaria, der Urtikaria factitia, der Kälte-Wärme Urtikaria und der cholinergen Urtikaria gefragt. Wurden Symptome anderer urtikarieller Erkrankungen angegeben und diese durch den behandelnden

Dermatologen bestätigt, wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Weiter wurde nach der aktuellen Medikamenteneinnahme gefragt, um Patienten mit einer die gastroduodeno-intestinale Permeabilität beeinflussenden Medikation (siehe Kap. 3.1) zu erkennen und von der Studie auszuschließen. Des Weiteren wurde nach Erkrankungen des atopischen Formenkreises gefragt, um eine eventuell erhöhte Atopie/Atopiedisposition zu untersuchen. Die Ergebnisse werden in Kap. 4.9.2 dargestellt.

Der zweite Fragebogen erfasste die Essgewohnheiten der Patienten. Es wurde nach möglichen Auslösern der CRU gefragt, d.h. pseudoallergenreichen Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsmittelzusatzstoffen. Dies sind z. B. im Käse enthaltene biogene Amine, in geschmacksverstärkten Milchprodukten wie z.B. in Joghurts enthaltene Farb- und Konservierungsstoffe, in light-fettreduzierten Produkten enthaltene Emulgatoren und Konservierungsstoffe sowie in alkoholischen Getränken enthaltene biogene Amine und Schwefel. Sinn des Fragebogens war es, typische Essgewohnheiten der Patienten auf einen eventuellen Zusammenhang mit einer CRU hin zu untersuchen. Die Ergebnisse werden in Kap. 4.8.3 dargestellt.

Der dritte Fragebogen erfasste Beschwerden des Magen-Darm-Traktes. Es wurde nach Sodbrennen, Übelkeit/Erbrechen, Völlegefühl/Heisshunger, sonstigen Oberbauchbeschwerden, Obstipation, Diarrhoe und Flatulenz gefragt. Sinn des Fragebogens war es, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang der Beschwerden des Magen-Darm-Traktes mit der CRU zu finden ist. Die Ergebnisse werden in Kap. 4.8.1 dargestellt.

3.8 IgE

Es wird beschrieben, dass $< 1\%$ der CRU durch eine IgE-vermittelte Lebensmittelallergie verursacht wird. Zum überwiegenden Teil handelt es sich um eine pseudoallergische Reaktion⁶. Wie bereits erwähnt wurde, ist die pseudoallergische Reaktion nicht IgE-vermittelt. Um diesen Zusammenhang genauer zu betrachten, wurde das Gesamt-IgE (n=50) durch den CAP-Test (Pharmacia Diagnostik, Freiburg i. Br.) bestimmt. Bei $\text{IgE} > 150 \text{ kU/L}$ (n=19) wurde mittels eines Prick-Tests mit herkömmlichen oder verdächtigen Nahrungsmittelallergenen eine Typ-I-

Nahrungsmittelallergie nach Gell und Coombs untersucht. Es wurde bei keinem der Patienten eine klinisch relevante Typ-I-Nahrungsmittelallergie gefunden.

3.9 BSG

In der Fachliteratur wird beschrieben, dass gerade die CRU häufiger mit entzündlichen Prozessen gekoppelt ist. Die Signifikanz wird jedoch im Einzelnen kontrovers diskutiert⁴. Zur Untersuchung, inwieweit bei den Patienten ein entzündliches Geschehen vorliegt, wurde die BSG bei 40 Patienten der Studie untersucht.

3.10 Helicobacter pylori-Diagnostik

Bei Patienten mit einer CRU wird ein Zusammenhang zwischen der Helicobacter pylori-Infektion und der Erkrankung kontrovers diskutiert (Kap. 1.1.6).

Vor Diätbeginn wurde bei Patienten (n=53) der Studie ein serologischer Helicobacter pylori-ELISA-Test (Verion, Würzburg) durchgeführt.

3.11 Gastroskopien

Die Gastroskopien wurden in der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums der Charité, Campus Mitte, standardisiert durchgeführt. Medizinische Indikationen für die Gastroskopien waren eine Abklärung länger bestehender Magenbeschwerden, sowie Sodbrennen, Übelkeit, Völlegefühl oder eine Biopsieentnahme zur Helicobacter pylori-Diagnostik. Die Gastroskopien (n=19) waren nicht Teil der Studie. Die Daten wurden jedoch mit aufgenommen, um einen Hinweis auf mögliche Zusammenhänge zu geben.

3.12 Eradikationen

Im Rahmen der Gastroskopien wurden Biopsien zur Helicobacter pylori-Diagnostik entnommen. 10 von 12 Patienten mit positivem Helicobacter pylori-Befund wurden nach Abschluss der Pseudoallergenarmen Diät und der Permeabilitätstestung eradiziert. Eradiziert wurde mit einer Zweier-Kombination, bestehend aus 20 mg Omeprazol 2mal täglich und 1 g Amoxicillin 2mal täglich über 14 Tage. Die Eradikation mit anschließender Beurteilung des Hautbefundes war nicht Teil der Studie und wurde daher nicht standardisiert durchgeführt. Die Daten wurden mit aufgenommen, um einen Hinweis auf mögliche Zusammenhänge zu geben.

3.13 Versuchs- und Meßtechnik

3.13.1 Material der HPLC-Analytik

Die Messung der jeweiligen Zuckerkonzentration des Urins erfolgte durch die HPLC (**high performance liquid chromatography**) mit elektrochemischer Detektion (gepulst amperometrisch). Verwendet wurde ein System der Firma Dionex (Idstein, Deutschland) mit der Gradientenpumpe GP 40, der Vorsäule Carbopac PA 1, der Trennsäule Carbopac PA 1 (4x 250 mm) und dem elektrochemischen Detektor ED 40.

3.13.2 Methode der HPLC- Analytik

3.13.2.1 Aufarbeitung des Urins

Nach Abgabe der Urinsammelgefäße in der Klinik wurden die Harn-Volumina notiert. Ein Aliquot der Proben wurde entweder direkt der HPLC- Analytik zugeführt, oder je ein Aliquot bei – 20°C eingefroren, um dann später der HPLC- Analytik zugeführt zu werden.

Zur Herstellung des Aliquots wurden 500µL Harn in ein Eppendorfröhrchen pipettiert. Dazu wurde 50µL interner Standard pipettiert. Dieser bestand aus Meso-Erythrit (25 mmol/L) und Turanose (1,5 mmol/L), (Fluka, Buchs, Deutschland).

Meso-Erythrit ist ein Monosaccharid und Turanose ein Disaccharid. Der interne Standard diente als Kalibrierlösung. Weiter kamen zur Lösung hinzu: 50 µL 20 %ige Sulfosalicylsäure zur Proteinfällung und eine Spatelspitze Amberlite MB-3 (Merck, Darmstadt). Der Ionenaustauscher Amberlite MB-3 diente zur Salzfällung sowie zur Bindung von Farbstoffen. Die Probe wurde 10 min geschüttelt und anschließend 10 min mit 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein Kryo-Röhrchen abpipettiert und bis zur Analytik bei –20 C° eingefroren, oder direkt weiterverarbeitet. Zur Analytik wurden die Proben mit Reinstwasser 1:600 verdünnt. Das verwendete Reinstwasser wurde im eigenen Labor in einer Reinstwasseranlage (Barnstead, Dubuque, USA) gewonnen. Es hatte einen Widerstand von 18 MΩ-cm bei 25 °C (T.O.C. ≤ 3 ppb).

3.13.2.2 Eluentenherstellung und Gaseinleitung

50 %ige NaOH (J.T.Baker, VA Derenter, Holland) und Reinstwasser wurden zur Herstellung des Eluenten, einer 150 mmol/L NaOH-Lösung, verwendet. Der Eluent wurde nach der Herstellung für 10 min mit Helium durchströmt. Helium ist ein inertes Gas. Durch seine geringe Löslichkeit verbleibt es nur in geringen Mengen im Eluenten. Es verdrängt andere gelöste und freie Gase wie CO₃ und O₂ im und über dem Eluenten. Es verhindert somit eine Carbonatbildung und eine Reduzierung durch vorhandenes O₂.

3.13.2.3 Analysenvorgang

Die Proben wurden durch einen Peltier-gekühlten Autosampler AS 100 (TSP, San Jose, USA) der HPLC-Analytik zugeführt. Vor der Probenzugabe wurde eine Eichung mit externen Standards durchgeführt. Während der Analyse wurde jeweils nach 6 Proben ein externer Standard hinzugeführt. Zusätzlich enthielten die Proben einen internen Standard. Konzentrationen der externen und internen Standards werden in Tab. 7 aufgeführt. Die Analyse einer Probe wurde mit dem Prinzip der gepulsten Amperometrie gemessen. Sie dauerte 13 Minuten. In Abb. 2 der Ausdruck einer Analyse dargestellt.

Tab. 7. Konzentrationen externer und interner Standards

| Externer Standard | | | |
|-------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| | Mannit (mmol/L) | Lactulose (mmol/L) | Saccharose (mmol/L) |
| 0 | 3 | 0,15 | 0,15 |
| I | 5 | 0,25 | 0,25 |
| II | 10 | 0,5 | 0,5 |
| III | 20 | 1,0 | 1,0 |

Interner Standard

Meso-Erytrit Turanose
(mmol/L) (mmol/L)

25 1,5

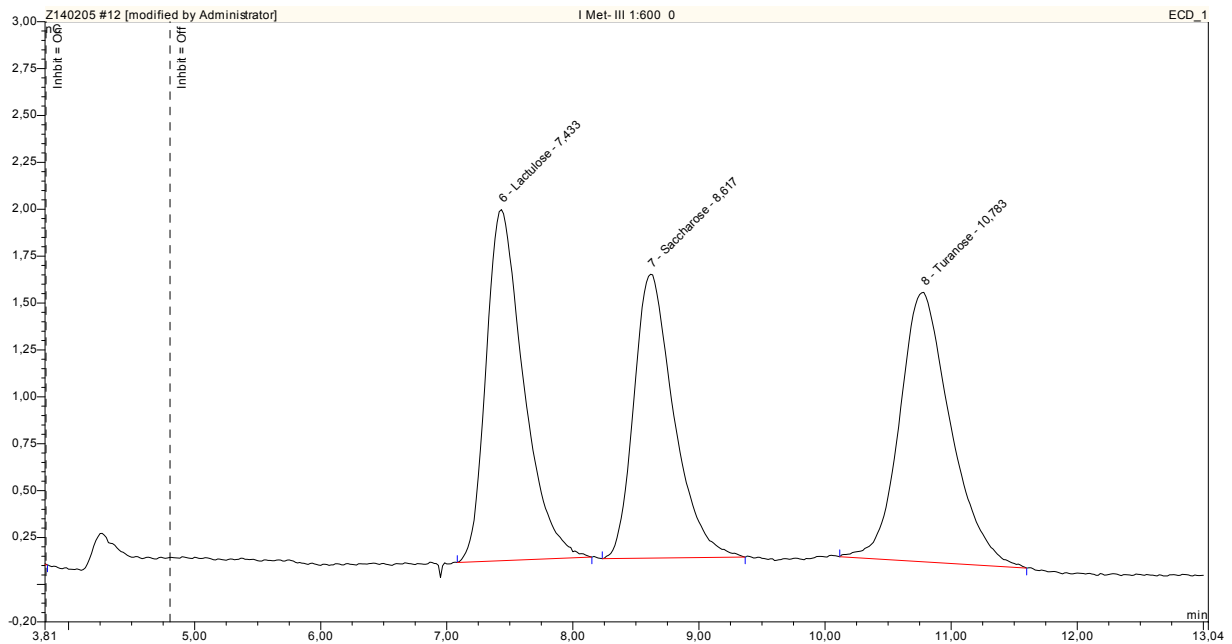
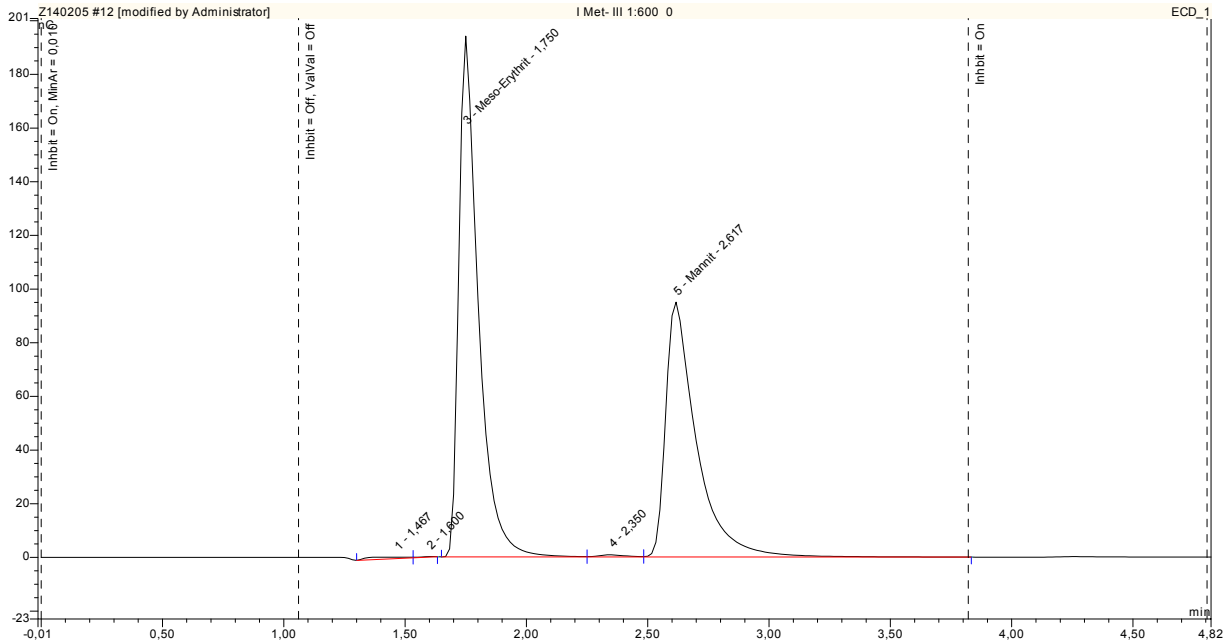


Abb. 2. Beispiel einer Analyse von Saccharose, Lactulose und Mannit.

3.13.2.4 Detektionsverfahren: Prinzip der integrierten gepulsten Amperometrie

Im Folgenden wird das Prinzip der integrierten gepulsten Amperometrie erklärt. Dieses liegt der HPLC zugrunde, mit der die Proben gemessen wurden.

