

Endomikroskopische Diagnose von lebensmittelinduzierten allergieähnlichen Reaktionen

Ralf Kiesslich, Abteilung für Innere Medizin, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Deutschland

Monica Rusticeanu, Abteilung für Medizin, Asklepios Klinikum Schwalmstadt, Deutschland

Jost Langhorst, Abteilung für Innere und Integrative Medizin, Universität Duisburg-Essen, Klinikum Bamberg, Deutschland

Christian Sina, Institut für Ernährungsmedizin & Medizinische Abteilung 1, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland

Robert Benamouzig, Abteilung für Gastroenterologie, Krankenhaus Avicenne, Bobigny, Frankreich

Jan Tack, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätskliniken Leuven, Belgien

Aus dem Englischen übersetzt - Originalfassung erschienen im Juni 2022

Einleitung

Etwa 4,1 % der Weltbevölkerung sind vom Reizdarmsyndrom (RDS) betroffen, das mit chronischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Verstopfung, Krämpfen, Blähungen, Übelkeit und Durchfall einhergeht[1,2]. Die Diagnose des Reizdarmsyndroms basiert auf der Bewertung der Symptome, körperlichen Untersuchungen und einer begrenzten Anzahl zusätzlicher Tests, um Erkrankungen auszuschließen, die der Störung ähneln (z.B. Morbus Crohn). Die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms ist nach wie vor unvollständig geklärt, aber in jüngster Zeit sind veränderte Reaktionen auf die Nahrungsaufnahme als Ursache der Symptome und als Ziel der Therapie durch Eliminationsdiäten in den Vordergrund gerückt[3,4]. Es gibt bereits eine umfangreiche Literatur, die den Einsatz einer Diät mit wenig fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosacchariden und Polyolen (FODMAP) als möglichen therapeutischen Ansatz zur Linderung der Symptome des Reizdarmsyndroms unterstützt[5]. Man nimmt an, dass der zugrundeliegende Mechanismus von der Eliminierung schlecht absorbierbarer Kohlenhydrate abhängt, die durch osmotische Wirkungen und Fermentierung zur Entstehung von RDS-Symptomen beitragen[3-5]. In neueren Studien wurde festgestellt, dass die Eliminierung von Proteinen als weiterer diätetischer Behandlungsansatz beim Reizdarmsyndrom eine Rolle spielen könnte[5]. Während klassische Tests auf IgE-vermittelte Lebensmittelallergien beim Reizdarmsyndrom wenig ergiebig sind[6,7], haben neuere Studien, bei denen eine konfokale laser-endomikroskopische Untersuchung des Zwölffingerdarms eingesetzt wurde, ergeben, dass mehr als 50 % der Reizdarmpatienten trotz negativer Serum-Nahrungsmittel-IgE-Testergebnisse akute allergieähnliche lokale Reaktionen auf die Exposition gegenüber Nahrungsproteinen zeigen[9-11]. Darüber hinaus konnten die Symptome durch diätetische Maßnahmen, d. h. die Eliminierung der Proteine, auf die eine lokale Schleimhautreaktion beobachtet wurde, kontrolliert werden[9-12]. Viele der zugrundeliegenden Mechanismen sind noch ungeklärt, darunter die Zelltypen, die an der Auslösung der lokalen Reaktion beteiligt sind, die mögliche Beteiligung der lokalen IgE-Produktion oder von nicht-IgE-allergischen Signalwegen sowie die Rolle einer bereits bestehenden lokalen Entzündung geringen Ausmaßes und einer erhöhten Permeabilität der Schleimhaut[8, 9, 12]. Während diese pathophysiologischen Fragen erforscht werden, gewinnt die konfokale Laser-Endomikroskopie (CLE) als Testverfahren für Nahrungsmittelallergien bei der Behandlung von Reizdarmpatienten zunehmend an Bedeutung.



Dieses aktuelle Konsenspapier soll Leitlinien für den Einsatz von CLE-basierten Nahrungsmittelallergietests beim Reizdarmsyndrom liefern und kann auch für andere Erkrankungen relevant sein, bei denen CLE-basierte Nahrungsmittelallergietests eingesetzt werden (z. B. funktionelle Dyspepsie (FD), eosinophile Ösophagitis (EoE) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)) [13-15].

Aktueller diagnostischer Ansatz zur Rolle der Ernährung bei RDS und verwandten Störungen

Die Diagnose von RDS-bezogenen gastrointestinalen Symptomen, einschließlich möglicher Nahrungsmittelallergien, erfordert oft häufige ambulante Besuche, stationäre Aufenthalte, Verschreibungen und Krankenhausaufenthalte. Diese Patienten durchlaufen eine Vielzahl von Untersuchungen, Tests, Verfahren und Diäten (z. B. Fragebögen, Scans, Endoskopien). Diese Untersuchungen werden von vielen verschiedenen Ärzten und Fachärzten wie Ernährungsberatern, Allergologen und Gastroenterologen durchgeführt, was zu zahlreichen (oft unkoordinierten) Besuchen, Verzögerungen bei der Behandlung, hohen Belastungen des Gesundheitswesens und hohen Kosten für den Patienten führt. Darüber hinaus veranlassen die Wahrnehmung der Krankheit durch die Patienten, ihre Chronizität und die Ungewissheit über die Diagnose, die allein auf den Symptomen beruht, die Ärzte häufig dazu, umfangreiche Untersuchungen mit iterativen Testmethoden durchzuführen.

Nahrungsmittelallergie-bedingte Symptome können durch eine Ausschlussdiät behandelt werden, bei der der Auslöser der Symptome eliminiert wird, anstatt durch die symptomatische Kontrolle, die durch eine dauerhafte pharmakologische Behandlung erreicht wird. Die Erkennung der auslösenden Nährstoffe ist ein wichtiger Schritt bei der Behandlung von RDS-bedingten Symptomen. Bei der Low-FODMAP-Diät wird dies durch Eliminierung und schrittweise Wiedereinführung erreicht, was eine Evaluierungsphase von mehreren Monaten mit wiederholten Besuchen bei einem erfahrenen Ernährungsberater erfordert[5,17]. Der alternative Ansatz, der auf dem Nachweis von Lebensmittel-IgE-Antikörpern, Atemtests und anderen biochemischen Markern beruht, trägt bei der Mehrheit der Patienten nicht zu einer gezielten diätetischen Intervention bei.

