

Prolog: Unverträglichkeit

H.W. Baenkler

Wesen und Wahrnehmung

Unverträglichkeit ist ein umfassender Begriff. Im weitesten Sinne umschreibt er einen Zustand, der nach Zusammentreffen einer allgemein harmlosen Substanz mit einem gesunden Individuum in einer alltäglichen Situation dessen Gesundheit und Wohlbefinden beeinträchtigt. Dies ist in den verschiedensten Bereichen zu beobachten. Selbst auf das in diesem Buch begrenzte Feld steht Unverträglichkeit für unterschiedliche Zustände, nämlich einen statischen und einen dynamischen:

Statisch in einer Situation, die als gesund empfunden wird, solange eine Begegnung mit diesem Stoff unterbleibt. Eine Unverträglichkeit bleibt, wie Intolerante, Pseudoallergiker und echte Allergiker auch im beschwerdefreien Zustand noch immer Intolerante, Pseudoallergiker oder Allergiker bleiben.

Dynamisch wegen des erst am Ende der Reaktionskette durch Beschwerden und Symptome spürbar werdenden Prozesses bei oder nach Kontakt mit einer ansonsten harmlosen Substanz.

Eine Unverträglichkeit hat also verschiedene Ursachen und unterschiedliche Gesichter. In der klinischen Medizin gelingt eine weitere Differenzierung oder Zuordnung ohne zusätzliche Informationen nicht einmal durch Exposition oder Provokation. Das Gemeinsame ist nämlich das sich situativ manifestierende Potential. Das macht die Unverträglichkeit einschließlich ihrer Varianten zu einer **Erkrankung auf Abruf** bei ansonsten gelebter Gesundheit.

Zu finden sind auch Begriffe wie Empfindlichkeit und Sensitivität. Sie haben einen Hauch von Individualität, also von Eigenwahrnehmung Betroffener, die mit technischem Gerät nicht zu messen ist.

Diese Besonderheit der Unverträglichkeit findet ihren Niederschlag in einer schier unendlichen Palette von Symptomen, die zu Gruppen gefasst als Syndrom bezeichnet werden.

Hierfür gibt es drei Gründe:

- zunächst unterschiedliche Auslösefaktoren;

- sodann verschiedene (patho-) physiologische Reaktionsketten;
- schließlich die Möglichkeit der Manifestation überall im Organismus.

Eine weitere Einteilung ist wegen der zahlreichen Varianten im Alltag für das Verständnis hilfreich. So gibt es angeborene und erworbene Formen wie auch belebte und unbelebte Auslösefaktoren. Unter Berücksichtigung dieser recht einfachen Merkmale bleibt die Übersicht erhalten und es verwirren auch nicht manche aus natürlicher Unschärfe oder durch spätere Erkenntnis anders zu betrachtende Erkrankungen.

Um es zu wiederholen: Unverträglichkeit in allen Formen beruht stets auf physiologischen Abläufen aus voller Gesundheit heraus. Daher kann nach frühzeitiger Beendigung des Auslösefaktors der ursprüngliche Zustand letztlich erhalten bleiben.

Toxizität ist eine trotz einiger Gemeinsamkeiten – Wirkung und Symptome bereits bei erstem Kontakt, streng substanzbezogen und dosisabhängig – streng von der Unverträglichkeit abzugrenzende Besonderheit. Sie könnte als Unverträglichkeit missgedeutet werden. Doch beruht sie nicht auf physiologischen Abläufen, sondern ist ein von vornherein Schäden verursachender Vorgang ohne aktive Beteiligung des geschädigten Organismus. Im günstigsten Falle hinterlässt sie nicht mehr erkennbare Veränderungen, gelegentlich mit lebenslang erhöhtem Risiko; beispielsweise kann mehrfacher Sonnenbrand in der Kindheit den schwarzen Hautkrebs im späteren Leben begünstigen. Daran ändert auch das weitere Vermeiden der ursprünglichen Schadensfaktoren nichts.

Einteilung und Zuordnung

Klinik und Wissenschaft versuchen verwirrend und unzureichend dargestellte Erkenntnisse zu ordnen, das Objektive vom Subjektiven zu trennen, und das Einzelergebnis an Betroffenen mit den Laborwerten in Einklang zu bringen. Die Medizin zwingt zum einheitlichen Vorgehen, die Betroffenen möchten die Zusammenhänge verstehen, und beides treibt gemeinsam Diagnostik, Therapie und Prophylaxe voran. Dieses Prinzip wird immer für die Forschung bis in den Alltag der Krankenversorgung wertvoll bleiben wegen der sich daraus ergebenden unkonventionellen richtungweisenden Denkanstöße.