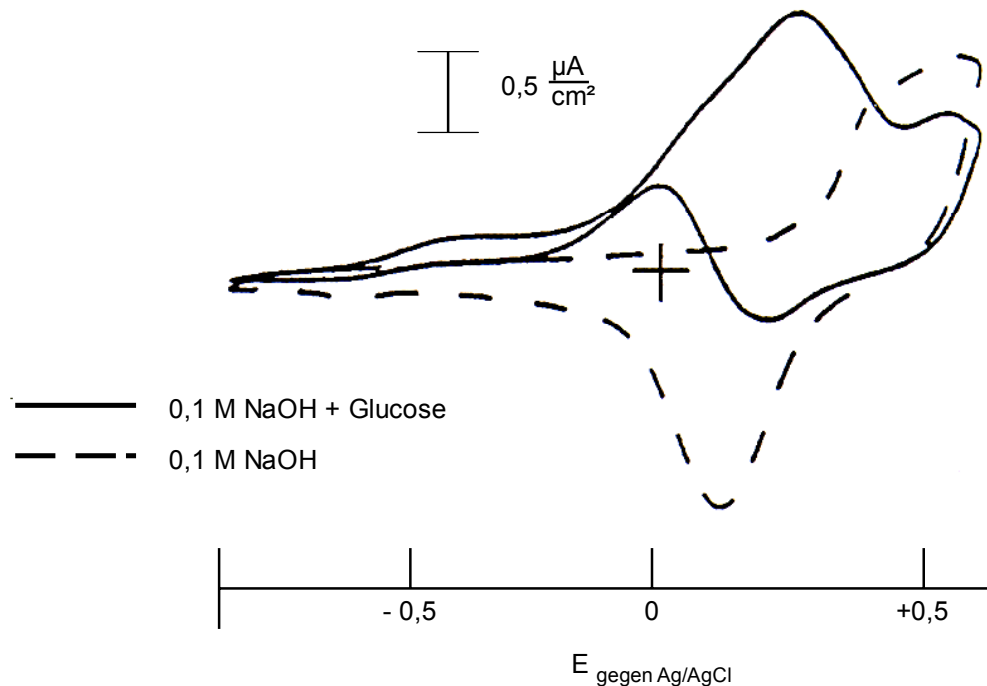


Abb. 3. Zyklische Voltametrie mit und ohne Probe-Glucose in einer 0,1 M NaOH-Lösung mit einer Gold-Arbeitselektrode. (Diagramm gezeichnet nach Bedienungsanleitung ED 40 Dionex 09/1993)

Die Abb. 3 zeigt eine zyklische Voltametrie der Probe-Glucose mit einer 0,1 M NaOH-Lösung mit einer Gold-Arbeitselektrode. Auf der x-Achse ist das angelegte Anwendungspotential aufgetragen. Auf der y-Achse wird der hieraus resultierende Strom angezeigt. Die gestrichelte Linie stellt den Hintergrundstrom dar, der von der 0,1 M NaOH-Lösung als Trägerelektrode ohne Probe-Glucose herrührt. Der Anstieg bei 0,25 V zeigt die Oxidation der Gold-Arbeitselektrode zu Goldoxid. Der Abfall bei 0,1 V zeigt die Reduktion des Goldoxids zu Gold. Die durchgezogene Linie zeigt den Stromverlauf nach der Zugabe der Probe-Glucose. Der Anstieg bei 0,1 V der durchgezogenen Linie zeigt die Oxidation der Probe Glucose. Man kann erkennen, dass bei 0,2 V der aus der Oxidation der Glukose resultierende Strom am höchsten und der Hintergrundstrom am niedrigsten ist. Durch die Anwendung dieses konstanten

Potentials würde aber die Empfindlichkeit schnell abnehmen, da sich an der Oberfläche der Arbeitselektrode eine Oxidschicht ausbilden würde. Dies wird verhindert durch das Anlegen eines „pulsierenden“ Potentials, d. h. ein für kurze Zeit angelegtes Potential, das unterhalb des aus der Reduktion des Goldoxid resultierenden Peaks liegt. Dadurch wird das an der Elektrode gebildete Oxid entfernt und man erhält eine aktive und stabile Oberfläche der Arbeitselektrode. Der Vorteil der Integration liegt darin, dass sich die bei der Oxidation und bei der Reduktion der Metalloberfläche der Arbeitselektrode auftretenden Ladungen, positive wie negative, gegeneinander aufheben und so der Einfluss auf die Basislinie gering bleibt, d.h. es eine „ruhigere“ Basislinie gibt.

3.14 Auswertung des gastroduodeno-intestinalen Permeabilitätstests

Zur Auswertung mit der HPLC-Analytik kam die Saccharose-Ausscheidung, Mannit-Ausscheidung, Lactulose-Ausscheidung und der Permeabilitätsindex Lactulose-Ausscheidung(%) / Mannit-Ausscheidung(%). Die Ergebnisse stellen die im Urin ausgeschiedene Menge in Prozent der oral aufgenommenen Menge dar.

3.15 Statistik

Die Statistik der Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Wernecke, zum Zeitpunkt der Studie Leiter der Medizinischen Biometrie des Universitätsklinikums Charité, Campus Mitte, berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse der Saccharose-Ausscheidung, der Lactulose-Ausscheidung, der Mannit-Ausscheidung und des Permeabilitätsindex erfolgte als Mittelwert (M) \pm SEM. **Gepaarte Vergleiche**, d. h. Vergleiche innerhalb einer Gruppe, z. B. Vergleiche von Test 1 und Test 3 in der Gruppe der Responder, wurden mit dem Wilcoxon-Wilcox-Test durchgeführt. **Ungepaarte Vergleiche**, d. h. Vergleiche verschiedener Gruppen, wie z. B. der Vergleich von Test 1 mit Kontrollen, Responder und Nonresponder, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Vergleiche in Kreuztabellen, wie z. B. beim Helicobacter pylori oder beim IgE, wurden entweder mit dem Chi-Quadrat-Test, bei einer Erwartungshäufigkeit >5 oder mit dem Exakten Test nach Fisher bei einer Erwartungshäufigkeit <5 durchgeführt. Als **signifikant** wurde ein Zusammenhang bei $p < 0,017$ betrachtet. Bei den p-Werten wurde eine α -Korrektur nach Bonferoni durchgeführt ($\alpha/3 = 1,7\%$). Die Signifikanzniveaus wurden jeweils angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Hautsymptomatik

55 Patienten mit einer CRU führten eine pseudoallergenarme Diät durch. Nach Diätende war bei 29 (53%) Patienten eine Besserung des Urtikariascores um über 50 % und davon bei 8 eine Symptomfreiheit im letzten Drittel der Diätzeit eingetreten (im Mittel 21 ± 1 vor Diät gegenüber 5 ± 1 nach Diät). Alle 29 Patienten, die auf die Diät ansprachen, bezeichneten wir als Responder.

Bei 26 (47%) der 55 Patienten trat keine entsprechende Reduktion des Urtikariascores ein (im Mittel 19 ± 1 vor Diät gegenüber 16 ± 1 nach Diät). Da diese Patienten nicht auf die pseudoallergenarme Diät ansprachen, wurden diese als Nonresponder bezeichnet.

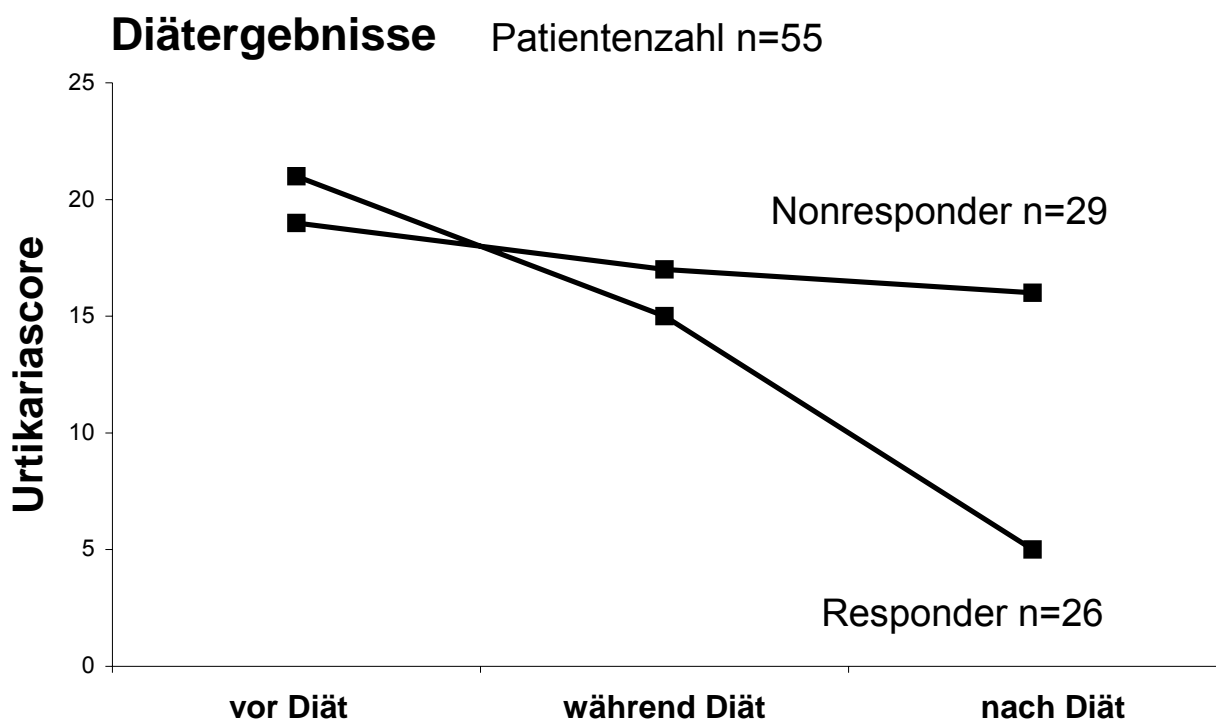


Abb. 4. Ergebnisse der pseudoallergenarmen Diät

4.2 Gastroduodenale Permeabilität (Saccharose-Ausscheidung)

In der Kontrollgruppe wurde im Mittel $0,10 \% \pm 0,01$ der insgesamt 20 g aufgenommenen Saccharose im fünf-Stunden-Sammelurin ausgeschieden ($M + 2 SD = 0,23 \%$).

In der Gruppe der Urtikaria-Patienten wurde in Test 1 (vor Diät) im Mittel $0,26 \% \pm 0,03$ der aufgenommenen Saccharose ausgeschieden. Dies entspricht einer signifikant höheren Ausscheidung im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Nach Unterteilung der Urtikaria-Patienten in Responder und Nonresponder, war die Saccharose-Ausscheidung zwischen den Nonrespondern und der Kontrollgruppe in Test 1 nicht unterschiedlich. Im Gegensatz dazu fand sich in der Gruppe der Responder eine signifikant erhöhte Saccharose-Ausscheidung in Test 1 ($0,36 \% \pm 0,04$) gegenüber der Kontrollgruppe (siehe hierzu Abb. 5 und Tab. 8).

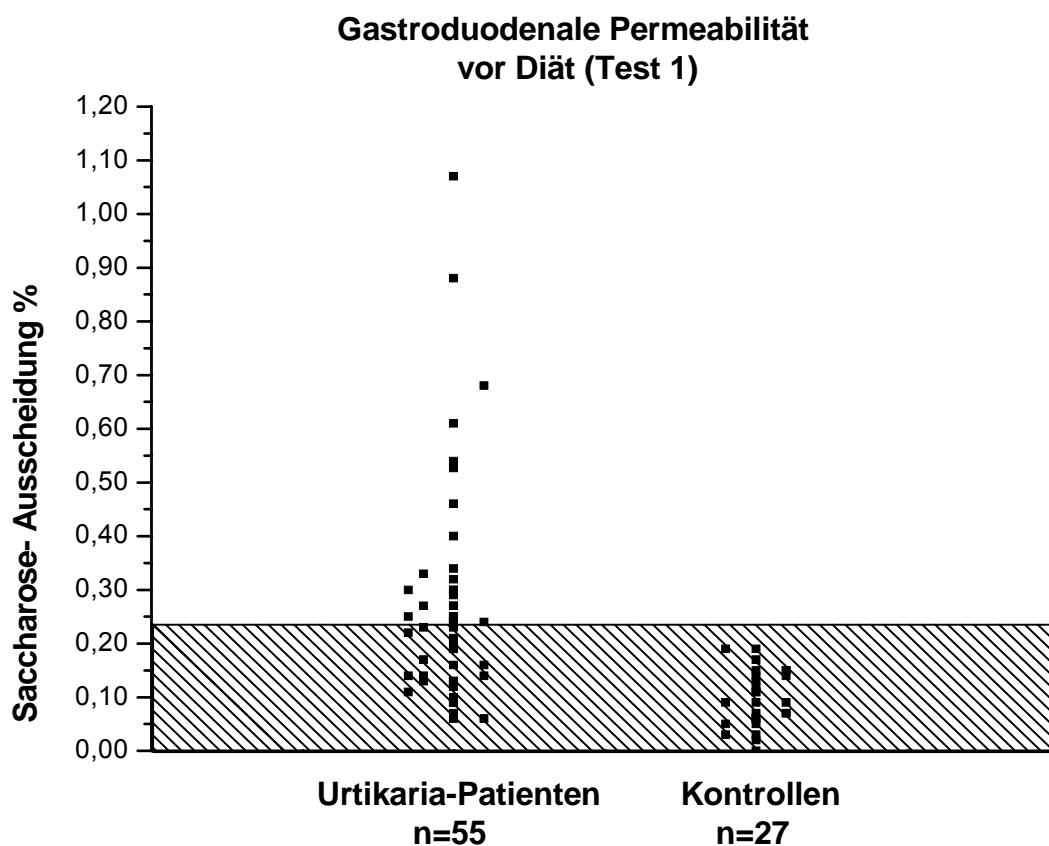


Abb. 5. Gastroduodenale Permeabilität (Saccharose-Ausscheidung) in Test 1. Deutlich erhöhte Werte in der Gruppe der 55 Urtikaria-Patienten. Werte im Normbereich in der Gruppe der 27 Kontrollen. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 \text{ SD} = 0,23 \%$).

Tab. 8. Gastroduodenale Permeabilität (Saccharose-Ausscheidung %) in Test 1

| Kontrollen (n=27) | Patienten (Gesamt) (n=55) | Nonresponder (n=26) | Responder (n=29) |
|----------------------|------------------------------|------------------------|---------------------|
| 0,10 ± 0,01 | 0,26 ± 0,03* | 0,15 ± 0,01 | 0,36 ± 0,04* |

M ± SEM. Signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$: * zu den Kontrollen (Mann-Whitney-U-Test)

Wie in Tab. 9 dargestellt, zeigte sich im Vergleich zwischen den Tests eine deutlich unterschiedliche Saccharose-Ausscheidung der Nonresponder und der Responder.

Tab. 9. Gastroduodenale Permeabilität (Saccharose-Ausscheidung %)

| | Test 1 | Test 2 | Test 3 |
|------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Nonresponder (n=26) | 0,15 ± 0,01 | 0,16 ± 0,02 | 0,16 ± 0,02 |
| Responder (n=29) | 0,36 ± 0,04 [#] | 0,25 ± 0,03 | 0,19 ± 0,02 [#] |

M ± SEM. Signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$: [#] zwischen den Tests (Wilcoxon-Wilcox-Test).

Bei den Nonrespondern war die Saccharose-Ausscheidung in Test 2 (0,16 % ± 0,02) und in Test 3 (0,16 % ± 0,02) nicht signifikant verschieden gegenüber Test 1.

Bei den Respondern zeigte sich ein Trend zur Verringerung der Saccharose-Ausscheidung von Test 1 zu Test 2. In Test 3 hatte die Saccharose-Ausscheidung der Responder (0,19 % ± 0,02) signifikant gegenüber Test 1 abgenommen.

Zur Veranschaulichung der unterschiedlichen gastroduodenalen Permeabilität der Responder und der Nonresponder in Test 1 und Test 3 dienen Abb. 6 und 7. Hier zeigte sich, dass es ohne Besserung der Hautsymptomatik auch zu keiner Abnahme der Saccharose-Ausscheidung kam. Bei den Nonrespondern lagen Test 1 und Test 2 überwiegend im Normbereich. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass es bei Respondern

mit einer Besserung der Hautsymptomatik zu einer Normalisierung der Saccharose-Ausscheidung kam.

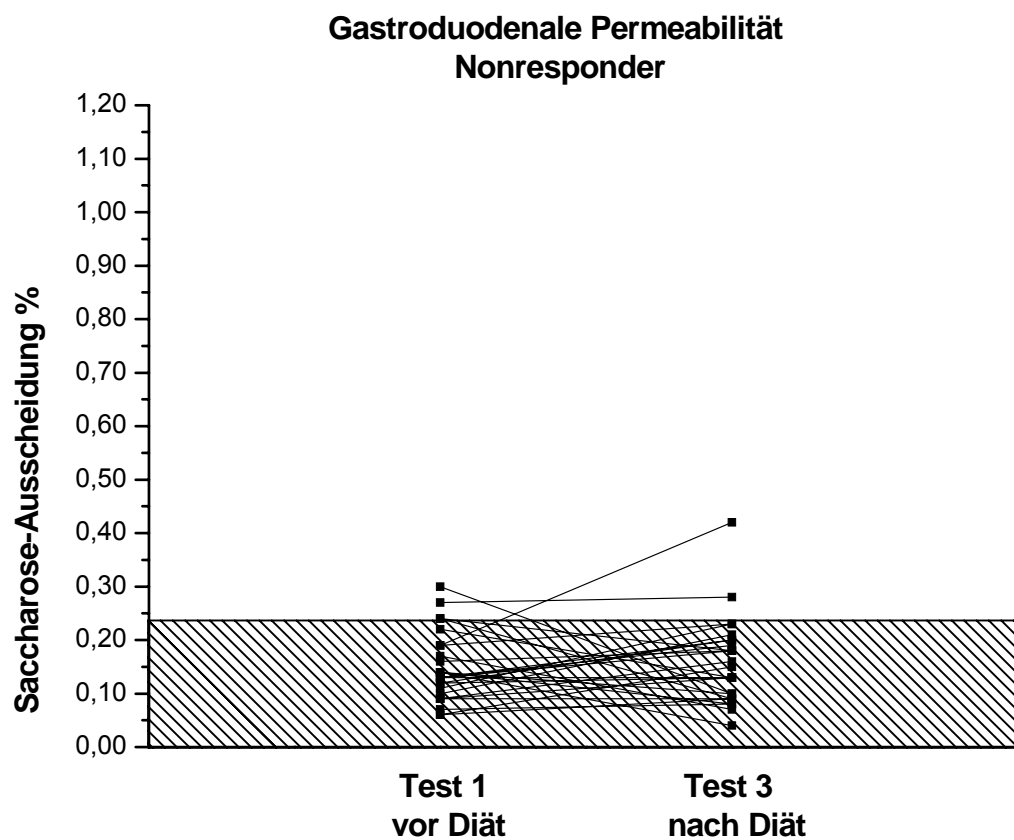


Abb. 6. Gastroduodenale Permeabilität (Saccharose-Ausscheidung %) der Nonresponder in Test 1 und in Test 3. Bei den Nonrespondern liegen beide Tests überwiegend im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 SD = 0,23 \%$).