Die derzeit verfügbaren Diagnosemethoden für Lebensmittelallergien und -unverträglichkeiten, insbesondere für nicht IgE-vermittelte Allergien, sind begrenzt und sehr unterschiedlich (Tabelle 1). Nahrungsmitteltests oder Ausschlussdiäten sind zeitaufwändig - die klinische Reaktion auf das aufgenommene Lebensmittel tritt mehrere Stunden nach der Aufnahme auf, und eine negative Reaktion ist tagelang unbekannt[17].

Hausärzte, Gastroenterologen, Ernährungswissenschaftler und Allergologen benötigen dringend eine Diagnosemethode zur Differenzierung und Identifizierung von Nahrungsmittelallergenen bei Patienten, die mit den gängigen Tests auf Nahrungsmittelallergien positiv oder negativ getestet wurden, insbesondere bei Patienten mit negativen IgE-Befunden. Ein neues Diagnoseinstrument ist die konfokale Laser-Endomikroskopie mit funktioneller Bildgebung.

Tabelle 1. Gängige Diagnosemethoden für Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten

Test	Erkrankung	Population	Zeitraum	Genauigkeit	Ergebnisse
Haut-Prick-Test Atopie-Patch-Test	IgE-vermittelte Nahrungsmittel-allergie	1-4 % der Erwachsenen[18] 6 % der Kinder[18]	Wochen	50-60 % falsch-positive Ergebnisse[19]	Mehrere Studien berichteten über eine höhere Inzidenz positiver Hautpricktests bei Reizdarmsyndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber es gibt keine Belege für eine Symptomverbesserung nach Ausschluss von der Ernährung[20-27].
Bluttest (IgE-Messung)	IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie	1-4 % der Erwachsenen[18] 6 % der Kinder[18]	Minuten	50-60 % falsch-positive Ergebnisse[28]	Von den National Institutes of Health (NIH) aufgrund fehlender wissenschaftlicher Beweise und Standardisierung nicht empfohlen[18]. Berichte über eine erhöhte Positivitätsrate, aber kein spezifischer Zusammenhang mit Symptomen oder dem Ansprechen auf eine Ausschlussdiät bei Reizdarmsyndrom[22,23,27,29].
Orale Nahrungsmittel-provokationen, Eliminations-diäten (FODMAP, paläolithisch, glutenfrei)	Nahrungsmittel unverträglichkeiten	3% bis 28% (je nach untersuchtem Land) 10%-15% in westlichen Ländern[16]	Wochen bis Monate	Selbstauskunft	Nicht eindeutig. Klinische Reaktion mehrere Stunden nach der Einnahme, negative Reaktion tagelang unbekannt. Nur schwer nachvollziehbar. Risiko von Mangelernährung. Nur als kurzfristige Behandlung gedacht. Dauerhafte Auswirkungen (Diäten) auf die Darmmikrobiota sind unbekannt[18].
Wasserstoff-Atemtest	Nahrungsmittel intoleranz	Europäische Abstammung 0,05 % bis 0,2 %. Mit 3-10% in zirkumpolaren Bevölkerungen[30]	Minuten	Unklar bei Personen mit Verdacht auf RDS[31,32].	Definitiv für Laktoseintoleranz mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 85 %[33]. HINWEIS: Die Genauigkeit basiert auf der Verwendung eines evidenzbasierten Protokolls[34].
Konfokale Laser-Endomikroskopie (CLE)	Lebensmittel-induzierte allergieähnliche Reaktionen in der Duodenal-schleimhaut	3% bis 28% je nach untersuchtem Land und 10%-15% in westlichen Ländern[16].	2- bis 5-minütige Exposition	Über 84% wirksam bei der Verbesserung der Symptome mit Diät-intervention [34].	Definitive, visuell beobachtete Veränderungen der Darmdurchlässigkeit des Wirkstoffs bei Kontakt. Aktuelle Tests erkennen mucosale Veränderungen, die durch Weizen, Hefe, Milch, Soja und Eiweiß hervorgerufen werden, mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 79 %[11].

Entschlüsselung der Rolle von allergieähnlichen Reaktionen auf Nahrungsmittel bei Reizdarmsyndrom und verwandten Erkrankungen mithilfe von CLE

Das Verfahren der konfokalen Laser-Endomikroskopie (CLE)

Die konfokale Laser-Endomikroskopie (CLE) ist eine etablierte diagnostische Methode, die ein faseroptisches System verwendet. Bei ihrem Einsatz während endoskopischer Verfahren setzt die hochmoderne CLE-Bildgebungstechnologie die Leistung eines konfokalen Mikroskops an die Spitze einer weniger als 3 mm dicken Kathetersonde. Unter Verwendung eines Kontrastmittels vergrößert das flexible Endomikroskop die innere zelluläre Architektur des Patienten in Echtzeit. Diese Vergrößerung ermöglicht die Identifizierung von Zellen und Gefäßen in der Magen-Darm-Schleimhaut (Abbildung 2).

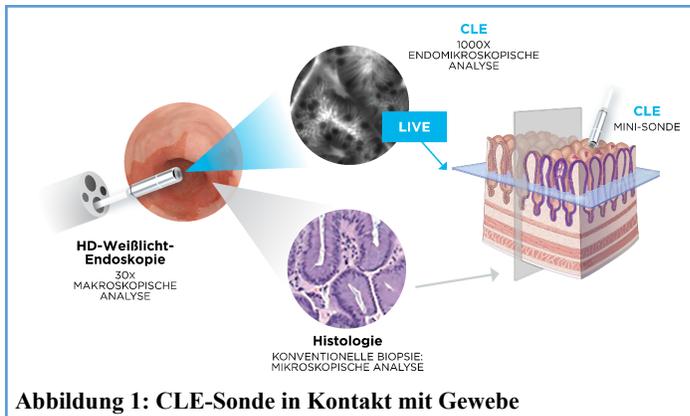


Abbildung 1: CLE-Sonde in Kontakt mit Gewebe

Baseline-Bewertung von Markern für eine gestörte Darmbarrierefunktion

CLE ermöglicht bereits zu Beginn der Untersuchung, d. h. vor einer Provokation mit Nahrungsmitteln, die Darstellung dynamischer Veränderungen, die für den Prozess der allergieähnlichen Reaktionen des Darms auf Nahrungsmittel relevant sein können. Mit CLE können die Anwender vor einer Nahrungsmittelexposition Marker für eine Dysfunktion der Darmbarriere erkennen, wie z. B. das Austreten von Fluorescein in das Lumen, das Vorhandensein von Epithellücken und sogar die Ausschüttung von Zellen (“cell shedding”)[35,36].