Nicht wenige Fälle von Unverträglichkeit zeigen diese Vielfalt, selbst wenn nur eine einzige Quelle als Ursache eindeutig gesichert ist. So kann etwa eine Unverträglichkeit von Milch als Intoleranz gegenüber bestimmten Zuckern wie Laktose oder als

Allergie gegenüber Fremdproteinen wie Lactoglobulin identifiziert werden, oder eine Impfreaktion kann als Allergie gegen das Impfantigen wie auch als Pseudoallergie gegenüber den Beimengungen von Stabilisatoren oder Puffern erkannt werden. In allen Fällen führt das Vermeiden des auslösenden Faktors zum Erfolg. Dadurch kann auch das Herstellungsverfahren von Arzneimitteln oder Impfstoffen mit immer besser werdender Verträglichkeit optimiert werden.

Funktionelle Einteilung auf dem Boden der hinter den Symptomen stehenden Mechanismen ist der beste Weg, weil allein die Pathophysiologie eine Vielzahl von Erscheinungen auf wenige Abläufe zu reduzieren vermag. Die bereits als Forderung genannte Vereinfachung begünstigt ihrerseits das Vermeiden des Auslösefaktors und trägt zur Lösung des Problems bei.

Daraus ergibt sich ein einheitliches Muster beim Vorgehen bezüglich Diagnostik, Therapie und Prophylaxe, und zwar unabhängig von der Vielfalt der Erscheinungsformen jeweils auf die Kausalkette zugeschnitten. Die natürliche Exposition und die konstruierte Provokation zeigen das. Bis hierher gelingt der Nachweis ohne die meist aufwendige Suche nach Beteiligung von Elementen der spezifischen Abwehr.

Intoleranz liegt dann vor, wenn die Pathophysiologie ausschließlich Zellen der unspezifischen Abwehr, überwiegend Phagozyten und als besondere Gruppe Mastzellen, einbezieht. Sie beruht auf bestehender oder induzierter Fehlfunktion natürlicher Prozesse, überwiegend biochemischer Schritte, durch Enzyme. Deren Fehlen erklärt die häufigsten Varianten von Unverträglichkeiten, nämlich gegenüber Lactose und Fructose. Es kommt dann zu einer Anhäufung von Zuckern mit konsekutiver Flüssigkeitsretention und Veränderung der Mikrobiota, was kolikartige Schmerzen und Durchfall verursacht. Die Histamin-Intoleranz beruht auf einem Mangel der abbauenden Enzyme Desaminoxidase und Methyltransferase. Das verzögert die Beseitigung dieses Mediators im Darm und erhöht den Übertritt ins Blut mit systemischen Beschwerden bis zum Schock.

Interessanterweise wird im Magen regelmäßig Histamin gebildet und auch wieder abgebaut, ohne Beschwerden zu verursachen. Es lockt die Produktion der Salzsäure und unterstützt dadurch die Verdauung. Das macht Histamin im übertragenen Sinne zu einem Mehrzweckmittel.

In einer kühnen Parabel könnte die Verdauung für die durch IgE vermittelte Abwehr umgewidmet worden sein: in beiden Fällen werden aus der Sicht der Zellen gigantische Fremdkörper beseitigt, und zwar einerseits in Magen und Darm durch Zerkleinerung mit Verwertung für den Aufbau des Organismus, und andererseits auf Oberflächen von Haut und Schleimhaut zum Austreiben von Gebilden wie Pollen, die sich dort zum Nachteil

des Organismus festsetzen und schaden könnten. Noch weiter gedacht, kann die durch Parasiten induzierte polyklonale Vermehrung von IgE durch dessen Verdünnung vor der spezifischen Reaktion des Organismus schützen!

Die erweiterte Deutung der Vorgänge könnte auch die Gicht als Intoleranz einschließen, weil dort die Anhäufung von Harnsäure durch vermehrtes Auftreten bei Verminderung von Abbau und Ausschleusung die entzündlichen Anfälle auslöst.

Pseudo-Allergien liegen vor, wenn bei der Intoleranz zwar Zellen der Abwehr aktiv werden, aber nicht auf dem Boden einer spezifischen Reaktion von T-Lymphozyten als Killerzellen oder von B-Lymphozyten und den von ihm als Plasmazelle gebildeten Antikörpern. Dennoch sind die Symptome einer Pseudoallergie nicht von denen einer echten Allergie ohne weitere Fakten etwa auf immunzellulärer Ebene zu unterscheiden.