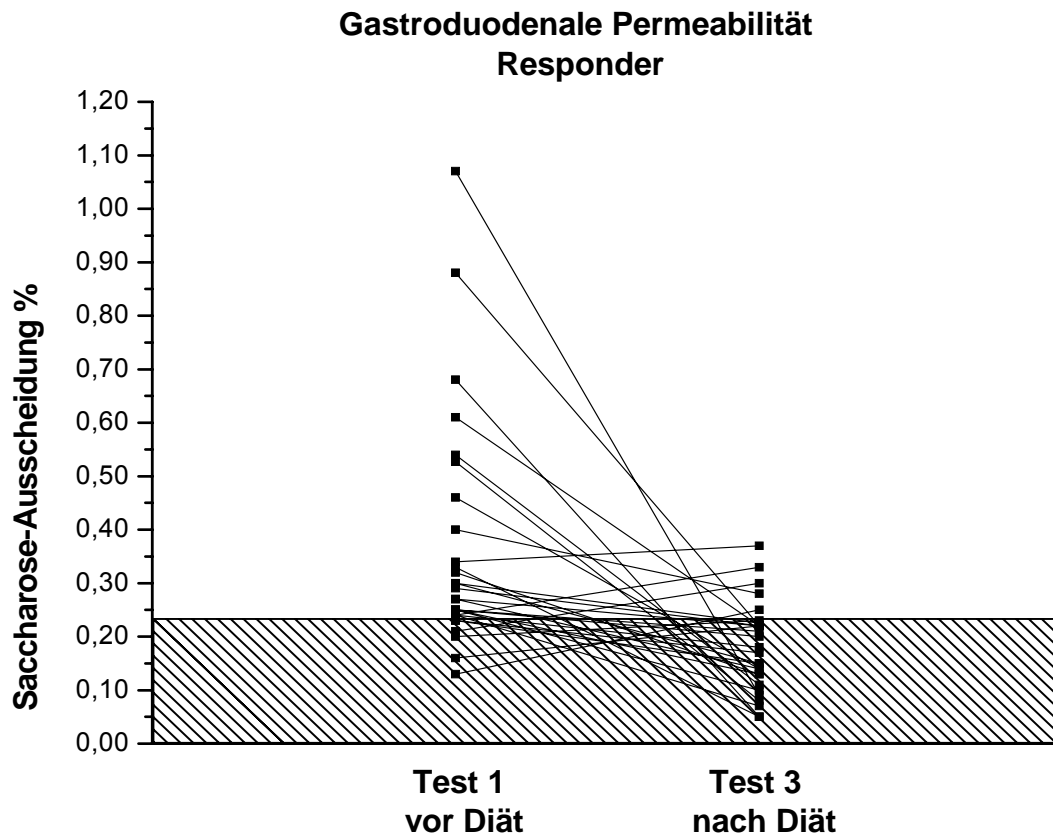


Abb. 7. Gastroduodenale Permeabilität (Saccharose-Ausscheidung %) der Responder in Test 1 und in Test 3. Bei den Respondern deutliche Abnahme von Test 1 zu Test 3. Markierter Bereich entspricht Normalbereich. $M = \text{Mittelwert}$. ($M + 2 \text{ SD} = 0,23 \%$).

Die Sensitivität der gastroduodenalen Permeabilität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient auf die Diät ansprechen wird. Diese lässt sich mit 0,79 errechnen. Die Spezifität der gastroduodenalen Permeabilität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit Nonresponder eine normale gastroduodenale Permeabilität aufweisen. Diese betrug 0,85.

4.3 Intestinale Permeabilität

Die intestinale Permeabilität wurde mit der Lactulose-Ausscheidung % und der Mannit-Ausscheidung % bestimmt. Hierbei wurde ein Permeabilitätsindex aus $\text{Lactulose-Ausscheidung \%} / \text{Mannit-Ausscheidung \%}$ gebildet.

4.3.1 Lactulose-Ausscheidung

In der Kontrollgruppe wurde im Mittel $0,27 \% \pm 0,02$ der insgesamt 10 g aufgenommenen Lactulose im Sammelurin ausgeschieden ($M + 2 SD = 0,44 \%$).

In der Gruppe der Urtikaria-Patienten wurde in Test 1 im Mittel $0,44 \% \pm 0,03$ der aufgenommenen Lactulose ausgeschieden. Dies entspricht einer signifikant höheren Ausscheidung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Nach Unterteilung der Urtikaria-Patienten in Responder und Nonresponder, war die Lactulose-Ausscheidung zwischen den Nonrespondern und den Kontrollen in Test 1 nicht unterschiedlich. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Respondern eine signifikant erhöhte Lactulose-Ausscheidung in Test 1 ($0,54 \% \pm 0,04$) gegenüber der Kontrollgruppe (siehe hierzu Abb. 8 und Tab. 10).

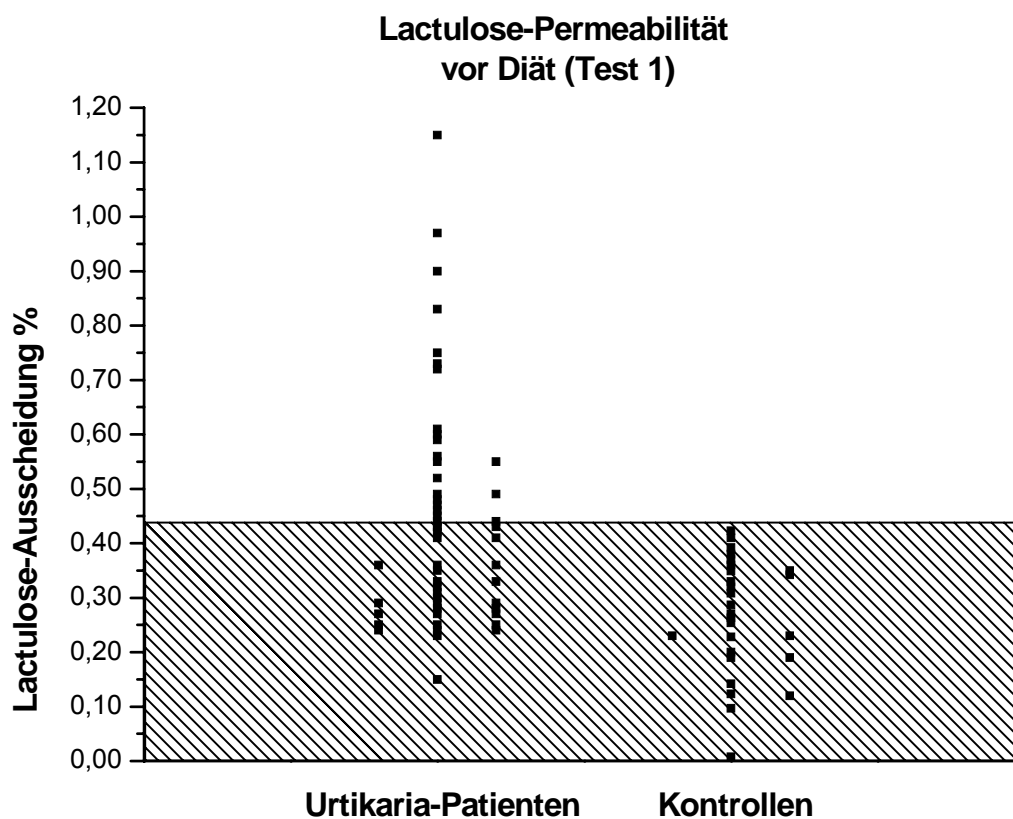


Abb. 8. Lactulose-Ausscheidung % in Test 1. Deutlich erhöhte Werte in der Gruppe der Urtikaria-Patienten. Werte der Kontrollgruppe alle im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. (M + 2 SD = 0,44 %).

Tab. 10. Lactulose-Ausscheidung % in Test 1

| Kontrollen (n=27) | Patienten (Gesamt) (n=55) | Nonresponder (n=26) | Responder (n=29) |
|----------------------|------------------------------|------------------------|---------------------|
| 0,27 ± 0,02* | 0,44 ± 0,03* | 0,33 ± 0,02 | 0,54 ± 0,04* |

M ± SEM. Signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$: * zu den Kontrollen (Mann-Whitney-U-Test)

Wie in Tabelle 11 dargestellt, zeigte sich im Vergleich zwischen den Tests, eine deutlich unterschiedliche Lactulose-Ausscheidung der Nonresponder und der Responder.

Tab. 11. Lactulose-Ausscheidung %

| | Test 1 | Test 2 | Test 3 |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Nonresponder (n=26) | 0,33 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 | 0,33 ± 0,02 |
| Responder (n=29) | 0,54 ± 0,04 [#] | 0,40 ± 0,04 | 0,31 ± 0,03 [#] |

M ± SEM; Signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$: [#] zwischen den Tests (Wilcoxon-Wilcoxon-Test).

Bei den Nonrespondern war die Lactulose-Ausscheidung in Test 2 und in Test 3 nicht signifikant verschieden gegenüber Test 1.

Bei den Respondern zeigte sich ein Trend zur Verringerung der Lactulose-Ausscheidung von Test 1 zu Test 2. In Test 3 hatte die Lactulose-Ausscheidung der Responder signifikant abgenommen gegenüber Test 1.

Zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Lactulose-Ausscheidung der Responder und der Nonresponder in Test 1 und in Test 3 dienen Abb. 9 und 10. Hier zeigte sich, dass es ohne Besserung der Hautsymptomatik auch zu keiner Abnahme der Lactulose-Ausscheidung kam. Bei den Nonrespondern lagen Test 1 und Test 2 überwiegend im Normbereich. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass es mit einer Besserung der Hautsymptomatik zu einer Normalisierung der Lactulose-Ausscheidung kam.

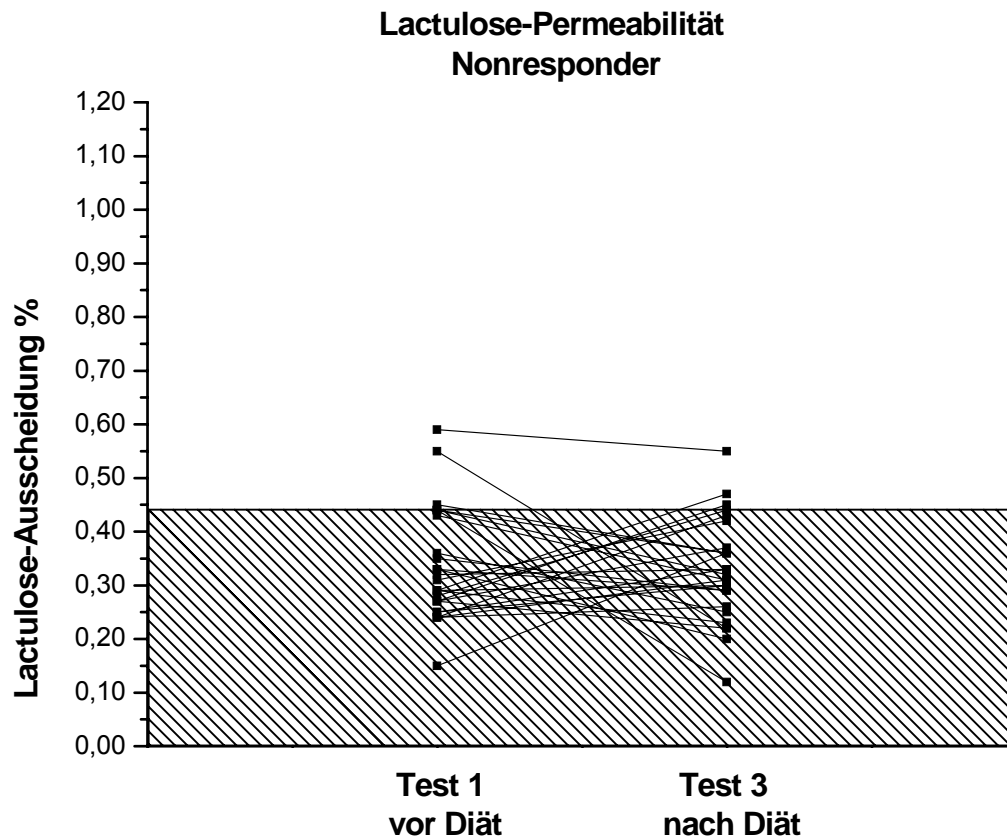


Abb. 9. Lactulose-Ausscheidung % Nonresponder in Test 1 und in Test 3. Bei den Nonrespondern liegen Test 1 und Test 3 überwiegend im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normalbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 SD = 0,44 \%$)

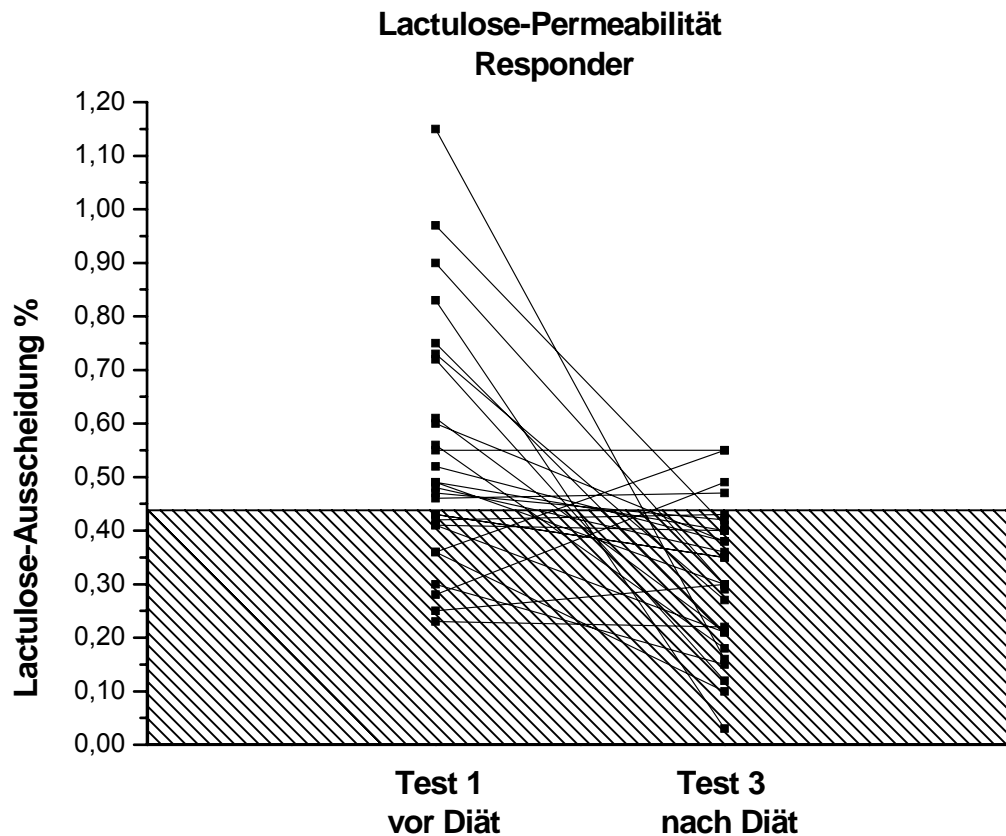


Abb. 10. Lactulose-Ausscheidung % Responder in Test 1 und in Test 3. Bei den Respondern deutliche Abnahme von Test 1 zu Test 3. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 SD = 0,44 \%$).