Visualisierung der intestinalen Reaktion auf Nahrungsmittel

CLE ermöglicht die Darstellung dynamischer Prozesse, wie z. B. die Störung der Darmbarriere und die Zellausschüttung, die positive Marker für Nahrungsmittelallergien darstellen[35]. Die Untersuchungsmöglichkeiten von CLE sind klinisch wertvoll für ein besseres Verständnis der intestinalen Immunpathophysiologie. Im Jahr 2014 beschrieben Fritscher-Ravens et al. erstmals den Wert der Endomikroskopie für die Diagnose nahrungsmittelinduzierter allergieähnlicher Reaktionen, als die duodenale Reaktion auf Nahrungsmittelallergene bei Patienten mit Reizdarmsyndrom beobachtet und quantifiziert wurde. Sie bewerteten die strukturellen/funktionellen Veränderungen, die in der Darmschleimhaut in vivo auftraten, und stellten fest, dass die Reaktion einer definierten Sequenz folgte, die auf eine allergieähnliche Reaktion hinweist[9,37].

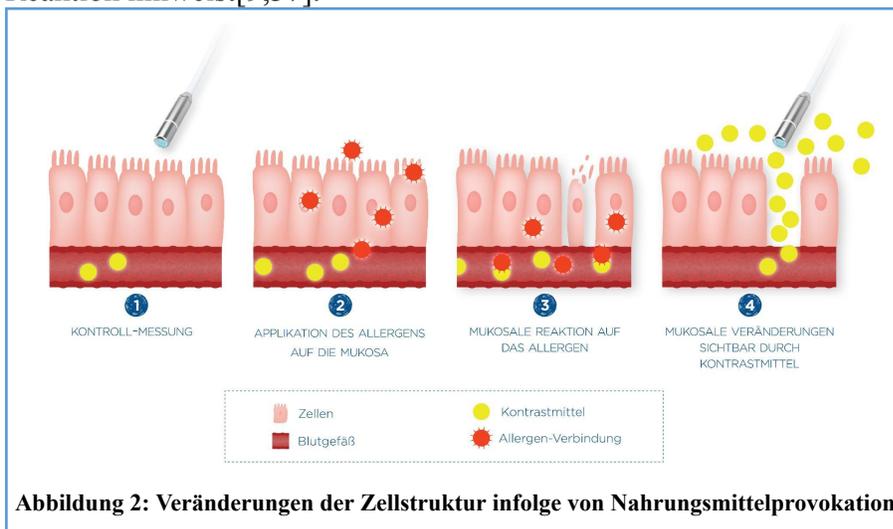


Abbildung 2: Veränderungen der Zellstruktur infolge von Nahrungsmittelprovokation

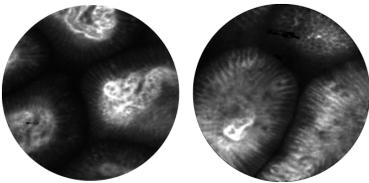
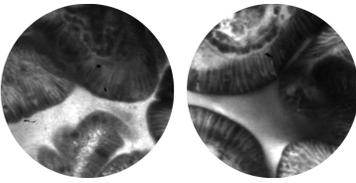
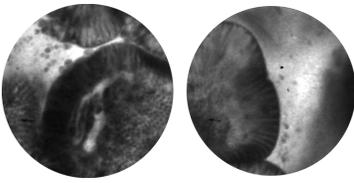
In einer nachfolgenden Studie an RDS-Patienten mit negativem Serum-IgE für Nahrungsmittelallergene fanden Fritcher-Ravens et al. mit Hilfe von CLE heraus, dass Weizen der häufigste Auslöser ist[8]. Diese Ergebnisse bestätigten die allgemeine Annahme, dass Nahrungsmittelallergene eine Reaktion des Immunsystems im Darm auslösen, die zu einer schwachen Entzündung des Darms führt[9]. Darüber hinaus zeigten RDS-Patienten, die bestimmten Nahrungsmitteln ausgesetzt waren, Veränderungen in der Durchlässigkeit des Darms. Es ist eine Veränderung der Zellstruktur zu beobachten, da Schichten von Epithelzellen aufbrechen und abgestoßen werden, wodurch sich Lücken bilden und eine unmittelbare Erhöhung der Flüssigkeitsdurchlässigkeit der Zwölffingerdarmschleimhaut eintritt. Infolgedessen strömt das Kontrastmittel in das Darmlumen, erweitert den Raum zwischen den Zotten und verändert das Erscheinungsbild des Lumens von schwarz zu weiß[8]. Diese Reaktion auf Nahrungsmittelantigene ist bei CLE deutlich sichtbar und folgt einer definierten pathophysiologischen Sequenz innerhalb von 2-5 Minuten nach der Exposition gegenüber dem Nahrungsmittelallergen (Abbildung 3)[11].

Die Beobachtungen von Fritscher-Ravens et al. wurden in Folgestudien bei Patienten mit Reizdarmsyndrom, FD, EoE und CED bestätigt[10,11,13-15].

CLE-Kriterien für eine positive Reaktion auf Nahrungsmittelexposition

Die hochauflösende Visualisierung der Reaktion auf das applizierte Nahrungsmittel auf der Mukosa wird anhand der CLE-Kriterien für positive Nahrungsmittelreaktionen (Tabelle 2) charakterisiert und interpretiert. Jede beobachtete positive Reaktion (CLE+) weist auf eine Immunreaktion auf das applizierte Nahrungsmittel hin. Es ist zu beachten, dass nach derzeitigem Kenntnisstand beide Kriterien für das Austreten des Kontrastmittels und die Zellausschüttung sichtbar sein müssen, um eine positive CLE-Reaktion zu bestätigen.