Sondersituationen

Einiges aus dem Rahmen der akzeptierten physiologischen Besonderheiten Fallende wurde bereits erwähnt. Darüber hinaus gibt es Situationen, die vielfach gesicherte Erfahrungen und Beobachtungen mit den bekannten Erkenntnissen und mit gewohnten Einteilungen nicht zur Deckung gebracht werden können. Das betrifft häufig nur Teilbereiche vor allem der Therapie.

Ein länger genutztes Prinzip ist die steigende Applikation der unverträglichen Substanz. Bei der Salicylat-Intoleranz ist es die Desaktivierung, mittels der die Reaktivität deutlich herabgesetzt werden kann. Der Effekt wird durch permanente Applikation gesichert und ist nur begrenzt auf andere Substanzen übertragbar. Er gleicht der Desensibilisierung, die bei IgE-vermittelter Allergie als Spezifische Immuntherapie (SIT) oder als „Allergie-Impfung“ bekannt ist. In allen genannten Beispielen ist dieses Prinzip nicht auf sämtliche gleichgelagerte Fälle übertragbar, oder es gibt zumindest keine eindeutigen Erklärungen dazu.

Andere häufige und weitläufig ähnliche Beobachtungen gibt es in der Dermatologie im Zusammenhang mit energiereichem Licht. Hier findet sich Photoallergie auch außerhalb des Bereichs besonnter Areale, wogegen sich Phototoxizität auf bestrahlte Areale beschränkt. Wiederum ist das Gemeinsame in der Sonne oder vielmehr ihrer Strahlung zu finden.

Andere Sondersituationen wie Schwangerschaft sind nicht gemeint, da sie in mehreren Bereichen der Medizin aufgrund der Hormonumstellung davon unabhängige Ursachen haben.

Bezug zum Buch

Der gedankenlose Umgang mit dem Begriff Unverträglichkeit und der darin enthaltenen Intoleranz und Pseudoallergie, in gewissem Sinne sogar Allergie, führte zu deren inflationären Verwendung. Dabei gehen die Feinheiten zum Nachteil der Betroffenen verloren. Was bisher unbedacht der Fall war, sollte in Zukunft nicht mehr geschehen. Der Fortschritt in der Medizin erschloss neue Wege zur Unterscheidung der verschiedenen Wirkmechanismen. Dadurch werden die verfügbaren Maßnahmen bei zunehmendem diagnostischem und therapeutischem Wissen effektiver eingesetzt.

Salicylat-Intoleranz – eine besondere Systemerkrankung

H.W. Baenkler

Einführung

Im klinischen Medizinstudium, in der Fort- und in der Weiterbildung ist die Salicylat-Intoleranz (SI) kaum vertreten. Es handelt sich aber keineswegs um eine seltene oder harmlose Erkrankung. Sie kommt in allen Lebensabschnitten vor. Bei den Betroffenen zeigt sie sich in unterschiedlichen Erscheinungsformen und wechselnder Ausprägung. Die Beteiligung von Zellen verschiedener hämatopoetischer Linien bildet die Grundlage für das Verständnis des umfassenden Komplexes.

7

Vom Symptom zum Syndrom zur Erkrankung

Die SI blieb lange unerkannt. Der Grund dafür war die in nur geringen Mengen erfolgende Aufnahme von Salicylsäure mit der Nahrung. Erst die spätere Entwicklung einer Verbindung, die große Mengen an Salicylat enthielt und von Ärzten im Alltag häufig verordnet wurde, führte zur Entdeckung der Intoleranz.

Durch Koppelung mit einer Acetylgruppe wurde aus dem Naturstoff die Acetylsalicylsäure (ASS). Sie hatte den bitteren und abstoßenden Geschmack verloren, ohne an Wirkung einzubüßen. Als Heilmittel ist sie bis heute weltweit unter dem Namen „Aspirin®“ bekannt.

Der geheime Sanitätsrat Hoffmann in Posen beschrieb erstmals nach der Einnahme von Aspirin aufgetretene, bislang unbekannte Erscheinungen. Der Bericht erschien 1902 im führenden deutschen medizinischen Journal [1].