4.3.2 Mannit-Ausscheidung

In der Kontrollgruppe wurde im Mittel $18,2 \% \pm 0,9$ des insgesamt 5 g aufgenommenen Mannits im Sammelurin ausgeschieden ($M + 2 SD = 27,8 \%$).

In der Gruppe der Urtikaria-Patienten wurde in Test 1 im Mittel $17,4 \% \pm 0,7$ des aufgenommenen Mannits ausgeschieden. Der Wert unterscheidet sich nicht von dem in der Kontrollgruppe.

Auch nach Unterteilung der Urtikaria-Patienten in Responder und Nonresponder waren in beiden Gruppen keine unterschiedlichen Mannit-Ausscheidungen in Test 1 gegenüber der Kontrollgruppe festzustellen (siehe hierzu Abb. 11 und Tab. 12).

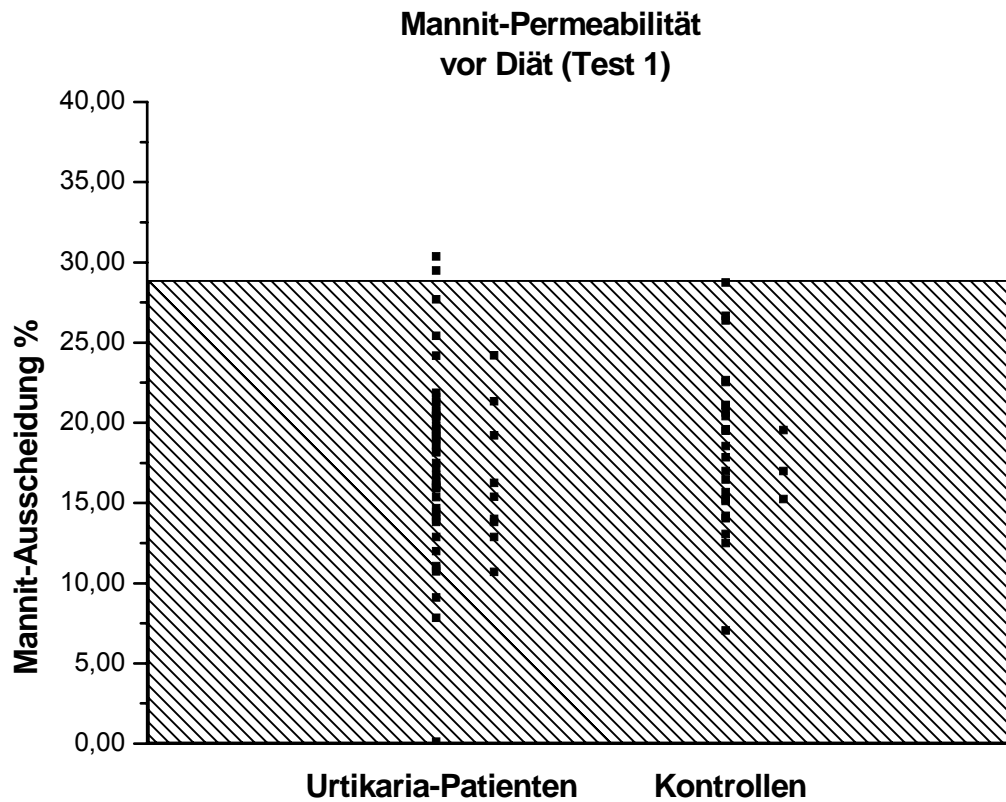


Abb. 11. Mannit-Ausscheidung % Test 1. Fast alle Werte der Gruppen im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 \text{ SD} = 27,80 \%$).

Tab. 12. Mannit-Ausscheidung % in Test 1

| Kontrollen (n=27) | Patienten (Gesamt) (n=55) | Nonresponder (n=26) | Responder (n=29) |
|----------------------|------------------------------|------------------------|---------------------|
| $18,2 \pm 0,9$ | $17,4 \pm 0,7$ | $17,0 \pm 1,2$ | $17,8 \pm 0,9$ |

M \pm SEM. Keine signifikanten Unterschiede.

Wie in Tab. 13 dargestellt, zeigte sich im Vergleich zwischen den Tests eine unterschiedliche Mannit-Ausscheidung der Nonresponder und der Responder. Allerdings lagen alle Mittelwerte innerhalb des Normbereiches (27,80).

Tab. 13. Mannit-Ausscheidung %

| | Test 1 | Test 2 | Test 3 |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nonresponder (n=26) | 17,0 ± 1,2 | 15,1 ± 1,0 | 14,5 ± 0,9 |
| Responder (n=29) | 18,0 ± 0,9 [#] | 14,2 ± 1,0 [#] | 13,4 ± 0,9 [#] |

M ± SEM; Signifikanter Unterschied mit p < 0,001: [#] zwischen den Tests (Wilcoxon-Wilcoxon-Test).

Bei den Nonrespondern war die Mannit-Ausscheidung in Test 2 und in Test 3 nicht signifikant verschieden gegenüber Test 1.

Bei den Respondern zeigte sich eine signifikante Abnahme der Mannit-Ausscheidung von Test 1 zu Test 2 und zu Test 3. Allerdings lagen alle Mittelwerte im Normbereich.

Zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Mannit-Ausscheidungen der Responder und der Nonresponder in Test 1 und in Test 3 dienen Abb. 12 und 13. Hier zeigte sich, dass so gut wie alle Werte der Nonresponder und der Responder innerhalb des Normbereiches lagen.

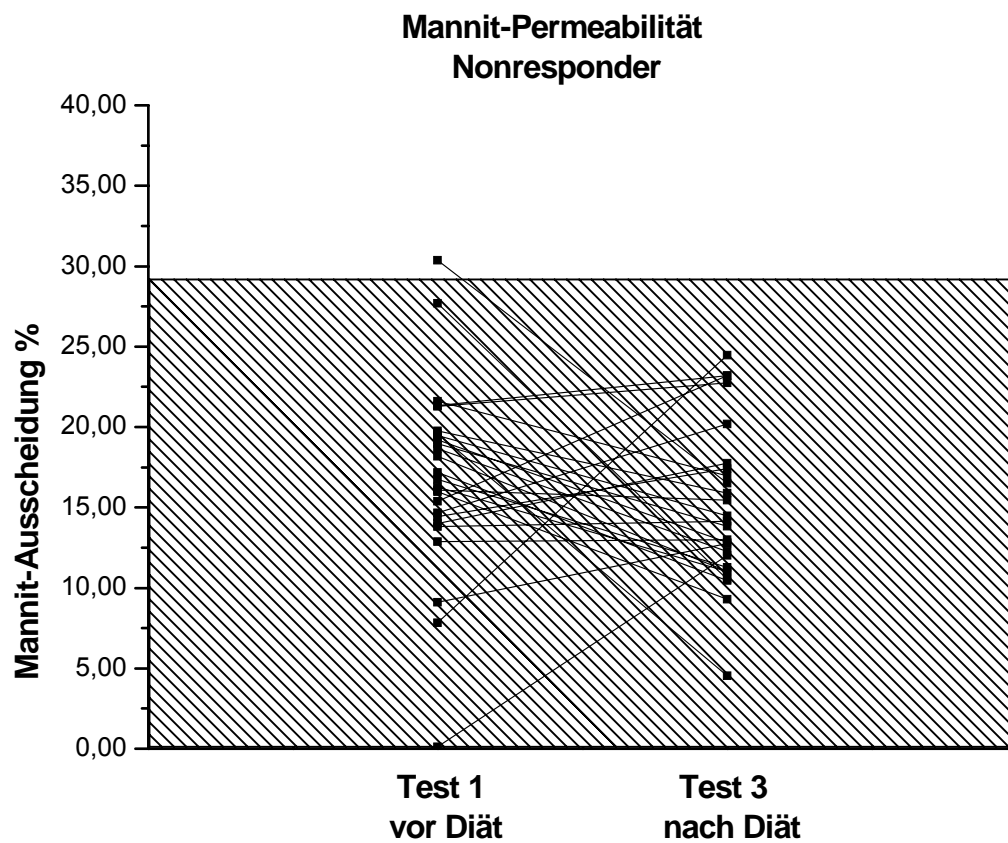


Abb. 12. Mannit-Ausscheidung % Nonresponder von Test 1 und Test 3. Fast alle Werte im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 SD = 27,8 \%$)

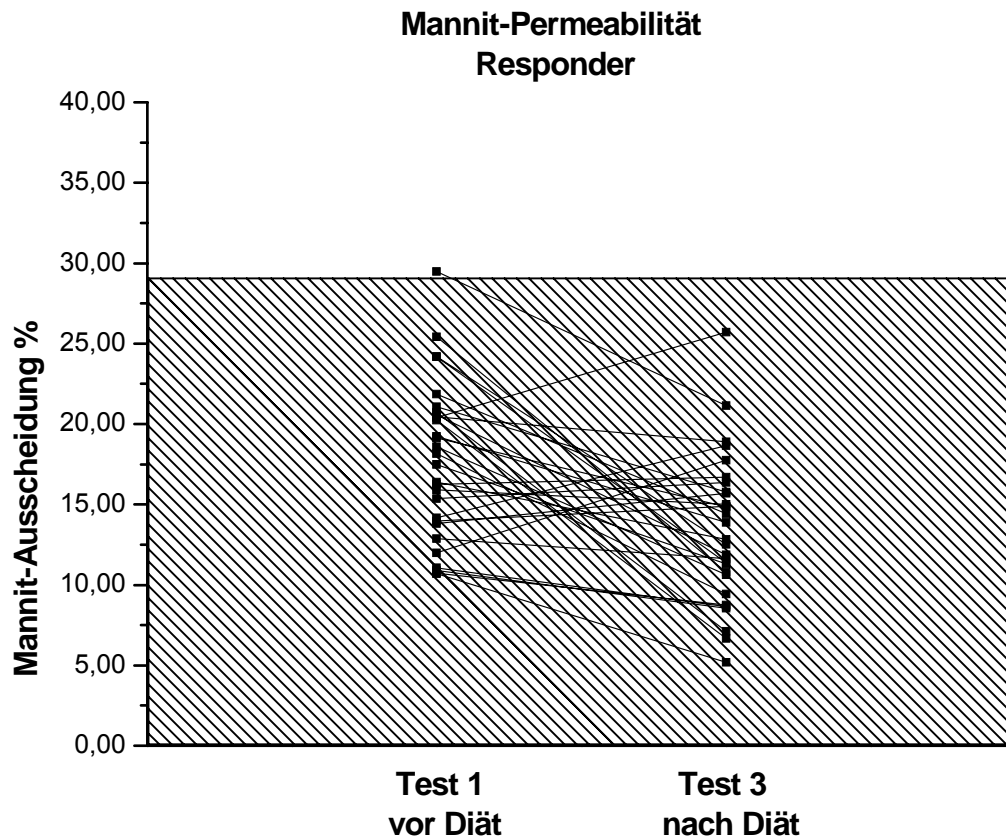


Abb. 13. Mannit-Ausscheidung % der Responder von Test 1 und Test 3. Fast alle Werte im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. (M + 2 SD = 27,80 %).

4.3.3 Permeabilitätsindex (Lac% / Man%)

In der Kontrollgruppe wurde im Mittel ein Permeabilitätsindex von $0,015 \pm 0,001$ errechnet (M + 2 SD = 0,03).

In der Gruppe der Urtikaria-Patienten wurde in Test 1 ein Permeabilitätsindex von $0,026 \pm 0,001$ ermittelt. Dies entspricht einer signifikant höheren Ausscheidung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Nach Unterteilung der Urtikaria-Patienten in Responder und Nonresponder errechnete sich zwischen den Nonrespondern und der Kontrollgruppe in Test 1 kein unterschiedlicher Permeabilitätsindex. Im Gegensatz dazu, errechnete sich bei den

Respondern ein signifikant höherer Permeabilitätsindex gegenüber der Kontrollgruppe (siehe hierzu Abb. 14 und Tab. 14).

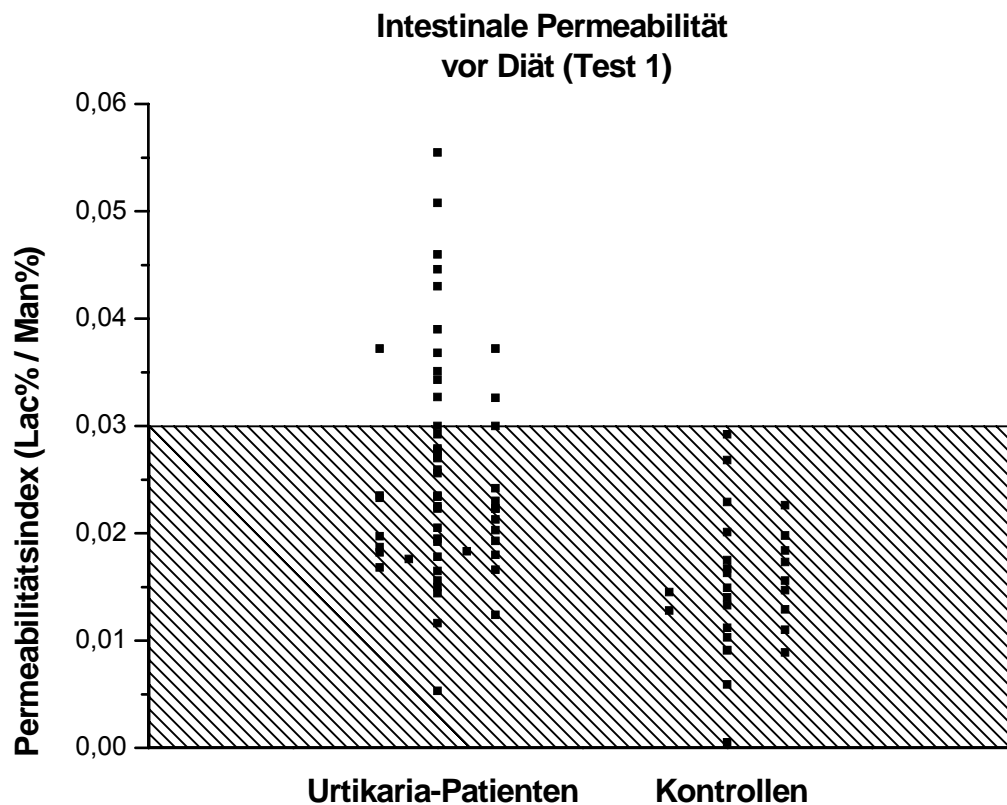


Abb. 14. Intestinale Permeabilität (Permeabilitätsindex) in Test 1. Deutlich erhöhte Werte in der Gruppe der Urtikaria-Patienten. Werte der Kontrollen alle im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. (M + 2 SD = 0,03).

Tab. 14. Intestinale Permeabilität (Permeabilitätsindex) in Test 1

| Kontrollen (n=27) | Patienten (Gesamt) (n=55) | Nonresponder (n=26) | Responder (n=29) |
|----------------------|------------------------------|------------------------|---------------------|
| 0,015 ± 0,001 | 0,026 ± 0,001* | 0,020 ± 0,001 | 0,031 ± 0,002* |

M ± SEM. Signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$: * zu den Kontrollen (Mann-Whitney-U-Test)

Wie in Tab. 15 dargestellt, zeigte sich im Vergleich zwischen den Tests ein deutlich unterschiedlicher Permeabilitätsindex der Nonresponder und der Responder.

Tab. 13. Intestinale Permeabilität (Permeabilitätsindex)

| | Test 1 | Test 2 | Test 3 |
|--------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Nonresponder (n=26) | 0,020 ± 0,001 # | 0,033 ± 0,001# | 0,023 ± 0,001 # |
| Responder (n=29) | 0,031 ± 0,002# | 0,030 ± 0,002 | 0,025 ± 0,003 # |

M ± SEM; Signifikanter Unterschied mit $p < 0,04$: # zwischen den Tests (Responder) (allerdings nach Bonferoni-Korrektur $\alpha/3 = 1,7\%$ keine Signifikanz mehr) und $p < 0,01$: # zwischen den Tests (Nonresponder) (Wilcoxon-Wilcox-Test).

Bei den Nonrespondern errechnete sich in Test 2 und in Test 3 ein signifikant erhöhter Permeabilitätsindex gegenüber Test 1.

Bei den Respondern errechnete sich ein Trend zur Verringerung von Test 1 zu Test 2. In Test 3 hatte der Permeabilitätsindex der Responder weiter abgenommen gegenüber Test 1, ohne jedoch eine eindeutige Signifikanz zu erreichen.