Tabelle 2: CLE-Kriterien für positive Reaktion auf Nahrungsmittelexposition

Kriterien	Positive Reaktion (CLE+)	
<p>Kontrollaufnahme <i>Vor der Nahrungsmittelexposition nimmt der Arzt ein endomikroskopisches Kontrollvideo für den Vergleich nach der Nahrungsmittelexposition auf und überprüft, ob die Barrierefunktion ohne Exposition gestört ist. Diese Bilder zeigen das Fehlen von Durchlässigkeit, Zellablösungen, Brüchen oder Lücken mit einem überwiegend dunklen Lumen im Vergleich zu hellen Darmzotten.</i></p>	<p>Kontrastmittelaustritt <i>Lücken, die durch den Kontakt mit Nahrungsmittelallergenen entstanden sind, lassen das Kontrastmittel in das Lumen austreten, wodurch das Darmlumen hell bzw. weiß erscheint, im Kontrast zur dunklen Zotten.</i></p>	<p>Zellausschüttung ("cell shedding") <i>Das Darmepithel, das eine dünne Schicht der Darmzotten darstellt, bricht auf und es kommt zu einer ausgeprägten und anhaltenden Abstoßung von Zellen.</i></p>
<p>Für CLE+ müssen beide Kriterien erfüllt sein</p>		
		

Lösung

CLE Food Allergy Sensitivities Test (FAST)

Mithilfe der hochauflösenden Echtzeit-Bildgebung von CLE können Ärzte eine neue endomikroskopische Diagnosemethode durchführen, um Nahrungsmittelallergene zu erkennen - und diese definitiv zu differenzieren, einschließlich nicht auslösender Nahrungsmittel. Bei diesem standardisierten Verfahren, dem CLE Food Allergy Sensitivities Test (FAST), werden mikroskopische Immunreaktionen in der duodenalen Mukosa nach der Applikation von Nahrungsmittelallergenen beobachtet, von denen bekannt ist, dass sie zu den RDS-Symptomen beitragen (Abbildung 4). Die derzeit verfügbaren Studien beziehen sich hauptsächlich auf Patienten mit RDS-Symptomen, doch werden derzeit auch andere Erkrankungen untersucht, bei denen intestinale Nahrungsmittelreaktionen eine Rolle spielen können, wie z. B. FD, EoE, CED und möglicherweise andere[13-15].

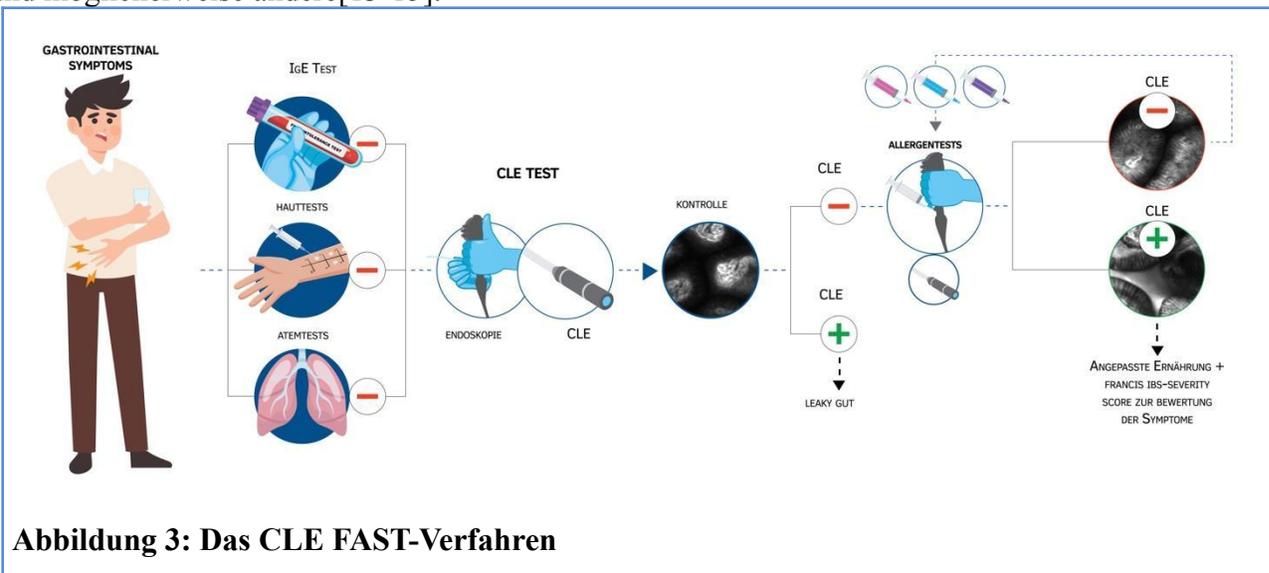


Abbildung 3: Das CLE FAST-Verfahren

Tabelle 3: Empfohlene Konzentrationen der häufigsten Lebensmittelallergene für CLE FAST

Nahrungsmittel	Menge	Empfohlene Menge an Kochsalzlösung
Weizenmehl	3 g	10 to 30 ml
Trockenhefe	1.5 g	10 to 30 ml
Sojamehl	3 g	10 to 30 ml
Milchpulver	1.5 g	10 to 30 ml
Trockenes Eiklar	1.5 g	10 to 30 ml
Erdnussmehl	3 g	10 to 30 ml

Standardisierte Liste der wichtigsten Lebensmittelallergene

Der CLE FAST verwendet eine standardisierte Liste der häufigsten Allergene (Tabelle 3). Weitere Lebensmittel wie Gluten, Walnüsse, Sesam, Krustentiere, Fisch und Sellerie können hinzugefügt werden, wenn der Arzt dies für sinnvoll hält oder der Patient sie als mögliche Allergene angibt. In den Vereinigten Staaten werden schwerwiegende Nahrungsmittelallergien auf acht Nahrungsmittel zurückgeführt: Eier, Milch, Erdnüsse, Nüsse, Soja, Weizen, Fisch und Krustentiere (foodallergy.org).

Die Menge und Konzentration der Nahrungsmittel, die beim CLE FAST verwendet wird, entspricht der natürlichen Menge, die ein gesunder Mensch zu sich nehmen kann, ohne negative Auswirkungen/Symptome zu zeigen. Anstatt diese oral einzunehmen, wird beim CLE FAST die definierte Menge des Allergens über den Arbeitskanal des Endoskops direkt auf den Zwölffingerdarm appliziert, um eine gleichmäßige Verteilung zu erreichen.

Überprüfung der Eignung für den CLE FAST

Die folgenden Screening-Tests werden für Kandidaten für das CLE FAST-Verfahren empfohlen:

- Anhand der Rom-IV-Kriterien identifiziertes Reizdarmsyndrom (mögliche zukünftige Ergänzungen: FD, EoE und CED[13-15])
- Keine signifikante Verbesserung der Symptome nach einer 6- bis 8-wöchigen Low-FODMAP-Diät und/oder einer Standardtherapie der ersten Wahl
- Ausschluss einer strukturellen Ursache der Symptome durch Gastroskopie oder Koloskopie;
- Serologie und Atemtests für Laktose- und Fruktoseintoleranz;
- Auftreten der Symptome nach der Einnahme von Mahlzeiten oder bestimmten Lebensmitteln.