Erstaunlicherweise griffen trotz Verordnung in großen Zahlen erst Jahrzehnte später der Franzose Widal und der Amerikaner Samter Hoffmanns Beobachtung auf, die als

„Symptôme Widal“ [2] und „Samter’s Triad“ [3] bekannt wurden. Die Bildung von Polypen in der Nase und deren Nebenhöhlenbereich nach längerer Anwendung von ASS wurde viel später erkannt.

Der eindeutige Zusammenhang zwischen einer zugeführten Fremdschubstanz und den daraufhin rasch einsetzenden Symptomen wurde als Allergie gedeutet. Mit Bezug auf die Dynamik erinnerte sie vor allem an IgE-vermittelte Reaktionen. Der damals mögliche biologisch-dynamische Nachweis am Tierdarm und die ansonsten nützlichen Hautteste halfen nicht weiter.

Später wurden Substanzen bekannt, die ähnliche Erscheinungen auszulösen vermochten. Stellvertretend sei das Tartrazin genannt, ein in der Pharmakologie häufig verwendeter Farbstoff. Auffallend häufig lösten rote Tabletten bei bestimmten Personen Asthma aus. Langzeiteffekte wie die Entwicklung von Polypen in Nase und Nebenhöhlen blieben aus, weil Tartrazin aus dem Handel genommen wurde.

Herkunft der natürlichen Salicylate

Nahrungsmittel

Salicylate sind nur in Pflanzen enthalten. Vermutlich dienen sie wegen des bitteren Geschmacks als Schutz vor Frassfeinden. Im Fleisch sind sie natürlicherweise nicht enthalten; ein Eintrag erfolgt allenfalls bei dessen Verarbeitung.

Jede Pflanze hat einen für sie charakteristischen Gehalt. Dazu finden sich im Internet zahlreiche Tabellen; sie nennen deutlich voneinander abweichende Werte. Deren teilweise sehr breite Streuung beruht auf den Faktoren Klima, Lage, Boden, Verarbeitung und Lagerung.

Interessanterweise weisen Pflanzen bei natürlichem Wachstum verglichen mit der heute üblichen Bewirtschaftung einen mehrfachen Gehalt an Salicylaten auf. Dieses Phänomen wird als Folge der bei freiem Anbau größeren Exposition gegenüber Fraßfeinden gedeutet und erklärt zugleich, weshalb die bewusst gesunde Ernährung mit Verzehr von Biokost bei SI zur Verschlimmerung der Beschwerden führt.

Für den Alltag ist eine grobe Einteilung ausreichend:

- **Hoher Salicylatgehalt** in scharf-würzigen Pflanzen und deren Früchten, wie Paprika, Pfeffer, Curry, Senf und einige Gewächse, etwa Cayenne, wegen des Capsaicin-Gehaltes.

- **Niedriger Salicylat-Gehalt** vor allem in Obst und Gemüse.
- **Der Rest liegt im Mittelfeld.** Dort finden sich Überschneidungen in beide Richtungen.

Neben Salicylaten haben andere Reizstoffe einen zusätzlichen Effekt. Hierunter fallen vor allem Capsaicin und Substanz P als Neuropeptid. Industrielle Verarbeitung ist die Ursache für den erhöhten Salicylat-Gehalt in Rosinen, Sultaninen und vor allem in Konserven.

Medikamente, Kosmetika u. a. m.

Die höchsten Konzentrationen finden sich in Medikamenten, die als Klassiker zur Hemmung von Entzündungsprozessen und zur Schmerzstillung eingesetzt werden. Darauf geht auch der Begriff „Schmerzmittel-(oder Analgetika-)Intoleranz“ zurück, der gleichsinnig mit SI gebraucht wird. Eine große Zahl von Medikamenten enthält ähnlich wirkende Substanzen, vor allem traditionelle Medikamente der Rheumatologie – etwa die NSAID (nicht steroidale antiinflammatorische Drogen wie Ibuprofen u. a. m.). Sie alle können SI-Beschwerden auslösen.

Kosmetika, Sportsalben sowie Haarwaschmittel enthalten ebenfalls nicht selten Salicylate. Das Internet hält dazu, zusammen mit Empfehlungen für Ausweichsubstanzen, zahlreiche Tabellen bereit (siehe auch weitere Beiträge).

Hintergrund der Intoleranz

Salicylate bewirken im Organismus eine Verschiebung im Stoffwechsel der Arachidonsäure (AA). Dieser Effekt wird vor allem zur Entzündungshemmung und Schmerzstillung genutzt. Häufigkeit (Besatzdichte) in Geweben, Irritabilität und Sensitivität der beteiligten Zellen verursachen auch unerwünschte Effekte, die sich als Intoleranz bemerkbar machen.