Zur Veranschaulichung des unterschiedlichen Permeabilitätsindex der Responder und der Nonresponder in Test 1 und in Test 3 dienen Abb. 15 und 16. Hier zeigte sich, dass bei den Nonrespondern fast alle Werte im Normbereich in beiden Tests lagen. Dagegen zeigte sich bei den Respondern, dass in Test 1 viele Patienten außerhalb des Normbereiches lagen und in Test 3 deutlich mehr Patienten innerhalb des Normbereiches lagen.

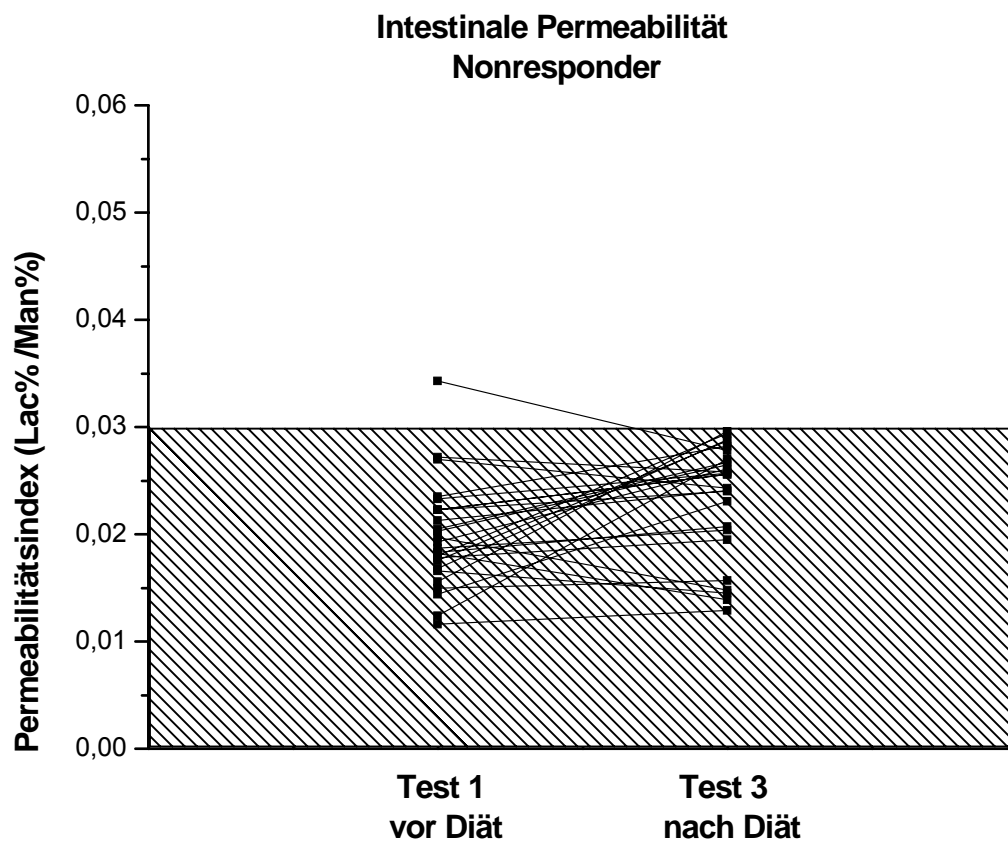


Abb. 15. Intestinale Permeabilität (Permeabilitätsindex) der Nonresponder. Bei den Nonrespondern in Test 1 und in Test 3 liegen die Werte überwiegend im Normbereich. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 SD = 0,03$)

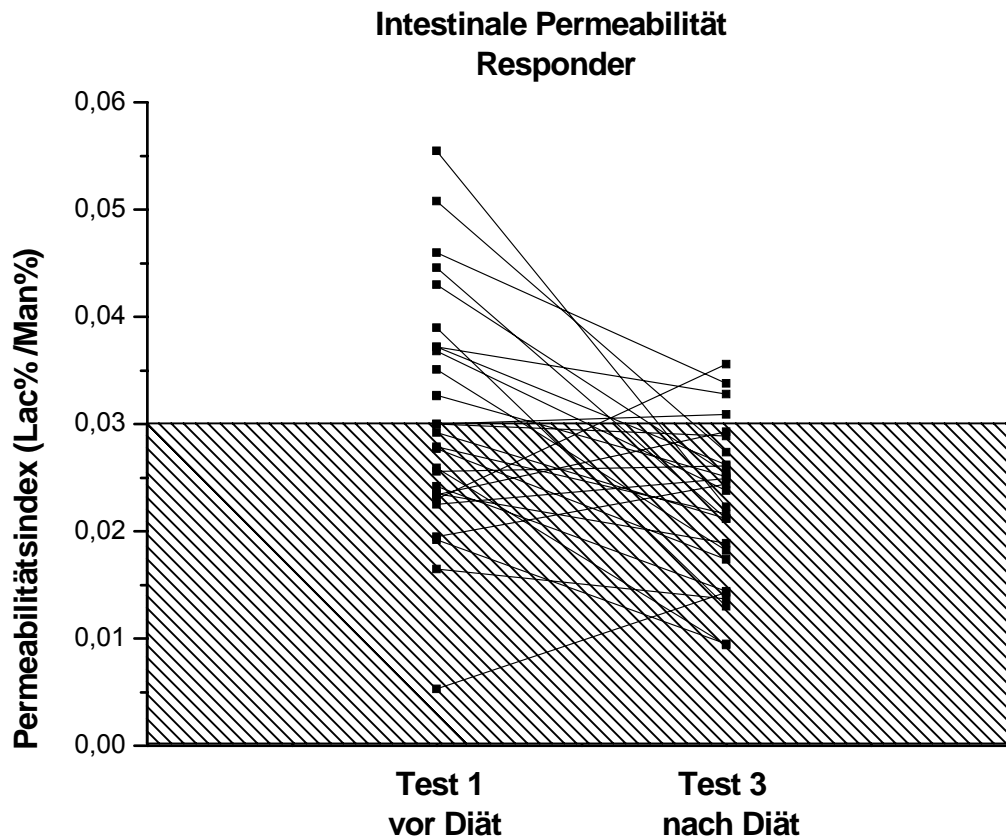


Abb. 16. Intestinale Permeabilität (Permeabilitätsindex) der Responder. Bei den Respondern deutlich erhöhte Werte in Test 1 und teilweise Normalisierung in Test 3. Markierter Bereich entspricht Normbereich. M=Mittelwert. ($M + 2 SD = 0,03$)

4.4 IgE

Das Gesamt-IgE wurde bestimmt um eine mögliche Atopie bei den Patienten nachzuweisen. Bei 50 (91 %) der insgesamt 55 Patienten mit einer CRU wurde das Gesamt-IgE bestimmt. Als erhöhtes IgE wurde ein IgE über 150 kU/L gewertet. Es wurde bei 19 Patienten (38 %) ein erhöhtes IgE gefunden. Bei keinem dieser Patienten wurde eine klinisch relevante Typ-I-Nahrungsmittelallergie im Prick-Test gefunden. Bei einem Patient fand sich eine Baumpollenallergie und bei einem weiteren eine nicht näher bezeichnete Pollenallergie im Prick-Test. Bei den anderen Patienten mit erhöhtem IgE fand sich keine Ursache für die IgE-Erhöhung.

Bei den Nonrespondern wurde von 22 untersuchten Patienten bei 11 (50 %) ein erhöhtes IgE gefunden. Bei den Respondern wurde bei 8 (29 %) von 28 untersuchten Patienten ein erhöhtes IgE gefunden. Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gefunden werden (Chi-Quadrat-Test) (siehe Tab. 14).

Tab. 14. IgE-Bestimmung

| Gesamt (n=55) | IgE < 150 kU/L (n=31) | IgE > 150 kU/L (n=19) | IgE-Bestimmung nicht durchgeführt (n=5) |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Nonresponder (n=26) | 11 | 11 | 4 |
| Responder (n=29) | 20 | 8 | 1 |

Keine Signifikanz zwischen Respondern und Nonresponder (Chi-Quadrat-Test)

4.5 BSG

Bei 40 (73 %) der insgesamt 55 Patienten mit einer CRU wurde die BSG bestimmt. Als erhöht wurde eine BSG gewertet, wenn entweder der Einstundenwert über 15 mm und/oder der Zweistundenwert über 25 mm lag. Insgesamt wurde bei 19 Patienten (48 %) eine erhöhte BSG gefunden. Überwiegend war die BSG nur leicht erhöht. Eine dreistellige BSG fand sich bei keinem der Patienten. Bei den Nonrespondern wurden 18 Patienten untersucht. Davon zeigten 11 (61 %) eine erhöhte BSG. Bei den Respondern wurden 22 Patienten untersucht. Davon zeigten 8 (36 %) eine erhöhte BSG. Im Vergleich der Häufigkeit einer erhöhten BSG zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test). Die relativ hohe Prävalenz von 48 % einer erhöhten BSG bei den Patienten mit einer CRU lässt auf eine hohe Prävalenz von Entzündungen bei den Patienten schließen.

4.6 Gastroskopien

Insgesamt wurden 19 Gastroskopien durchgeführt. 13 Gastroskopien wurden bei Respondern und 6 bei Nonrespondern durchgeführt. Bei 14 Patienten (74 %) wurde

eine leichte bis mittlere chronische Gastritis gefunden. Eine schwere Gastritis bzw. eine Ulcus- Erkrankung wurde bei keinem der Patienten gefunden. Die Verteilung der einzelnen Stadien der chronischen Gastritis wurden nicht extra aufgeführt (siehe Tab. 15).

Im Vergleich der Häufigkeiten des Vorkommens der chronischen Gastritis der Nonresponder und der Responder fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 15. Gastroskopien

| Gesamt (n=55) | Chronische Gastritis (n=14) | Ohne Befund (n=5) | Keine Gastroskopie durchgeführt (n=36) |
|--------------------------------|--|------------------------------|---|
| Nonresponder (n=26) | 4 | 2 | 20 |
| Responder (n=29) | 10 | 3 | 16 |

Keine Signifikanz zwischen Respondern und Nonresponder (Exakter Test nach Fisher)

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen den Gastroskopien (n=19) und der Saccharose-Ausscheidung zu finden, wurden beide miteinander verglichen (siehe Tab. 16).

Tab. 16. Saccharose-Ausscheidung Test 1 und Gastroskopiebefund

| Gesamt (n=19) | Leichte bis mittlere chronische Gastritis (n=14) | Unauffälliger Gastroskopiebefund (n=5) |
|---|---|---|
| Normale Saccharose-Ausscheidung (n=4) | 2 alle Nonresponder | 2 alle Nonresponder |
| Erhöhte Saccharose-Ausscheidung (n=15) | 12 10 Responder 2 Nonresponder | 3 alle Responder |

Es zeigte sich bei 15 Patienten (79 %) eine erhöhte Saccharose-Ausscheidung. Davon hatten 12 eine leichte bis mittelschwere Gastritis und 3 keinen Befund in der Gastroskopie. Bei den 4 Patienten (21 %) mit einer normalen Saccharose-Ausscheidung hatten 2 keinen pathologischen Befund und 2 eine leichte bis mittlere chronische Gastritis. Es zeigte sich eindeutig eine Assoziation zwischen erhöhter Saccharose-Ausscheidung und positivem Gastroskopiebefund. Allerdings fand sich bei zwei Patienten eine normale Saccharose-Ausscheidung bei positivem Gastroskopiebefund. Bei diesen Patienten lagen jedoch zwischen der Gastroskopie und dem Permeabilitätstest mehrere Wochen, so dass es zwischenzeitlich zu Änderungen kommen konnte.

Zusätzlich wurde die Verteilung der Nonresponder und Responder betrachtet. Alle 13 gastroskopierten Responder wiesen eine erhöhte Saccharose-Ausscheidung in Test 1 auf. Im Gegensatz dazu wiesen von den 6 gastroskopierten Nonrespondern nur 2 eine erhöhte Saccharose-Ausscheidung in Test 1 auf. Es zeigte sich, dass Responder eher eine erhöhte Saccharose-Ausscheidung mit positivem Gastroskopiebefund hatten.

4.7 Helicobacter pylori-Infektion und Gastroduodenale Permeabilität sowie Eradikation

Von den insgesamt 51 auf Helicobacter pylori (serologischer ELISA- Test) untersuchten Patienten mit einer CRU wurde bei 12 Patienten (24 %) ein positiver Serologie-Befund festgestellt. Diese Befunde bestätigten sich in den durchgeführten Gastroskopen (n=19).

Im Vergleich der Häufigkeiten eines positiven Helicobacter pylori-Befundes der Nonresponder und der Responder fand sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung (siehe hierzu Tab. 17).

Tab. 17. Helicobacter pylori-Infektion (HP)

| Gesamt (n=55) | HP positiv (n=12) | HP negativ (n=41) | Nicht durchgeführt (n=2) |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Nonresponder (n=26) | 4 | 22 | 0 |
| Responder (n=29) | 8 | 19 | 2 |

Keine Signifikanz zwischen Respondern und Nonresponder (Chi-Quadrat-Test)

Zur Evaluierung ob eine Helicobacter pylori-Infektion des Magens mit einer erhöhten gastroduodenalen Permeabilität einhergeht, wurde die gastroduodenale Permeabilität bei Patienten mit einem positiven Helicobacter pylori-Befund untersucht (siehe Tab. 18).

Tab. 18. Gastroduodenale Permeabilität bei Helicobacter pylori-Infektion (HP)

| Gesamt (n=53) | HP positiv (n=12) | HP negativ (n=41) | Kein HP Test (n=2) |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Saccharose-Permeabilität | | | |
| erhöht (n=27) | 8 | 19 | 2 |
| Saccharose-Permeabilität | | | |
| Normal (n=26) | 4 | 22 | 0 |

Keine Signifikanz zwischen erhöhter und normaler Saccharose-Permeabilität (Chi-Quadrat-Test)

Von den 12 Patienten mit einer Helicobacter pylori-Infektion zeigten 8 (67 %) eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität und 4 (33 %) eine normale gastroduodenale Permeabilität. Von den 41 Patienten ohne Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion zeigten 19 (46 %) eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität und 22 (54 %) eine normale gastroduodenale Permeabilität.

Im Vergleich der Häufigkeiten der erhöhten/ normalen gastroduodenalen Permeabilität bei Helicobacter pylori-positiven/-negativen Patienten fand sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung.

Bei 10 der insgesamt 12 Helicobacter pylori-positiven Patienten wurde eine Eradikation nach der pseudoallergenarmen Diät durchgeführt. Eradiziert wurde mit einer Zweier-Kombination, bestehend aus 20 mg Omeprazol 2 x täglich und 1 g Amoxicillin 2 x täglich über 14 Tage. Die Eradikation mit anschließender Beurteilung der Haut wurde nicht unter Studienbedingungen durchgeführt. Die Beurteilung der Haut erfolgte subjektiv vom Arzt ohne die Anwendung des Urtikariascores aus Kapitel 3.6.

Nach der Eradikation der 10 Patienten wurden 2 hauterscheinungsfrei. Bei 5 Patienten wurde zwar eine Besserung der Hautsymptomatik, nicht aber eine

Hauterscheinungsfreiheit erzielt. Bei 3 Patienten trat keine klinische Besserung ein. Anders betrachtet kann man sagen, dass nur 2 Patienten auf die Eradikation deutlich ansprachen.

4.8 Auswertung der Fragebögen

4.8.1 Gastrointestinale Beschwerden

Wie in Kapitel 3.7 beschrieben, wurden die Patienten nach verschiedenen gastrointestinalen Beschwerden befragt, um einen eventuellen Zusammenhang zur CRU zu untersuchen. Die Patienten mit positiver Aussage wurden als Gruppe mit Symptomen zusammengefasst. Insgesamt gaben von 54 Patienten 24 (44 %) Symptome an. Es konnte jedoch keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den Respondern und den Nonrespondern gefunden werden (Exakter Test nach Fischer). Siehe Tab. 19.

Tab. 19. Gastrointestinale Beschwerden

| Gesamt (n=55) | Mit Symptomen (n=24) | Ohne Symptome (n=30) | Keine Angabe (n=1) |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Nonresponder (n=26) | 12 | 13 | 1 |
| Responder (n=29) | 12 | 17 | 0 |

Keine Signifikanz zwischen Respondern und Nonresponder (Chi-Quadrat-Test)

Immerhin gaben 44 % der Patienten verschiedene gastrointestinale Beschwerden an. Zusätzlich wurde die Verteilung der Saccharose-Permeabilität bei den Patienten mit und ohne gastrointestinale Symptome untersucht. Es zeigte sich, dass von den 24 Patienten mit gastrointestinalen Symptomen 16 (66 %) eine erhöhte Saccharose-Permeabilität aufwiesen. Bei den 30 Patienten ohne gastrointestinale Symptome lag bei 15 (50 %) die

Saccharose-Permeabilität im Normbereich. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Exakter Test nach Fischer).