Optional:

- Zu berücksichtigen sind: Serologischer IgE-Test, Zöliakie

Standardisiertes Verfahren

Vorbereitung

Verbrauchsmaterial: Für die Durchführung des CLE FAST-Verfahrens sind die folgenden Materialien erforderlich:

- 1 reguläres Gastroskop oder Doppellumen-Gastroskop mit Arbeitskanal mit einem Innendurchmesser von 2,8 mm oder mehr
- 1 Cellvizio® Konfokale Minisonde GastroFlex™ oder ColoFlex™
- 2,5 ml Kontrastmittel (Fluorescein-Konzentration 10 %)
- 5 für die Anwendung vorbereitete Nahrungsmittelproben (Tabelle 3)
- 1 transparente Saugkappe (optional)
- 20 mg Butylscopolamin-Infusion (optional)

Konsultation vor dem Test:

- Bis zu 7 Tage vor dem Eingriff wird dem Patienten ein validierter Fragebogen zum Schweregrad der Symptome ausgehändigt (z. B. IBS-SSS für RDS-Patienten[38]). Die Ergebnisse des Vortests werden nach dem Eingriff ausgewertet.
- Zwei bis drei Tage vor dem CLE FAST sollte der Patient eine Ausschlussdiät einhalten und nur hypoallergene Nahrungsmittel zu sich nehmen (ausschließlich Reis, Kartoffeln, Olivenöl, Salz).

- Geben Sie dem Patienten Informationen und Vorbereitungshinweise für die Standard-Gastroskopie des Zwölffingerdarms.

Anleitung zur Untersuchung (Tag des Verfahrens)

Die Schritte zur Durchführung des CLE FAST sind im Folgenden beschrieben und in Abbildung 4 dargestellt

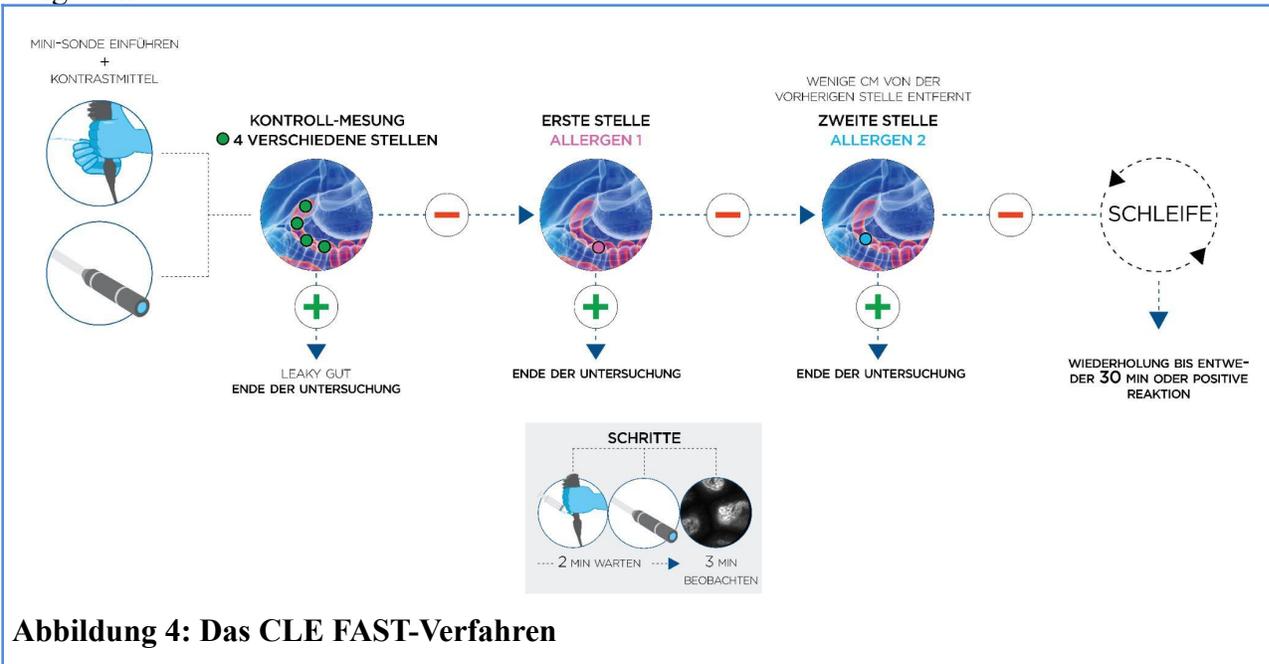


Abbildung 4: Das CLE FAST-Verfahren

1. Führen Sie eine Standard-Gastroskopie durch, um Anzeichen abnormaler Schleimhautstrukturdefekte festzustellen, die auf eine bekannte gastrointestinale Erkrankung hindeuten. Im Falle von Schleimhautanomalien, die bei der Endoskopie festgestellt werden, ist das CLE FAST-Verfahren möglicherweise nicht anwendbar. Im Falle einer leichten Refluxkrankheit kann der Test durchgeführt werden.
2. Injizieren Sie 2,5 ml Fluorescein 10% Kontrastmittel intravenös.
3. Um einen Baseline-Wert zu ermitteln, ist eine Endomikroskopie des Zwölffingerdarms an mindestens 4 Stellen (jeweils ca. 20 Sekunden) durchzuführen, um die Unversehrtheit der Schleimhaut (d. h. kein Auslaufen des Kontrastmittels in das Lumen) vor einer Provokation zu überprüfen.
Ein gewisses Auslaufen des Kontrastmittels in das Lumen an einer der 4 Stellen kann normal sein; der Test kann dennoch durchgeführt werden. Bei Patienten, die übermäßige Leckagen aufweisen, sollte der Test ausgesetzt werden; der Test auf Barrieredysfunktion würde als bereits positiv angesehen und es sollte kein Allergentest durchgeführt werden.
Bei der Baseline-Messung und allen folgenden CLE-Messungen sollten Bereiche der Schleimhaut, in denen Galle sichtbar ist oder die Blutungen und andere sichtbare Anzeichen einer Entzündung aufweisen, vermieden werden, um eine echte Baseline zu erhalten und falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.
4. Durch den Arbeitskanal des Endoskops 10ml bis 30ml eines Nahrungsmittelallergens auf die Duodenalschleimhaut applizieren, beginnend mit dem distalsten Teil.
 - Lassen Sie zwischen den einzelnen Provokationsstellen Platz.