Die Analysen der Abbauprodukte durch Vane [5] und Samuelson [4] (beide Nobelpreis 1982) brachten den entscheidenden Hinweis. Am Anfang der Kette setzt das Enzym Phospholipase (PL) aus den Phospholipiden der Zellmembranen AA frei. Sie wird durch die Enzyme Lipoxygenase (LOX) zu Leukotrienen (LT), und durch Cyclooxygenase (COX) in Prostaglandine (PG) umgewandelt, was zu Entzündung und Bronchospasmus (Asthma) führt. Untergruppen mit α -numerischer Benennung (LT oder PG jeweils A,B,C,... und 1,2,3,...) sind von nachgeordneter Bedeutung. Sie ermöglichen eine weitergehen-

Synthese & Metabolismus der Arachidonsäure

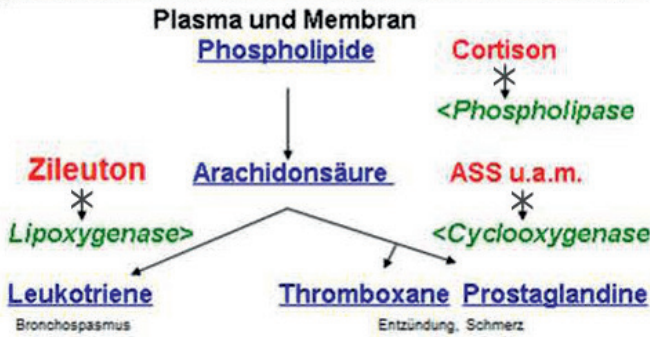


Abb. 1.
Pathogenese
und Metabolis-
mus. Grün:
Physiologische
Aktivierung bei
Gesunden
Rot: Hemmung
(Therapie)

10

de Differenzierung und gegebenenfalls Abgrenzung gegenüber weiteren Erkrankungen vor allem bei Mastzellbeteiligung. Weiterhin entstehen Thromboxane (TX).

Dies läuft in den verschiedenen Organen in jeweils typischer Weise und für jeden Patienten in individueller Form ab. Die Folgen ergeben sich dann über die Effekte Anlockung, Arretierung und Aktivierung weiterer zur Abwehr zählender Zellen, vor allem der Phagozyten [6].

Das erklärt die Vielfalt der individuellen Symptome. Auch jenseits der SI ist das von Bedeutung. Den hohen Stellenwert der Mastzellen im Bereich der Biologie beweist die höchstmögliche Konservierung dieser Systeme in der Evolution, weshalb es in nahezu identischer Form in sämtlichen höheren Organismen anzutreffen ist.

Beschwerden der Salicylat-Intoleranz

Sie werden hauptsächlich durch Substanzen ausgelöst, welche die COX hemmen. Die AA wird dann bevorzugt von der LOX abgebaut. Das führt zu einer starken Vermehrung der LT. Das wiederum bedingt die häufigste und zugleich weitreichendste Form der unerwünschten Wirkung, nämlich Asthma und Polypenbildung in der Nase mit ihren Nebenhöhlen.

Die Dominanz der Schleimhäute, und hier wiederum der Atemwege, erklärt sich aus der örtlichen Besatzdichte und Verteilung der MC als zentrale Elemente, der Versorgung mit Blutgefäßen als Transportwege für die darin enthaltene ASS sowie den Mediatoren als Ursache für die Veränderungen und den sich daraus ergebenden Krankheitsprozessen [7].

Tab. 1. Salicylat-/Analgetika-Intoleranz – Häufigkeit bei Organerkrankung (geschätzt ohne Allergie und Infekt).

Polypen in Nase und Nebenhöhlen	15%
(Pan-)Sinusitis	20%
Rhinitis	5%
Bronchialasthma	15%
Nesselsucht	5%
Entzündung des Darms	5%
Anaphylaktischer Schock	< 1%
Eosinophile Organopathie (Ösophagus ...)	?%

Bevölkerung insgesamt ca. 3%; therapiepflichtig ca. 0,3%.

Von der organlokalisierten zur systemischen Reaktion

Kurzzeitdynamik der SI

Die SI fiel durch den zeitlich engen Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) auf. Der darauf folgende Ablauf begann sofort. Eine Verzögerung ergab sich, wenn der Kontakt mit ASS erst später erfolgte, etwa im Darm oder bei langsamer Freisetzung (zum Beispiel Retard-Tabletten).