4.8.2 Atopie/ Atopiedisposition

Wie in Kapitel 3.7 beschrieben, wurden die Patienten nach verschiedenen Erkrankungen des atopischen Formenkreises befragt, um einen eventuellen Zusammenhang zur CRU zu untersuchen. Weiteres Ziel war, eine eventuell verschiedene Verteilung zwischen den Respondern und den Nonrespondern zu untersuchen. Es gaben 31 (56 %) der insgesamt 55 Patienten an, selbst Atopiker oder aber Verwandte ersten Grades von Atopikern zu sein. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Exakter Test nach Fischer) (siehe Tab. 20).

Tab. 20. Atopie/Atopiedisposition

| Gesamt (n=55) | Ohne Atopie/ Atopiedisposition (n=21) | Mit Atopie/ Atopiedisposition (n=31) | Keine Angabe (n=3) |
|--------------------------------|--|---|-------------------------------|
| Nonresponder (n=26) | 12 | 11 | 3 |
| Responder (n=29) | 9 | 20 | |

Keine Signifikanz zwischen Respondern und Nonresponder (Chi-Quadrat-Test)

Es zeigte sich somit, dass die CRU gehäuft zusammen mit einer Atopie oder Atopiedisposition auftritt.

4.8.3 Essgewohnheiten

Wie in Kapitel 3.7 beschrieben, wurden die Patienten nach ihren Essgewohnheiten befragt. Ziel war es, mögliche Zusammenhänge zwischen Essgewohnheiten und der CRU zu untersuchen. Insbesondere wurde nach pseudoallergenreichen Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsmittelzusatzstoffen gefragt. Zusätzlich wurde die unterschiedliche Verteilung der Essgewohnheiten zwischen Respondern und

Nonrespondern verglichen. Es zeigte sich aber keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen beiden Gruppen (siehe Tab. 21).

Tab. 21. Essgewohnheiten

| Gesamt (n=55) | Nonresponder (n=26) | Responder (n=29) |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Käse | | |
| Selten/nie | 2 | 7 |
| Häufig/tgl. | 21 | 20 |
| Keine Angabe | 3 | 2 |
| Joghurt mit Geschmack | | |
| Selten/nie | 6 | 12 |
| Häufig/tgl. | 17 | 15 |
| Keine Angabe | 3 | 2 |
| Süßigkeiten | | |
| Selten/nie | 7 | 12 |
| Häufig/tgl. | 15 | 15 |
| Keine Angabe | 4 | 2 |
| Alkohol | | |
| Selten/nie | 21 | 20 |
| Häufig/tgl. | 2 | 6 |
| Keine Angabe | 3 | 3 |
| Light- Produkte | | |
| Selten/nie | 17 | 20 |
| Häufig/tgl. | 6 | 7 |
| Keine Angabe | 3 | 2 |
| Kaffee | | |
| Selten/nie | 6 | 7 |
| Häufig/tgl. | 17 | 20 |
| Keine Angabe | 3 | 2 |

Keine Signifikanz zwischen Respondern und Nonresponder (Exakter Test nach Fischer)

Zusammenfassend essen Patienten mit einer CRU häufig Käse, Joghurt mit Geschmack, häufiger Süßigkeiten, selten Light-Produkte und sie trinken selten Alkohol, dafür aber häufig Kaffee. Es zeigten sich keine klaren Unterschiede der Essgewohnheiten zwischen den Respondern und den Nonrespondern.

5. Diskussion

In der beschriebenen Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen der **gastroduodeno-intestinalen** Permeabilität bei Patienten mit einer CRU und einer pseudoallergenarmen Diät untersucht.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer CRU mindestens in zwei Untergruppen eingeteilt werden können. Wie die vorliegende Studie zeigt, liegt bei einer Untergruppe eine erhöhte **gastroduodeno-intestinale** Permeabilität vor. In dieser Untergruppe sind pseudoallergische Reaktionen bei der Pathogenese von Bedeutung. Bisher konnte diese Untergruppe nur durch eine klinische Besserung unter einer pseudoallergenarmen Diät gefunden bzw. diagnostiziert werden.

Im Jahr 1993 wurde die Saccharose-Permeabilität als neue nicht-invasive Methode zur Bestimmung der **gastroduodenalen** Permeabilität eingeführt⁶⁶. Seitdem wurde diese Methode in verschiedenen weiteren Studien bestätigt^{119 120}. Die Saccharose ist ein Disaccharid, das überwiegend im Magen bzw. Duodenum aufgenommen wird. Die dort nicht aufgenommene Saccharose wird im weiteren Dünndarm durch die Saccharase-Isomaltase verstoffwechselt^{66 67}. Die Saccharose ist hydrophil, wird passiv resorbiert und größtenteils innerhalb von fünf Stunden im Urin wieder ausgeschieden. Es wird eine überwiegend parazelluläre Aufnahme über die tight-junctions angenommen²⁰.

Die **intestinale** Permeabilität wird seit ca. 30 Jahren bestimmt⁵⁰. Es wird hierfür der Permeabilitätsindex (Lactulose/ Mannit) verwendet. Dieser hat sich bewährt, um verschiedene Einflussgrößen wie unterschiedliche Clearance, intestinale Transportraten oder inkomplette Urinausscheidung zu relativieren, da beide Substanzen gleichermaßen von diesen Größen beeinflusst werden^{43 106}. Die Lactulose ist ein Monosaccharid, das Mannit ein Zuckeralkohol. Beide Substanzen werden im Dünndarm ohne verstoffwechselt zu werden aufgenommen. Die Lactulose wird parazellulär aufgenommen. Bei Mannit ist der Aufnahmeweg noch nicht endgültig geklärt. Es wird eine transzelluläre oder aber möglicherweise parazelluläre Aufnahme diskutiert^{20 44 65}.

Nach derzeitigem Kenntnisstand wurde die **gastroduodenale** Permeabilität bei Patienten mit einer CRU bisher nicht untersucht. Paganelli et al.¹⁸ fanden bei Patienten mit einer CRU bzw. mit einem Angioödem eine erhöhte **intestinale** Permeabilität für Kuhmilch β -Lactoprotein. Sie kamen zu dem Schluss, dass es durch diese Messung vielleicht möglich sein wird, eine Untergruppe mit einer CRU bzw. einem Angioödem herauszufinden, die von einer Diät profitieren könnten. André et al.⁵³ fanden bei Patienten mit einer CRU eine leicht erhöhte **intestinale** Permeabilität für den Lactulose/Mannit-Index. Im Gegensatz dazu fanden Guida et al.¹¹⁷ eine normale **intestinale** Permeabilität für Patienten mit einer CRU. Allerdings wurde bei den genannten Studien nicht zwischen Nahrungsmittelallergie und Nahrungsmittelintoleranz unterschieden. Dies könnte zum Teil auch die widersprüchlichen Ergebnisse erklären. In unserer Studie war sowohl die **gastroduodenale** als auch die **intestinale** Permeabilität vor der pseudoallergenarmen Diät erhöht. Bei der **gastroduodenalen** Permeabilität fanden wir bei 55 untersuchten Patienten eine Saccharose-Ausscheidung von 0,26 %. In der Kontrollgruppe betrug die Saccharose-Ausscheidung 0,1 %. Bei der **intestinalen** Permeabilität errechneten wir einen Permeabilitätsindex von 0,026. In der Kontrollgruppe betrug dieser 0,015.

Wir konnten verdeutlichen, dass es durch die pseudoallergenarme Diät bei der Untergruppe der Responder überwiegend auch zu einer Normalisierung der **gastroduodenalen** Barriere kam.

Alle Patienten der Studie führten eine pseudoallergenarme Diät durch. Es ließen sich zwei Untergruppen unterscheiden. Die Diät-Responder (53%) und die Diät-Nonresponder (47%). Die Hautsymptomatik wurde nach einem etablierten Urtikariascore beurteilt^{16 18 118}. Wir bestimmten bei diesen Patienten vor, während und nach der pseudoallergenarmen Diät jeweils die **gastroduodenale** und die **intestinale** Permeabilität. Bei den Respondern war die **gastroduodenale** und die **intestinale** Permeabilität vor der Diät überwiegend erhöht. Mit Besserung der Hautsymptomatik zeigte sich eine signifikante Normalisierung der **gastroduodenalen** Permeabilität. Dagegen zeigte sich bei der **intestinalen** Permeabilität zwar eine Tendenz zur Normalisierung, jedoch keine eindeutige Signifikanz. Im Gegensatz dazu zeigten die Nonresponder vor und nach der pseudoallergenarmen Diät eine überwiegend normale **gastroduodenale** und **intestinale** Permeabilität.

Betrachtet man dagegen die beiden Markersubstanzen der **intestinalen** Permeabilität getrennt, d.h. die Lactulose und das Mannit, zeigte sich, dass sich bei den Respondern die vor Diät erhöhte Lactulose-Permeabilität nach Diät normalisierte. Dagegen zeigte sich, dass bei den Nonrespondern vor und nach Diät eine normale Lactulose-Permeabilität vorlag. Beim Mannit dagegen lag, in beiden Untergruppen, Responder und Nonresponder, eine normale Mannit-Permeabilität vor und nach Diät vor. Nämlich man nun die Lactulose-Permeabilität alleine als Marker für die **intestinale** Permeabilität, würde sich bei den Respondern dann auch eine signifikante Besserung der **intestinalen** Permeabilität zeigen.

Die **pseudoallergenarme Diät** ist, wie der Name sagt, eine Diät, welche arm an Pseudoallergenen ist. Sie wurde in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Charité Berlin für die Diagnose und Therapie der CRU bereits erfolgreich eingesetzt¹⁵¹⁶¹⁷. Es gibt viele verschiedene Pseudoallergene. Dies sind insbesondere Nahrungsmittelzusatzstoffe wie z. B. Farbstoffe und Konservierungsstoffe aber auch in der Nahrung natürlich vorkommende Stoffe wie z. B. biogene Amine und Medikamente wie z. B. Aspirin. Diese Stoffe können eine PAR auslösen.

Die **Pathogenese der CRU** wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Es gibt Autoren, die die CRU überwiegend (73 %) der PAR zurechnen¹⁶¹²¹. Andere Autoren gehen jedoch nur von 5 % aus¹²². Diese Diskrepanz ist nicht verwunderlich, da es derzeit noch keinen Test gibt, welcher eine PAR nachweisen könnte. Bisher gelingt nur der indirekte Nachweis über die pseudoallergenarme Diät. Aufgrund der Vielzahl der möglichen Auslöser¹²¹ ist es schwierig, den ursächlichen zu finden. Die von uns verwendete pseudoallergenarme Diät ist hierfür gut geeignet. Jedoch ist sie für den Patienten recht aufwändig und erfordert eine hohe Compliance. Immerhin brachen in unserer Studie 9 % der Patienten (6 von 64 Patienten) die Diät vorzeitig ab.

Wünschenswert wäre es, schon vor der Diät zu erkennen, welche Patienten von einer pseudoallergenarmen Diät profitieren könnten. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie wäre es denkbar, Patienten mit einer CRU durch die Bestimmung der **gastroduodenalen** und **intestinalen** Permeabilität zu screenen, um zu erkennen, welche Patienten auf eine pseudoallergenarme Diät ansprechen könnten. Die hohe

Sensitivität und hohe Spezifität des Permeabilitätstests unterstützen diese Aussage. Daher könnte diskutiert werden, ob man nicht eventuell in Zukunft diesen Test als Screening in die tägliche Praxis aufnimmt.

Allerdings wurde in unserer Studie nur eine **kleine Patientenzahl** untersucht. Es kamen 55 Patienten von insgesamt 64 untersuchten Patienten zur Auswertung. Dies hängt zum einen von einer mangelnden Compliance bei der Durchführung der pseudoallergenarmen Diät und zum anderen an der nicht auswertbaren gastroduodenalen intestinalen Permeabilitätsmessung. Zum Teil hatten Patienten Medikamente eingenommen, welche die gastrointestinale Barriere beeinflussten und eine Patienten führte den oralen Permeabilitätstest falsch durch. Es ist klar, dass der orale Permeabilitätstest nur durchgeführt werden kann, wenn ein Mindestmaß an Verständnis und Kooperationsbereitschaft vorhanden ist.

Eine Schwierigkeit unserer Studie stellte die Beurteilung der Hautsymptomatik dar. Auch wenn die Beurteilung der Hautsymptomatik nach einem etablierten Urtikariascore durchgeführt wurde, bleibt ein Rest Unsicherheit bei der Beurteilung. Denn eine genaue Bestimmung der Größe und Anzahl der Quaddeln ist nicht immer ganz einfach, da Quaddeln dynamisch sind und im Tagesverlauf sehr variabel sein können.

Für wichtig halten wir, in zukünftigen Studien zwischen einer sogenannten echten **Allergie Typ I-IV** und einer PAR zu unterscheiden. Die Begriffe **PAR** und **Intoleranzreaktion** werden synonym verwendet. Der Begriff PAR wird verwendet, um eine Abgrenzung zu der bekannten Einteilung der Allergien nach Gell und Coombs zu bilden. Die Pseudoallergie ahmt die Typ-I-Allergie nach, ist aber im Gegensatz zur Typ-I-Allergie nicht IgE-vermittelt³. Ein weiterer Unterschied ist, dass bei der Typ-I-Allergie die Symptome meist nach einigen Minuten auftreten und nach dem Weglassen des Allergens für ca. 24 bis 48 Stunden persistieren. Im Gegensatz dazu treten bei der Pseudoallergie die Symptome nach über 4 Stunden auf und können nach dem Weglassen des Pseudoallergens für 10 bis 14 Tage persistieren¹²³. Der eigentlich auslösende Mechanismus bei der PAR ist allerdings noch nicht geklärt. Es wird von einer direkten Stimulierung von Mastzellen und Basophilen ausgegangen. Diese Stimulierung führt zu einer Freisetzung von verschiedenen Substanzen. Zu den

Substanzen werden u. a. Histamin, Kallikrein und einige Lipidmediatoren gerechnet. Diese führen wiederum zu den bekannten Hauterscheinungen. Es wird auch beschrieben, dass Pseudoallergene auf die gastrointestinale Barriere wirken können²⁰¹²⁴. Hierdurch könnten dann noch mehr pseudoallergene Reizstoffe aufgenommen werden und so zu einer Verstärkung der Symptomatik führen. Theoretisch wäre es also möglich, dass dies zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf führt: Durch eine Mehraufnahme von Pseudoallergenen kommt es zu einer weiteren Störung der gastrointestinalen Barriere wodurch noch mehr Pseudoallergene aufgenommen werden. Kommen z.B. im Rahmen der pseudoallergenarmen Diät vorübergehend weniger Pseudoallergene in Kontakt mit der gastrointestinalen Barriere kann sich diese normalisieren. Dies könnte auch ein Erklärungsansatz für die bekannte Spontanheilung der CRU sein. Durch eine Unterbrechung des oben genannten Kreislaufes kommt es zu einer Heilung der Erkrankung. Später kann der ehemals Erkrankte wieder „alles“ essen, also auch Substanzen, die vorher eine Symptomatik ausgelöst hatten. Auf zellulärer Ebene käme es dabei zu einer Reparatur oder bzw. einem Schließen der tight junctions.