- Beginnen Sie mit dem Nahrungsmittelallergen, das am ehesten eine Reaktion auslösen wird. Die empfohlene Reihenfolge ist: 1) Weizen 2) Hefe 3) Soja 4) Milch 5) Ei. Die Reihenfolge kann an die Situation des Patienten angepasst werden.
5. Warten Sie nach dem Applizieren der Nahrung 2 Minuten, bevor Sie mit der Bildgebung und Untersuchung beginnen.

Vorsicht!

Vermeiden Sie es, während dieser 2 Minuten die Schleimhaut mit der Sondenspitze zu berühren, um Verletzungen und den Austritt von Fluoreszenz zu vermeiden.

Schalten Sie den Laser während der 2 Minuten Wartezeit aus, um Bleichartefakte zu vermeiden; schalten Sie den Laser danach wieder ein.

Beschränken Sie sich bei der Untersuchung auf einige wenige Stellen (lokalisieren Sie diese und gehen Sie zur nächsten Stelle).

Vermeiden Sie Aufnahmen in der "6-Uhr-Position", da Galle oder kontrastmittelhaltige Flüssigkeit die Messung beeinträchtigen können.

Beobachten Sie die Reaktion der Schleimhaut auf die Nahrungsmittelprovokation mit dem konfokalen Laser-Endomikroskop (bis zu 3 Minuten pro Stelle sollten ausreichen).

- Ist die beobachtete Reaktion positiv (CLE+), beenden Sie die Untersuchung.
 - Ist die beobachtete Reaktion negativ (CLE-), ziehen Sie die Sonde heraus, spülen Sie den Arbeitskanal mit Kochsalzlösung und gehen Sie zur nächsten Stelle mit dem nächsten Allergen.
6. Wiederholen Sie die Schritte 4 und 5. Bevor Sie ein neues Allergen applizieren, bewegen Sie das Endoskop an die neue Stelle in Richtung des proximalen Endes des Zwölffingerdarms.
7. Der Test sollte innerhalb von 30 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels abgeschlossen werden, da das Risiko falsch positiver Ergebnisse steigt. Irgendwann wird das Kontrastmittel im Lumen sichtbar sein (aber ohne Zellausschüttung).

Überwachung nach dem Test

- Innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Test ist der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten zu beurteilen und eine allergische Spätreaktion infolge des Tests auszuschließen. Eventuell sind zusätzliche medizinische Untersuchungen erforderlich (z. B. Gastroskopie, Koloskopie, Ultraschalluntersuchung des Bauches).
- Geben Sie dem Patienten einen validierten Fragebogen zum Schweregrad der Symptome (z. B. IBS-SSS für RDS-Patienten), der bei der Nachuntersuchung ausgewertet wird.

Nachsorgeuntersuchungen des Patienten

Bei Patienten mit einer positiven Reaktion (CLE+) nach Provokation:

- Verschreiben Sie eine 6-monatige Eliminationsdiät für das Nahrungsmittelallergen, auf das reagiert wurde.
- Bewerten Sie die vom Patienten im Fragebogen zum Schweregrad der Symptome dokumentierten Symptome zu Beginn der Behandlung und nach der Eliminationsdiät.

Bei Patienten, die keine Reaktion zeigen (CLE-), ist der Test mit einer neuen Reihe von 5 anderen Nahrungsmitteln zu wiederholen.

Bei Patienten, bei denen vor der Provokation ein Fluoreszenzleck auftritt, wird entweder der FAST-Test nach strikter Einhaltung einer hypoallergenen Diät wiederholt oder eine empirische weizenfreie Diät vorgeschlagen[11]. Der Arzt kann auch eine symptomatische Therapie durchführen und dabei weitere Verfahren besprechen, um eine endgültige Diagnose zu erhalten.

Für die weitere Behandlung der Patienten sind die aktuellen Leitlinien zu beachten.

Abbildung 5 zeigt den typischen Algorithmus zur Diagnose von Lebensmittelallergien. Die Standarddiagnoseschritte umfassen Atemtests und serologische Marker (IgE-Antikörper). Nur eine Minderheit der Patienten mit Reizdarmsyndrom und IgE-bedingten Nahrungsmittelallergien erhält nach den Standardtests eine endgültige Diagnose[39].

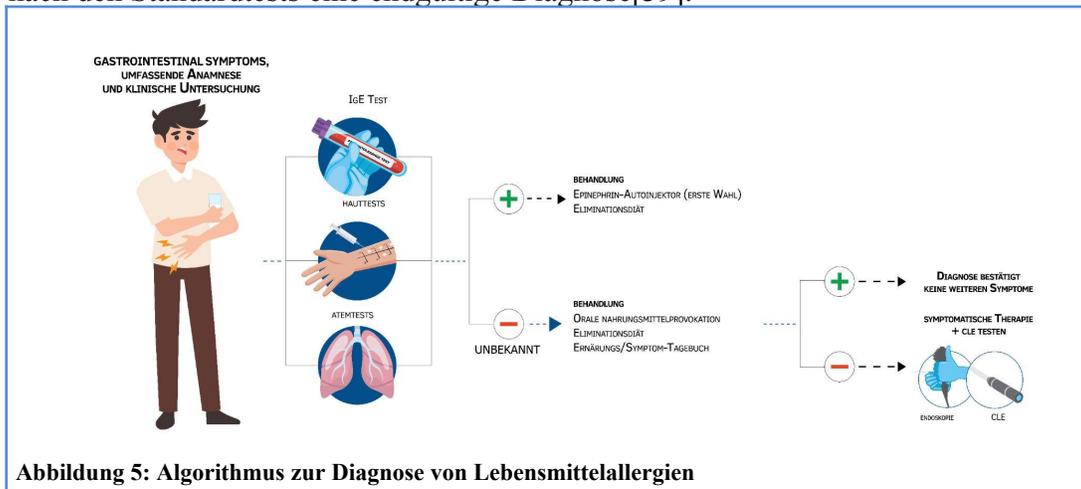


Abbildung 5: Algorithmus zur Diagnose von Lebensmittelallergien

Veröffentlichte klinische Studienergebnisse

Jüngste Studien, in denen dieses standardisierte CLE-Lebensmitteltestverfahren angewandt wurde, ergaben, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom nach ihrer personalisierten Ausschlussdiät über eine Verbesserung ihrer Symptome - und in einigen Fällen auch über deren Beendigung - berichteten. Bei 68,4 % aller getesteten CLE+-Patienten verbesserten sich die Symptomwerte um 80 % oder mehr[8]. Die durchschnittliche Verbesserung der Symptomwerte aller CLE+-Patienten lag nach 3 Monaten bei 70 % und nach 6 Monaten bei 73 %. Ein kürzlich veröffentlichter Abstract deutet darauf hin, dass die Reaktion auf die Diät auf der Grundlage der IBS-SSS-Scores bis zu >80 % betragen könnte[11].