Die Symptome wurden durch freigesetzte Botenstoffe (Mediatoren) ausgelöst. Diese lagen in gespeicherter Form innerhalb der Mastzelle noch vor dem Kontakt mit dem Salicylat vor. Traf ASS auf die Zelle, wurde durch einen in deren Wand befindlichen Rezeptor ein Signal ins Zellinnere abgegeben, worauf sich die Speicher entleerten. Es gelangen dann vor allem Histamin und Serotonin ins Freie und entfalteten ihre Wirkung. Sie bestand in der Erweiterung kleinster Blutgefäße, deren Wände Spalten entfalteten, wodurch Serum ins Gewebe gelangte zusammen mit sich anpassenden weißen Blutzellen, die roten aber weitgehend zurückgehalten wurden. Die Folge waren Schwellung und Juckreiz, gelegentlich auch Rötung. Die Effekte traten binnen Minuten auf und bildeten sich dank des raschen Abbaus meist innerhalb einer Stunde deutlich zurück.

Gleichzeitig mit der Freisetzung gespeicherter Mediatoren begann die Synthese weiterer Mediatorsubstanzen. Im Vordergrund stehen hier die gleichlautenden Mediatoren Slow-reacting-substance (SRS-A = langsam wirkende Substanz) und Bradykinin (langsam eintretender Stoff). Sie kontrahieren glatte Muskelzellen in bindegewebigen Strukturen und die Abgabe von zähem Sekret aus Drüsen, wodurch in den Bronchien die Atmung be-

hindert wird. Sowohl Produktion als auch Abbau dieser Mediatoren benötigt mehr Zeit, sodass sich die Effekte teils bis zu einer Stunde steigern und über Stunden bestehen bleiben. Diese Form wird als Sofortreaktion bezeichnet und kann in verschiedenen Bereichen des Organismus auftreten. Bleibende Schäden sind zunächst nicht zu erwarten, können sich aber durch häufige Wiederholungen langsam einstellen.

Die ursprüngliche Betrachtung der SI als eine Organerkrankung gründete auf den scheinbar an feste anatomische Grenzen gebundenen Symptomen. Varianten mit engerer Begrenzung auf oberen (Nase) und unteren (Bronchien) **Respirationstrakt** sprachen ebenfalls dafür, zumal sie bei den Patienten innerhalb der ursprünglichen Umgrenzung bestehen blieben [8, 9].

Die Beteiligung des **Gastrointestinaltrakts** ist ebenfalls ein organlokalisierendes Phänomen. Auch hier gibt es regionale Begrenzungen auf Speiseröhre, Magen und Darm [10].

Ein eigener, beiden Systemen zugeordneter Bereich sind **Pharynx und Larynx** als Kreuzung der Versorgungswege mit Luft und Speisen. Das äußerte sich in Beschwerden beim Schlucken und Sprechen.

Die **Haut** als Reaktionsorgan bleibt im Hintergrund. Eine Reaktion zeigt sich als Urtikaria oder Exanthem. Im benachbarten lockeren **Bindegewebe** kommt es zum Quincke-Ödem [11].

Nicht ganz unerwartet, wenngleich selten, berichten Frauen und Facharztpraxen über eine Reaktion an den Schleimhäuten des **Genitalbereichs**, die sie aufgrund wiederholten Auftretens als SI deuten. Sie fühlen sich darin bestätigt, wenn fachärztliche Untersuchungen eine Infektion oder Allergie ausschließen.

Eine schwerwiegende Rarität ist bei der SI der (pseudo-) **anaphylaktische Schock**. Ursache ist die Erweiterung peripherer Blutgefäße mit massivem Blutdruckabfall. Er stellt die Sofortreaktion dar. Erwartungsgemäß tritt er am raschesten während einer i.v. Applikation ein, nach oraler Einnahme in Abhängigkeit von der Formulierung der Substanz (zum Beispiel als „Retard“) mit unterschiedlicher Verzögerung.

Unterschiede zur Allergie

Ogleich MC als wesentliche Treiber der Symptome bei der IgE-vermittelten Allergie und der SI gelten, unterscheiden sich die Symptome und deren Dynamik. Am deutlichsten zeigt es sich bei der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Intoleranz(-Syndrome) haben eine über nahezu die gesamte Bandbreite erkennbare enge Korrelation: die Aufnahme geringer Mengen der unverträglichen Substanz löst geringfügige Beschwerden aus, große Mengen heftige. Ursache ist bei der SI