Zur Zeit können wir nicht genau sagen, welche Rolle die dokumentierte Störung der **gastroduodenalen** und **intestinalen** Barriere bei der CRU spielt, da jeweils nur Untergruppen betroffen waren. Es muss also noch andere Faktoren geben, welche bei der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind. Einer der zuletzt meist diskutierten Faktoren ist eine *Helicobacter pylori*-Infektion des Magen-Darmtraktes. In einigen Studien zeigte sich eine hohe Prävalenz einer **Helicobacter pylori**-Infektion des Magen-Darmtraktes bei Patienten mit einer CRU und einer teilweisen Remission der Hauterscheinungen nach einer Eradikation^{22 24 26 125}. Andere Studien, darunter unsere, konnten diesen Zusammenhang nicht aufzeigen^{29 30 34 126 127}. In unserer Studie lag die *Helicobacter pylori*-Infektion der Patienten bei 23,5 %, die in etwa der Prävalenz in der deutschen Bevölkerung entspricht^{128 129}. Des Weiteren wird kontrovers diskutiert, ob bei einer *Helicobacter pylori*-Infektion per se die gastroduodenale Permeabilität erhöht ist oder nicht^{130 131}. In unserer Studie zeigte sich zwar eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Zusammenhang einer *Helicobacter pylori*-Infektion mit der gastroduodenalen Permeabilität. Bei 12 Patienten mit positivem *Helicobacter pylori*-Befund, zeigte sich bei 8 (67 %) eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität. Unter den 41 Patienten mit negativem *Helicobacter pylori*-Befund, zeigte sich aber auch bei 19

Patienten (46 %) eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität. Weiter zeigte sich in unserer Studie kein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Helicobacter pylori-Infektion und der Reaktion auf die pseudoallergenarme Diät. Von insgesamt 12 Helicobacter pylori-positiven Patienten waren 8 Responder (66 %) und 4 Nonresponder (44 %). Auch nach einer Eradikation von 10 Patienten, welche allerdings nicht unter Studienbedingungen durchgeführt wurde, waren nur 2 hauterscheinungsfrei. Dies unterstreicht, dass in unserer Studie möglicherweise ein anderer Faktor als die Helicobacter pylori-Infektion mit einer erhöhten gastroduodenalen Permeabilität bei der CRU in Zusammenhang stehen muss.

Eine Bewertung des Stellenwertes der **Gastroskopie** bei Patienten mit einer CRU ist nach wie vor schwierig. Unumstritten ist, dass bei einem gastrokopischen Befund, wie z. B. einer Gastritis, auch meist eine Störung der gastroduodenalen Barriere vorliegt. Wir fanden bei 14 Gastroskopen mit einer leichten bis mäßigen Gastritis 12 Patienten (86 %) mit einer erhöhten gastroduodenalen Permeabilität. Allerdings wurden die Gastroskopen nicht unter Studienbedingungen durchgeführt. Bei den 2 Patienten mit einer normalen gastroduodenalen Permeabilität und einer Gastritis lagen zwischen den Untersuchungen mehrere Wochen, so dass es zwischenzeitlich zu einer Änderung kommen konnte.

Tendenziell zeigte sich zusätzlich, dass eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität zusammen mit einem pathologischem Gastroskopiebefund insbesondere bei der Untergruppe der Responder vorlag. 10 (83 %) von 12 Patienten mit einer erhöhten gastroduodenalen Permeabilität und einem pathologischem Befund in der Gastroskopie waren Responder.

Auch scheinen insgesamt bei der Untergruppe der Responder mehr pathologische Gastroskopen vorzuliegen als bei den Nonrespondern. Unsere Daten zeigten, dass sich die 14 oben erwähnten pathologischen Gastroskopen auf 10 Responder (71 %) und auf 4 Nonresponder (29 %) verteilten. Allerdings wurde bei allen Befunden, die mit einer Gastroskopie in Verbindung standen, in unserer Studie kein Signifikanzniveau erreicht.

Liegen bei Patienten mit einer CRU vermehrt **gastrointestinale Beschwerden** vor? In der Literatur wird wenig darüber geschrieben⁴. Es wird beschrieben, dass bei der CRU

überwiegend Lebensmittel- bzw. Lebensmittelzusatzstoffe Auslöser der Erkrankung sind ⁴. Daher war für uns von Interesse, zu untersuchen, wie viele unserer Patienten gastrointestinale Beschwerden hatten. Immerhin gaben 24 Patienten (44 %) an, immer wieder z. B. an Sodbrennen, Oberbauchbeschwerden oder Flatulenz zu leiden. Zum einen lassen sich diese Beschwerden sicherlich auf die in der Gastroskopie diagnostizierten Befunde zurückführen. Zum anderen können sie vorübergehenden Symptomen entsprechen, welche auch bei Gesunden vorkommen. Wie sich in dieser Studie zeigte, scheinen diese Beschwerden keinen Prognosewert für ein eventuelles Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät zu haben.

Außerdem kann, unserer Meinung nach, nicht bei dem Vorliegen von verschiedenen gastrointestinalen Beschwerden bei Patienten mit einer CRU auf eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität geschlossen werden. In unserer Studie hatten von 24 Patienten mit der Angabe von gastrointestinalen Beschwerden zwar 16 (66 %) eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität, aber bei den 30 Patienten ohne Beschwerden hatten auch 15 (50 %) eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität.

Es scheint, dass eine **Atopie** gehäuft zusammen mit einer CRU auftritt. 56 % unserer Patienten gab an, selbst eine atopische Erkrankung zu haben oder aber Verwandte ersten Grades von Atopikern zu sein. Dies ist eine hohe Zahl, insbesondere da beschrieben wird, dass < 1 % der CRU durch eine IgE-vermittelte Lebensmittelallergie verursacht ist und es sich zum überwiegenden Teil um eine pseudoallergische Reaktion handelt ⁶. Wir hingegen fanden bei 38 % unserer Patienten erhöhte IgE-Werte. Dies würde zu der hohen Anzahl der Atopiker unserer Studie passen. Eine andere Erklärung für das erhöhte IgE wäre eine echte Nahrungsmittelallergie. Diese wurde allerdings bei unseren Patienten mittels eines Prick-Tests weitgehend ausgeschlossen. Des Weiteren konnten wir keinen Zusammenhang zwischen den Respondern und einer Atopie, bzw. den Verwandten ersten Grades von Atopikern finden. Dies verdeutlicht, dass das Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät unabhängig von einer Atopie zu sein scheint.

Wir fanden bei 48 % unserer Patienten eine erhöhte **BSG**. Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, wo bei etwa 50 % der Patienten mit einer CRU

erhöhte BSG-Werte als Ausdruck eines allgemeinen entzündlichen Geschehens gefunden werden³. Ob die erhöhte BSG nun direkt durch die Urtikaria oder aber durch eine Begleiterkrankung ausgelöst wird ist weiterhin unklar. So wird z. B. beschrieben, dass entzündliche Prozesse, wie eine Cholezystitis bzw. Cholangitis, eine Gastritis oder eine Refluxösophagitis eine CRU verursachen können^{4 16 132}. In unserer Studie lies sich keine unterschiedliche Verteilung einer erhöhten BSG bei den Respondern und bei den Nonrespondern finden. Somit scheint in beiden Gruppen ein entzündliches Geschehen in gleichem Maße eine Rolle zu spielen.

Bei der Befragung unserer Patienten nach ihren Essgewohnheiten fanden wir keine Auffälligkeiten. Wir fragten insbesondere nach Lebensmitteln mit bekanntermaßen vielen pseudoallergenen Inhaltsstoffen¹⁵. Es stellte sich hierbei heraus, dass unsere Patienten die üblichen Nahrungsmittel zu sich nehmen. Betrachtet man die typischen Ernährungsangaben der Patienten unserer Studie, so zeigt sich folgendes Bild: Es wird häufig Käse, Joghurt mit Geschmack, häufiger Süßigkeiten und selten Light-Produkte gegessen. Alkohol wird selten getrunken dafür aber häufig Kaffee. In diesen Daten konnten wir jedoch keinen Zusammenhang zwischen den Ernährungsangaben und dem Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät finden. So nahmen die Responder nicht mehr pseudoallergenreiche Lebensmittel zu sich als die Nonresponder. Allerdings war die statistische Erfassung dieser Daten sehr schwierig, da die Patienten aus dem Gedächtnis ihre Ernährungsgewohnheiten aufschrieben. So sind z.B. Mengenangaben der zugeführten Nahrung nicht zu erfassen gewesen. Denn wer weiß schon, wie viel Schokolade er wirklich gegessen hat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es mit dem in dieser Studie beschriebenen oralen Permeabilitätstest möglich ist, bei Patienten mit einer CRU die **gastroduodenalen** und **intestinalen** Permeabilitätsstörungen festzustellen. Insbesondere die **gastroduodenale** Permeabilität war bei den Respondern erhöht. Es ist zu beobachten, dass eine sehr gute Korrelation zwischen erhöhter **gastroduodenaler** Permeabilität, dem Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät und einer Normalisierung der **gastroduodenalen** Permeabilität durch die pseudoallergenarme Diät besteht.

Somit erscheint die klinische Anwendung der gastroduodeno-intestinalen Permeabilitätstestung sinnvoll, da hiermit eine unterstützende Aussage zum Vorliegen einer eventuellen Pseudoallergie und damit dem möglichen Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät gemacht werden kann. Allerdings wurde in unserer Studie nur eine relativ kleine Anzahl an Patienten (n=55) untersucht. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die gastroduodenale und die intestinale Permeabilität ein komplexes Geschehen darstellt und von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird.

Um eine bessere Aussage für die klinische Anwendung zu erzielen, sind in Zukunft sicherlich größere Studien mit mehr Patienten notwendig.

6. Zusammenfassung

Bei einer Subgruppe von Patienten mit einer chronisch rezidivierenden Urtikaria (CRU) wird die Erkrankung durch eine pseudoallergische Reaktion auf Nahrungsmittel verursacht. Ziel der Studie war die Untersuchung der Bedeutung der gastroduodeno-intestinalen Barriere für die Erkrankung.

In der vorliegenden Studie wurde die gastroduodeno-intestinale Permeabilität bei 55 Patienten mit einer CRU vor, während und nach Durchführung einer 24-tägigen pseudoallergenarmen Diät mit einem oralen Permeabilitätstest untersucht. Als Markersubstanz für die gastroduodenale Permeabilität diente Saccharose. Für die intestinale Permeabilität dienten die Markersubstanzen Lactulose und Mannit als Permeabilitätsindex (PI: Lac (%) / Man (%)). Als Kontrollgruppe der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität vor der Diät untersuchten wir 27 gesunde Personen.

Von den 55 untersuchten Patienten mit einer CRU trat bei 29 (53 %) eine klinische Besserung, d. h. eine Verbesserung des Urtikariascores um mindestens 50 % nach Durchführung der Diät auf (Responder). 26 Patienten (47 %) sprachen nicht auf die Diät an (Nonresponder). Insgesamt zeigte sich bei den 55 Patienten **vor** der Diät sowohl die gastroduodenale (Sac $0,26 \pm 0,03$ % (M \pm SEM), $p < 0,001$) als auch die intestinale (PI $0,026 \pm 0,001$, $p < 0,001$) Permeabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe (Sac $0,1 \pm 0,01$ %; PI $0,015 \pm 0,001$) erhöht. Bei den Respondern normalisierte sich mit Besserung der Hautsymptomatik die vor Diät erhöhte gastroduodenale (Sac vor: $0,36 \pm 0,04$ %; nach $0,19 \pm 0,02$ %, $p < 0,001$) Permeabilität. Die intestinale Permeabilität sank ebenfalls tendentiell, ohne jedoch ausreichende Signifikanz zu erreichen (PI vor: $0,031 \pm 0,002$; nach: $0,025 \pm 0,003$, $p < 0,04$ (nach Bonferoni-K. nicht signifikant)). Im Gegensatz dazu, zeigten die Nonresponder **vor** der Diät eine nicht von der Kontrollgruppe verschiedene gastroduodeno-intestinale Permeabilität, sowie **nach** der Diät eine unveränderte gastroduodenale (Sac vor: $0,15 \pm 0,01$ %; nach: $0,16 \pm 0,02$ %) aber eine schwach signifikant höhere intestinale (PI vor: $0,020 \pm 0,001$; nach: $0,023 \pm 0,001$, $p < 0,01$) Permeabilität. Die Prävalenz einer Helicobacter pylori-Infektion war in beiden Untergruppen gleich (23,5 %) und entsprach der in der deutschen Bevölkerung.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der Studie vermuten, dass bei einer Untergruppe der Patienten mit einer CRU eine erhöhte gastroduodenale Permeabilität eine Rolle in der Erkrankung spielen könnte.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Henz BM, Kerl H. Dermatologie und Venerologie. Walter de Gruyter. 1998; 2. Auflage: 114-120.
- 2 Fritsch P. Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag. 1998:187-199.
- 3 Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J. Urtikaria – Klinik, Diagnostik, Therapie. Berlin: Springer, 1996.
- 4 Zuberbier T et al. Diagnostik und Therapie der Urtikaria. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen 2002.
- 5 Kolde G. Urtikaria und Mastzellen in der Adoleszenz. Z Hautkr. 1990;65(4):339-347.
- 6 Zuberbier T. Nahrungsmittel und Streß–Bedeutung für die Ätiologie der Urtikaria, Allergologie, Jahrgang 17, Nr. 1/1994:6-8.
- 7 Klein-Tebbe et al. Nahrungsmittelallergie und –unverträglichkeit: Bewährte statt nicht evaluierte Diagnostik. Deutsches Ärzteblatt 2005;27:1660-1664
- 8 Schlumberger HD. Pseudo-allergic reactions to drugs and chemicals. Ann Allergy 1983;51:317-324.
- 9 Zuberbier T, Czarnetzki BM. Nahrungsmittelunverträglichkeit Teil I. Hautarzt 1992;43:805-811.
- 10 Schnyder B, Helbing a: Urtikaria: Praxis 2000;89:190-194.
- 11 Anderson J.A. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA 1992;268:2845-2857.
- 12 Wüthrich B. Allergische und pseudoallergische Reaktionen der Haut durch Arzneimittel und Lebensmitteladditiva. Schweiz Rundschau Med 1983;72:691-699.
- 13 Desmond RE, Trautlein J. Tartrazine anaphylaxis: a case report. Ann. Allergy 1981;46:81-82.
- 14 Metz G. Allergische Reaktionen auf Patentblau bei Lymphographie. Zentralbl Haut Geschlechtskr 1985;150:636.
- 15 Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Diagnose und Therapie pseudo-allergischer Reaktionen der Haut durch Nahrungsmittel. Allergologie, Jahrgang 19, Nr. 6/1996:270-276.

-
- 16 Zuberbier TO, Chantraine-Hess SI, Hartmann KA, Czarnetzki BE. Pseudoallergen-free Diet in the Treatment of Chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:481-487.
- 17 Zuberbier T, Czarnetzki BM. Nahrungsmittelunverträglichkeit Teil II. *Hautarzt* 1993;44:57-61.
- 18 Paganelli R, Fagiolo U, Cancian M, Scala E. Intestinal permeability in patients with chronic urticaria-angioedema with and without arthralgia. *Annals of Allergy* 1991;66:181-184.
- 19 André F, André C, Feknous M, Colin L, Cavagna S. Digestive permeability to Different.Sized molecules and to Sodium Cromoglycate in Food Allergy. *Allergy Proc* 1991;12,5:293-298.
- 20 Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal Permeability: An Overview. *Gastroenterology* 1995;108:1566-1581.
- 21 Heyman M, Anddriantsoa M, Crain-Denoyelle AM, Desjeux JF. Effect of oral or parenteral sensitization to cow's milk on mucosal permeability in guinea pigs. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:242-246.
- 22 Tebbe BE, Geilen CH, Schulzke JD, Bojarski, Tadenhausen MI, Orfanos CE. Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996;34,4:685-686.
- 23 Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Westenberger-Treumann M, Huchzermeyer H, Otte HG, Stadler R. Assoziation der chronischen Urtikaria mit Helicobacter pylori-induzierter Antrum-Gastritis. *Hautarzt* 1996;47:106-108.
- 24 Sampson HA. Role of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergy* 1989;44(Suppl)9:52-8.
- 25 Kolibasova K, Cervenkova D, Hegyi E. Helicobacter pylori: Ein möglicher ätiologischer Faktor der chronischen Urtikaria. *Dermatosen* 1994;42:235-236.
- 26 Di-Campli C, Gasbarrini A. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43(6):1226-9.
- 27 Morisset M, de Korwin JD, Lozniewski A. Chronic urticaria and Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;41:A92 Abstract.
- 28 Schrutka-Koelbl C, Wasilewicz-Stephani G. Has eradication therapy an effect in Helicobacter-positive patients with chronic urticaria? (letter). *Am J Gastroenterol* 1998 Dec;93(12): 2632-3.