Eine von Bojarski et al. veröffentlichte Studie zeigt, dass nach einer sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit, in der die Patienten auf der Grundlage der CLE-FAST-Ergebnisse eine Ausschlussdiät einhielten, die Sensitivität der CLE für den Nachweis von Nahrungsmittelallergien 83,1 % betrug. In der Studie wurde auf der Grundlage der Ergebnisse auch empfohlen, vor dem CLE FAST-Test eine glutenfreie Diät (GFD) durchzuführen. Ein Teil der Patienten, die von der GFD profitierten und bei denen der CLE-Test nicht anschlug, könnte jedoch tatsächlich von einer reduzierten FODMAP-Aufnahme und nicht von einer reduzierten Glutenaufnahme profitiert haben. Eine FODMAP-arme Diät vor dem Allergietest kann helfen, Patienten mit einer Fruktanintoleranz zu identifizieren, die mit CLE FAST nicht erfasst werden kann[10].

Diskussion

Es wird häufig angenommen, dass die Symptome des Reizdarmsyndroms mit einer geringgradigen Immunaktivierung im Magen-Darm-Trakt zusammenhängen. Das CLE-Verfahren mit Nährstoffapplikation ermöglicht Ärzten die klinische Beobachtung einer allergieähnlichen Reaktion nach der sequentiellen Applikation von Nahrungsmitteln als Teil eines standardisierten Diagnoseverfahrens, CLE FAST. Diese Visualisierung ermöglicht es den Ärzten, das Symptommuster zu verstehen, nahrungsmittelinduzierte allergieähnliche Reaktionen zu identifizieren und eine maßgeschneiderte Ausschlussdiät zu verordnen. Darüber hinaus ist das CLE FAST-Verfahren schmerzfrei, erfordert keine zusätzlichen Vorbereitungen im Vergleich zu einer allgemeinen Endoskopie und kann in weniger als 30 Minuten eine schlüssige Diagnose zu spezifischen Nahrungsmittelallergenen liefern. Für Ärzte ist nur eine minimale Schulung in der Interpretation von CLE-Bildern erforderlich, und der Test kann während einer Standardendoskopie durchgeführt werden. Wenn CLE FAST als Standard-Diagnoseinstrument in den Arbeitsablauf bei der Untersuchung von nahrungsmittelbedingten Reaktionen bei Reizdarmsyndrom und verwandten Erkrankungen integriert wird, können Ärzte krankes Gewebe optisch diagnostizieren und sofortige Behandlungsentscheidungen auf minimalinvasive Weise treffen.

Eine Reihe von Fragen muss jedoch in künftigen Studien noch geklärt werden. Wie bei allen Verfahren muss die Reproduzierbarkeit untersucht werden, und zur besseren Beschreibung der Spezifität sind auch Studien mit gesunden Kontrollpersonen erforderlich. Weitere Studien sollten sich mit dem Schwellenwert für das Auftreten von Kontrastmittelaustritten ("Leaks") befassen, um eine "echte" positive Reaktion besser abzugrenzen. Im Hinblick auf die klinische Anwendung müssen die Auswahl und die optimale Reihenfolge der im CLE-FAST-Verfahren verwendeten Lebensmittelallergene optimiert werden, um ein Maximum an Informationen aus dem ersten Verfahren zu gewinnen. Auch die Notwendigkeit und der Ertrag eines zweiten Verfahrens müssen untersucht werden. Reagiert die Mehrheit der Patienten nur auf eine einzige Nährstoffklasse, ist ein weiteres CLE-Verfahren nicht sinnvoll, anders sieht es jedoch aus, wenn viele Patienten auf zwei oder mehr Allergene reagieren. Darüber hinaus hängt die Notwendigkeit eines zweiten Verfahrens davon ab, ob ein pathologischer Befund im ersten CLE-Verfahren funktionell ist und somit im Laufe der Zeit behoben werden kann oder ob er strukturell ist und im Laufe der Zeit stabil bleibt. Auch das Profil der Patienten mit positivem CLE-FAST-Ergebnis bedarf einer eingehenden Analyse. Während sich die bisherigen Studien auf das Reizdarmsyndrom, die bekannteste funktionelle Darmstörung, konzentrieren, ist es paradox, dass Studien, die im proximalen Zwölffingerdarm durchgeführt wurden, eine hohe Ausbeute an Reaktivität zeigen. Erste Beobachtungen deuten auf positive Reaktionen auch bei FD, EoE und CED hin[13-15]. Daher sollten Fallserien von Patienten erstellt werden, um festzustellen, ob das Reizdarmsyndrom mit überlappender FD oder das Reizdarmsyndrom mit einer Vorgeschichte von Symptomauslösern früh nach den Mahlzeiten in der Lage sind, eine Patientengruppe mit einer höheren Rate an positiven Reaktionen während des CLE FAST zu identifizieren. Auch der Subtyp des Stuhlmusters von RDS-Patienten, die am ehesten eine Reaktion zeigen, muss analysiert werden.

Was die Pathophysiologie betrifft, so liegt noch ein großer Teil der Wissenssuche vor uns. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine erhöhte Permeabilität der Schleimhäute eine

Voraussetzung für positive CLE-FAST-Reaktionen ist, aber dies muss durch modernste Untersuchungen bestätigt werden. Die beteiligten Zelltypen (Mastzellen, Eosinophile, andere Entzündungszellen) müssen geklärt werden, ebenso wie die beteiligten molekularen Signalwege (lokale IgE-Produktion, nicht IgE-vermittelte Mastzellaktivierung, IgG-vermittelte Signalwege,). In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass die submuköse Injektion von Nährstoffen im Rektum von Reizdarmpatienten allergieähnliche Reaktionen auslöst[40]. In Studien sollte untersucht werden, ob diese durch die submuköse Injektion ausgelösten akuten Schleimhautentzündungen den von CLE beobachteten FAST-Reaktionen im Duodenum bei denselben Patienten entsprechen.