-
- 29 Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999 May; 119(1): 60-3.
- 30 Valsecchi R, Pigatto P. Chronic Urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Cerm Venerol* 1998;78:440-442.
- 31 Becker H, Meyer M, Paul E. Abheilungsrate der chronischen Urtikaria – „Spontan“ – Heilung oder Folge einer *Helicobacter-pylori*-Eradikation? *Hautarzt* 1998;49:907-911.
- 32 Özlaya-Bayazit E, Kadir D. *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with chronic Urticaria. *Arch Dermatol.* 1998 Sep;134:1165-1166.
- 33 Liutu M, Kalimo K. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998;37:515-519.
- 34 Wustlich S, Brehler R, Luger TA: *Helicobacter pylori* as a possible bacterial focus of chronic urticaria. *Dermatology* 1999;198:130-132.
- 35 Cobden I, Dickinson RJ, Rothwell J, Axon ATR. Intestinal permeability assessed by excretion ratios of two molecules: results in coeliac disease. *Br Med J* 1978;2:1060-1.
- 36 Daudén E, Jiménez-Alonso I: *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *International Journal of Dermatology* 2000;39:446-452.
- 37 Silbernagel S, Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. Stuttgart: Thieme, 1991.
- 38 *Magen und Dünndarm. Anatomie*. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1994.
- 39 Riecken EO: *Dünndarm. Gastroenterologie A*. Hrsg. Goebell, Urban Schwarzenberg Verlag München, Wien, Baltimore 1992;4:17-21.
- 40 Caspary WF. *Dünndarmfunktionsdiagnostik*. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)*. 77. 1988;12:313-321.
- 41 Scheurlen M, Hartmann F. *Pathophysiologie der Dünndarmerkrankungen*. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)*. 1988;77,12:296-305.
- 42 Benninghoff, Goertler. *Eingeweide und Kreislauf. Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Band 2*. Urban & Schwarzenberg 1979,89-150.
- 43 Thomas Y. MA. *Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Crohn's Disease*. Minireview.
- 44 Hollander D. *The Intestinal Permeability Barrier*. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:721-726.

-
- 45 Laue R, Dietze F. Abhandlungen moderne Medizin 3: Enterale Resorption 1976, Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
- 46 Caspary WF. Resorption von Kohlenhydraten und Proteinen unter normalen und krankhaften Bedingungen. Stuttgart; Thieme, 1975.
- 47 Caspary WF. Malassimilationssyndrom. Handbuch der inneren Medizin, Band III/Teil 3A, Dünndarm. Berlin: Springer, 1983.
- 48 Caspary WF. Kohlenhydratintoleranz. Handbuch der inneren Medizin, Band III/Teil 3A, Dünndarm. Berlin: Springer, 1983.
- 49 Heyman M, Anddriantsoa M, Crain-Denoyelle AM, Desjeux JF. Effect of oral or parenteral sensitization to cow's milk on mucosal permeability in guinea pigs. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:242-246.
- 50 Menzies IS. Absorption of intact oligosaccharide in health and disease. *Biochem Soc Trans* 1974;2:1042-1047.
- 51 Lochs H, Wyatt J, Teinisch W, Gasche CH, Maier TH, Moser G, Gangl A. Clinical relevance of intestinal Permeability in Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1994;Vol. 106, No. 4: Part 2.
- 52 Andre C, Andre F, Colin L, Cavagna S. Measurement of intestinal permeability to mannitol and lactulose as a means of diagnosing food allergy and evaluating therapeutic effectiveness of disodium cromoglycate. *Annals of Allergy* 1987;Volume 59,November:127-130.
- 53 André CL, André FR, Colin LI. Effect of allergen ingestion challenge with and without cromoglycate cover on intestinal permeability in atopic dermatitis, urticaria and other symptoms of food allergy. *Allergy* 1989,44Suppl:47-51.
- 54 Sanderson IA, Walker WA. Uptake and Transport of Macromolecules by the Intestine: Possible Role in Clinical Disorders (an update). *Gastroenterology* 1993;104:622-639.
- 55 Pappenheimer JR, Reiss KZ. Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat. *J Membr Biol* 1987; 100:123-136.
- 56 Claude P. Morphological factors influencing transepithelial permeability: A model for the resistance of the zonula occludens. *J Membr Biol* 1978;39:219-232.
- 57 Madara JL, Dharmasathaphorn K. Occluding junction structure function relationships in a cultured epithelial monolayer. *J Cell Biol* 1986;101:2124-2133.

-
- 58 Marciel MA, Carlson SL, Madara JL. Partitioning of paracellular conductance along the ileal crypt-villus axis. *J Membr Biol* 1984;80:59-70.
- 59 Bjarnason I, Ward K, Peters TJ. The Leaky gut of alcoholism: Possible Route of entry for toxic compounds. *The Lancet* 1984;January 28:180-190.
- 60 Triadafilopoulos S, Pothoulakis, O'Brian MJ, LaMont JT. Differential effects of *Clostridium difficile* toxins A and B on rabbit ileum. *Gastroenterology* 1987;93:273-279.
- 61 Madara JL, Stafford J. Interferon- γ directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1989;30:724-735.
- 62 Ma TH, Tran LT, Hoa N, Bhalla D. Cytoskeletal regulation of Caco-2 intestinal monolayer paracellular permeability. *J Cell Physiol* 1995;164:533-545.
- 63 Ma TY, Hoa N, Nguyen D. Effect of ethanol on paracellular permeability of Caco-2 intestinal epithelial monolayers. *Gastroenterology* 1995;108:A867.
- 64 Chadwick VS, Phillips SF, Hofmann AF. Measurements of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycol (PEG 400) II. *Gastroenterology* 1977;73:247-251.
- 65 Maxton DG, Bjarnason I, Reynolds AP, Catt SD, Peters TJ, Menzies IS. Lactulose ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetraacetate, L-rhamnose and polyethyleneglycol 500 as probe markers for assessment in vivo of human intestinal permeability. *Clinical Science* 1986;71:71-80.
- 66 Meddings JO, Sutherland LL, Byles NA, Wallace JO. Sucrose: A Novel Permeability Marker for Gastrointestinal Disease. *Gastroenterology* 1993;104:1619-1626.
- 67 Pongratz S, Wyatt J, Pözl R, Lochs H. Selektive Messung der Permeabilität des oberen Gastrointestinaltraktes. *Gastroenterol* 1994;32/9:542.
- 68 May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is Small Intestinal Permeability Really Increased in Relatives of patients With Crohn's Disease? *Gastroenterology* 1993;104:1627-1632.
- 69 Wyatt J, Oberhuber G, Pongratz S, Püspök A, Moser G, Novacek G, Lochs H, Vogelsang H. Increased Gastric and Intestinal Permeability in Patients with Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 1997;Vol. 92;No. 10:1891-1896.
- 70 Hollander D, Vadheim C, Brettholz E, Pattersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. *Ann Intern Med* 1986;105:883-885.

-
- 71 Ukabam So, Clamp JR, Cooper BT. Abnormal small intestinal permeability to sugars in patients with Crohn's disease of the terminal ileum and colon. *Digestion* 1983;27:74.
- 72 Teahon K, Smethurst P, Lewi AJ, Menzies IS, Bjarnason I. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. *Gut* 1992;33:320-323.
- 73 Katz KD, Hollander D, Vadheim CM, McElree C, Delahunty T, Dadufalza D. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. *Gastroenterology* 1989;97:927-931.
- 74 Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *The Lancet* 1993;Vol 341:June 5:1437-1439.
- 75 Hollander D. Permeability in Crohn's disease: altered barrier functions in healthy relatives? *Gastroenterology* 1993;104:1848-51.
- 76 Yacyshyn BR, Meddings JB. CD45RO expression on circulating CD19+ B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability. *Gastroenterology* 1995;108(1):132-7.
- 77 Peeters M, Geypens B, Claus D et al. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;113(3):802-7.
- 78 Buhner S, Buning C et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: Role of CARD 15 3020insC mutation?. *Gut* 2006 Mar; 55(3):342-7.
- 79 Buhner S, Reese I, Kuehl F et al. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59:1118-23.
- 80 Sonderholm JD, Olaison G, Lindberg E et al. Different intestinal permeability patterns in relatives and spouses of patients with Crohn's disease: an inherited defect in mucosal defence? *Gut* 1999;44:96-100.
- 81 Breslin NP, Nash C, Hilsden RJ et al. Intestinal permeability is increased in a proportion of spouses of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2001;96:2934-8.
- 82 Ito K, Hiwatashi N, Kinouchi Y, Yamazaki H, Toyota T. Improvement of abnormal intestinal permeability in active Crohn's disease by an elemental diet. *Gastroenterology* 1992;102:A641.
- 83 Vogelsang H, Genser D, Wyatt J, Lochs H, Ferenci P, Granditsch G, Penner E. Screening for Celiac Disease: A Prospective Study on The Value of Noninvasive Tests. *The American Journal of Gastroenterology* 1995;Vol. 90, No. 3:394-398.

-
- 84 Smecuol E, Bai JC, Vazquez H, Kogan Z, Cabanne A, Nivelone s, Pedreira S, Boerr L, Maurino E, Meddings JB. Gastrointestinal Permeability in Celiac Disease 1986;3:13-38.
- 85 Rothwell LD, Ayon At. Lactulose/Mannitol Test: An Ideal Screen for Celiac Disease. Gastroenterology 1989;96:79-85.
- 86 Pearson AD, Eastham EJ, Laker MF, Craft AW, Nelson R. Intestinal permeability in children with Crohn's disease and coeliac disease. British Medical Journal 1982;285:20-21.
- 87 Dawson Dj, Lobley rW, Burrows PC, Notman JA, Mahon M, Holmen R. Changes in jejunal permeability and passive permeation of sugars in intestinal biopsies in coeliac disease and Crohn's disease. Clinical Science 1988;74:427-431.
- 88 Menzies IS, Pounder R, Heyer S, Laker Mf, Bull J, Wheeler PG, Creamer B. Abnormal Intestinal Permeability to sugars in villous atrophy. The Lancet 1979; november 24.
- 89 Cobden I, Dickinson RJ, Rothwell J, Axon ATR. Intestinal permeability assessed by excretion ratios of two molecules: results in coeliac disease. Br Med J 1978;2:1060-1.
- 90 Walker WA. Antigen handling by the gut. Archives of Disease in Childhood 1978;53:527-531.
- 91 Struthers GR, Andrews DJ, Gilson RJ, Reynolds GA, Low-Beer T. Intestinal Permeability. The Lancet 1985;March:587-588.
- 92 Teahon K, Somasundaram S, Smith T, Menzies I, Bjarnason I. Assessing the site of increased intestinal permeability in coeliac and inflammatory bowel disease. Gut 1996;38:864-869.
- 93 Laker MF, Menzies IS. Increase in human intestinal permeability following ingestion of hypertonic solutions. J Physiol 1977;265:881-894.
- 94 Vogelsang H, Wyatt J, Penner E, Lochs H. Screening for Celiac Disease in First-Degree Relatives of patients with Celiac Disease by Lactulose/Mannitol Test. The American Journal of Gastroenterology 1995;Vol. 90, No. 10:1838-1841.
- 95 Catasse C, Fabiani E, Ratsch IM, Vonucce S, Dotti M, Coppa GV, Giorgi PL. Is the sugar intestinal permeability test a reliable investigation for coeliac disease screening? Gut 1997;40:245-217.
- 96 Du Mont GC, Beach RC, Menzies I. Gastrointestinal permeability in food-allergic eczematous children. Clinical Allergy 1984,14:55-59.

-
- 97 Fälth-Magnusson K, Kjellman NI, Magnusson KE, Sundqvist T. Intestinal permeability in healthy and allergic children before and after sodium-cromoglycate treatment assessed with different-sized polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000). *Clinical Allergy* 1984;14:277-286.
- 98 Sampson HA. Role of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergy* 1989;44(Suppl)9:52-8.
- 99 Barba A, Schena D, Andreass MC, Faccini G, Padini F, Brocco G, Cavallini G, Scuro LA, Chierigato GC. Intestinal permeability in patients with atopic eczema. *British Journal of Dermatology* 1989;120:71-75.
- 100 Ukabam SO, Mann RJ, Cooper BT. Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic eczema. *British journal of Dermatology* 1984;110:649-652.
- 101 Newton J, Maxton DG, Bjarnason I, Reynolds AP, Menzies IS, Thompson RP. Intestinal Permeability in Atopic Eczema. *Medical research soc com*,1986:181:64.
- 102 Hamilton I, G Fairris GM, Rothwell H, Cunliffe WJ, Dixon MF, Axon AT. Small Intestinal Permeability in Dermatological Disease, *Quarterly journal of Medicine, New Series* 56 1985;No. 221:559-567.
- 103 Fälth-Magnusson K, Kjellman NI, Sundqvist T, Magnusson KE. Gastrointestinal permeability in atopic and non-atopic mothers, assessed with different-sized polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000), *Clinical allergy* 1985;15:565-570.
- 104 Vogelsang H, Pberhuber G, Wyatt J. Lymphocytic Gastritis and Gastric Permeability in patients with celiac Disease. *Gastroenterology* 1996;111:73-77.
- 105 Dupont C, Barau E, Molkhov P, Raynaud F, Barbet JP, Dehennin L. Food induced Alteration of Intestinal Permeability in Children with Cow's Milk-Sensitive Enteropathy and Atopic Dermatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989;8,No 4:459-465.
- 106 Caffarelli C, Cavagni, G Menzies IS, Bertolini P, Atherton DJ. Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: a preliminary study. *Clinical and Experimental Allergy* 1992;23:28-31.
- 107 Pike M, Heddle RJ, Boulton P, Turner MW, Atherton DJ. Increased Intestinal permeability in Atopic Eczema. *J Invest Dermatol* 1986;86:101-104.
- 108 Semenza G. Disaccharidases of Small-Intestinal Mucosa. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*1985;4:857-867.

-
- 109 Bjarnason I, Zalnelli G, Smith T. NSAID induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93:480-489.
- 110 Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russel A. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine. *Gastroenterology* 1993;104:1832-1847.
- 111 Tageson C, Bengtsson A. Intestinal permeability to different sized polyethylene glycols in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983;12:124-128.
- 112 Siber GR, Mayer RJ, Levin MJ. Increased gastrointestinal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. *Cancer Res* 1980;40:3430-3436.
- 113 Strobel S, Brydon WG, Ferguson A. Cellobiose/mannitol sugar permeability test complements biopsy histopathology in clinical investigation of the jejunum. *Gut* 1984;25:1241-6.
- 114 Prytz H, Benoni C, Tageson C. Does smoking tighten the gut?. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:1084-1088.
- 115 Czarnetzki BM. Die Therapie der Urtikaria. *Allergologie* 1990;13,Nr. 4:145-149.
- 116 Keshavarzian a, Fields JZ, Vaeth J, Holmen BS and EW. The Differing Effects of acute and Chronic Alcohol on Gastric and Intestinal Permeability. *The American Journal of Gastroenterology* 1994;89:2205-2211.
- 117 Guida B, De Martino CD, De Martino SD, et al. L Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:155-158.
- 118 Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-1234.
- 119 Püspök A, Oberhuber G. Gastroduodenal permeability in Crohn's disease. *European Journal of Clinical Investigation* 1998;28:67-71.
- 120 Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, Van Rosendaal G, Crutcher R, Meddings JB. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *The Lancet* 1994;343:998-1000.
- 121 Hausteil UF. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venerol* 1996;76:498-499.
- 122 Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
- 123 Zuberbier T. Role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:132-134.

-
- 124 Ahmed T, Fuchs GJ. Gastrointestinal allergy to food: a review. *J Diarrhoeal Dis Res* 1997;15:211-223.
- 125 Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001;6:60-65.
- 126 Dauden E, Himenez. Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:446-452.
- 127 Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Caliskaner Z, Ozanguc. Impact of *Helicobacter pylori* and *Giardia lamblia* infections on chronic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:94-97.
- 128 Breuer T, Sudhop T, Hoch J, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in the western Part of Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:47-52.
- 129 Brenner H, Tothenvacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *BMJ*. 1997;315:1489-1492.
- 130 Goodgame RW, Malaty HM, El-Zimaity HM, Graham DY. Decrease in gastric permeability to sucrose following cure of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:44-47.
- 131 Matysiak-Budnik T, Terpend K, Alain S, Sanson le Pors MJ, et al. *Helicobacter pylori* alters exogenous antigen absorption and processing in a digestive tract epithelial cell line model. *Infect Immun* 1998;66:5785-5791.
- 132 Bruno G, Anreozzi P, Graf U. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: A role in gastroesophageal reflux. In: Vena GA, Puddu P. Proceedings of the international symposium on urticaria. Bari. Publ. Scientif. 1998:85-89.

Erklärung

„ Ich, Florian Kühl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Gastrointestinale Barriere bei Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf von Florian Kühl

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.