Referenzen

- 1 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, *et al.* Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014
- 2 RDS-Update L. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). 2020;:220.
- 3 Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: The Forgotten Factor in the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:141–62. doi:10.1016/j.gtc.2010.12.012
- 4 Van den Houte K, Colomier E, Schol J, *et al.* Recent advances in diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2020; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/YCO.0000000000000628
- 5 Dionne J, Ford AC, Yuan Y, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPS Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: *Am J Gastroenterol* 2018;113:1290–300. doi:10.1038/s41395-018-0195-4
- 6 Neri M, Laterza F, Howell S, *et al.* Symptoms discriminate irritable bowel syndrome from organic gastrointestinal diseases and food allergy: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:981–8. doi:10.1097/00042737-200012090-00003
- 7 Zuo XL, Li YQ, Li WJ, *et al.* Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy* 2007;37:823–30. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02727.x
- 8 Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mösinger M, *et al.* Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology* 2019;157:109-118.e5. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.046
- 9 Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, *et al.* Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1012-1020.e4. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.046
- 10 Bojarski C, Tangermann P, Barmeyer C, *et al.* Prospective, double-blind diagnostic multicentre study of confocal laser endomicroscopy for wheat sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;:gutjnl-2021-325181. doi:10.1136/gutjnl-2021-325181
- 11 Kiesslich R, Adib-Tezer H, Teubner D, *et al.* Su1344 ENDOMICROSCOPIC DETECTION OF ATYPICAL FOOD ALLERGY IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME – A NEW DIAGNOSTIC ERA? *Gastroenterology* 2020;158:S-558-S-559. doi:10.1016/S0016-5085(20)32099-0
- 12 Öhman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:163–73. doi:10.1038/nrgastro.2010.4
- 13 Frieling. Eosinophilic esophagitis and food challenge – evaluation through endomicroscopy. 2022.
- 14 Jolien Schol, Lukas Balsiger, Joran Tóth, *et al.* ROLE OF ATYPICAL FOOD ALLERGIES IN FUNCTIONAL DYSPESIA: EVALUATION BY SIX-FOOD ELIMINATION DIET AND CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY FOOD ALLERGY TESTING. abstract in press, accepted at DDW2022.
- 15 Jost Langhorst, Miriam Bittel, Oezlem Oeznur, *et al.* PRIMARY AND FOOD-INDUCED SECONDARY BARRIER DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CROHNS DISEASE. abstract in press, accepted at DDW2022
- 16 Olafsdottir LB. Irritable bowel syndrome: Physicians’ awareness and patients’ experience. *World J Gastroenterol* 2012;18:3715. doi:10.3748/wjg.v18.i28.3715

- 17 Van den Houte, Colomier E, Mariën Z, *et al.* OP175 EFFICACY AND TIMING OF A BLINDED REINTRODUCTION PHASE FOR THE LOW-FODMAP DIET IN IBS. *United Eur Gastroenterol J* 2021;9. doi:10.1002/ueg2.12142
- 18 Crowe SE. Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2019;15:38–40.
- 19 Skin Prick Tests. FARE. <https://www.foodallergy.org/resources/skin-prick-tests>
- 20 Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, *et al.* Discrepancies Between Reported Food Intolerance and Sensitization Test Findings in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1892–7. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01226.x
- 21 Soares RLS, Figueiredo HN, Maneschy CP, *et al.* Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:659–62. doi:10.1590/S0100-879X2004000500005
- 22 Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-Specific Serum IgG4 and IgE Titers to Common Food Antigens in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1550–7. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41348.x
- 23 Lillestøl K, Helgeland L, Arslan Lied G, *et al.* Indications of “atopic bowel” in patients with self-reported food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* Published Online First: February 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04261.x
- 24 Soares RL, Figueiredo HN, Santos JM, *et al.* Discrepancies between the responses to skin prick test to food and respiratory antigens in two subtypes of patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:3044. doi:10.3748/wjg.14.3044
- 25 park m-i., camilleri m. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:595–607. doi:10.1111/j.1365-2982.2005.00745.x
- 26 Jun D-W. Food intolerance and skin prick test in treated and untreated irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12:2382. doi:10.3748/wjg.v12.i15.2382
- 27 Nybacka S, Öhman L, Störsrud S, *et al.* Neither self-reported atopy nor IgE-mediated allergy are linked to gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30. doi:10.1111/nmo.13379
- 28 Blood Tests. FARE. <https://www.foodallergy.org/resources/blood-tests>
- 29 Katsumata R, Ishii M, Lee S, *et al.* Cytokine Profile and Immunoglobulin E-mediated Serological Food Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:415–21. doi:10.5056/jnm17114
- 30 Sucrose Intolerance. <https://www.food-intolerance-network.com/> (accessed 3 Aug 2022).
- 31 Rezaie A, Buresi M, Lembo A, *et al.* Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112:775–84. doi:10.1038/ajg.2017.46
- 32 Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279–86. doi:10.1016/j.cgh.2009.06.031
- 33 Marton A, Xue X, Szilagyi A. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:429–40. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04962.x
- 34 Paterson W, Camilleri M, Simren M, *et al.* Breath Testing Consensus Guidelines for SIBO: RES IPSA LOCUITOR. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1888–9. doi:10.1038/ajg.2017.233
- 35 Goetz M, Malek NP, Kiesslich R. Microscopic imaging in endoscopy: endomicroscopy and endocytoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:11–8. doi:10.1038/nrgastro.2013.134

- 36 Nojkov B, Zhou S-Y, Dolan RD, *et al.* Evidence of Duodenal Epithelial Barrier Impairment and Increased Pyroptosis in Patients With Functional Dyspepsia on Confocal Laser Endomicroscopy and “Ex Vivo” Mucosa Analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1891–901. doi:10.14309/ajg.0000000000000827
- 37 Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114–24. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.025
- 38 Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395–402. doi:10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x
- 39 Halpert A. Irritable Bowel Syndrome: Patient-Provider Interaction and Patient Education. 2018;:10.
- 40 Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, *et al.* Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. *Gut* 1997;40:745–53. doi:10.1136/gut.40.6.745