
Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vorkommen und diagnostische Bedeutung von spezifischen IgE-
Profilen bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Claus

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Anaphylaxie	1
1.2 Das Anaphylaxieregister	1
1.3 Diagnostik der Anaphylaxie	2
1.3.1 Prick-Testung	2
1.3.2 Spezifische IgE-Bestimmung	3
1.3.3 Tryptase	3
1.3.4 Provokationstestungen	3
1.4 Grenzen der Diagnostik	4
1.5 Nahrungsmittelallergene	5
1.5.1 Struktureigenschaften	5
1.5.2 Proteinfamilien	6
1.5.2.1 PR-10 Proteine (Bet v 1-Homologe)	6
1.5.2.2 Nicht-spezifische Lipidtransferproteine (nsLTP)	7
1.5.2.3 Profiline	9
2. Ziel der Arbeit	10
3. Patientenkollektiv und Methodik	11
3.1 Patienten	11
3.2 Provokationstestungen	12
3.3 Serumproben	13
3.4 ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip)	13
3.5 ImmunoCAP	16
3.6 Vergleich des ImmunoCAP ISAC und des ImmunoCAP	18
3.7 Statistische Auswertung	18
4. Ergebnisse	19
4.1 Charakterisierung der Patienten	19
4.1.1 Symptomprofile der Gesamtkohorte	21
4.1.2 Korrelation zwischen positivem Provokationsergebnis und allergischer Grunderkrankung	22
4.2 Ergebnisse des ImmunoCAP ISAC	23
4.2.1 IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs	24

4.2.2	IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel tierischen Ursprungs	25
4.2.3	IgE-Nachweis in der Gruppe der Gras-, Baum- und Kräuterpollen	26
4.2.4	IgE-Nachweis gegenüber tierischen Proteinen, Schimmelpilzen und Latex	28
4.2.5	IgE-Nachweis in der Gruppe der Insektengifte	29
4.3	Ergebnisse des ImmunoCAP	30
4.3.1	IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs	30
4.3.2	IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel tierischen Ursprungs	31
4.3.3	IgE-Nachweis in der Gruppe der Insektengifte	32
4.4	Vergleich der Häufigkeit positiver und negativer Resultate des ImmunoCAP und des ImmunoCAP ISAC	33
4.5	Analyse einzelner Patientengruppen	33
4.5.1	Übersicht der Ergebnisse des ImmunoCAP bei PR-10 positiven Patienten	34
4.5.2	Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC – ImmunoCAP bei PR-10 positiven Patienten	34
4.5.3	Übersicht der Ergebnisse des ImmunoCAP bei Patienten mit Weizen als Auslöser	37
4.5.4	Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC – ImmunoCAP bei Patienten mit Weizen als Auslöser	38
4.5.5	Übersicht der Ergebnisse des ImmunoCAP bei Patienten mit unbekanntem Auslöser	40
4.5.6	Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC – ImmunoCAP bei Patienten mit unbekanntem Auslöser	40
4.6	Gegenüberstellung Gesamt-IgE und Ergebnisse des ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC	42
4.7	Vergleich der Symptomprofile zwischen den Gruppen	43
4.8	Vergleich der Grunderkrankungen zwischen den Gruppen	44
4.9	Vergleich zum Vorkommen von Kofaktoren zwischen den Gruppen	46

4.10	Korrelation von spezifischem IgE (ImmunoCAP versus ImmunoCAP ISAC)	47
5.	Diskussion	49
5.1	Patientenkollektiv	49
5.2	Auslöser der Nahrungsmittelanaphylaxie	50
5.3	Kofaktoren	51
5.4	Symptome	53
5.5	Provokationstestungen	55
5.6	PR-10 positive Patientengruppe	57
5.7	Patientengruppe mit Weizen als Auslöser der Anaphylaxie	59
5.8	Patientengruppe mit unbekanntem Auslöser der Anaphylaxie	60
5.9	Vergleich ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC	62
6.	Tabellenverzeichnis	65
7.	Abbildungsverzeichnis	67
8.	Literaturverzeichnis	68
9.	Erklärung an Eides Statt	79
10.	Lebenslauf	80
11.	Danksagung	81

Zusammenfassung

Die Anaphylaxie ist eine potentiell tödlich verlaufende systemische allergische Reaktion, die schnell einsetzt. Trotz dessen ist zurzeit kein definitiver Labortest verfügbar, der den Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion sicher bestätigen kann. Neben der Tatsache, dass IgE spezifische Sensibilisierungen nicht zwangsläufig klinisch relevant sind, spielen Homologien zwischen Proteinen und der damit verbundenen Kreuzreaktivität zwischen inhalativen und nutritiven Allergenen eine Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurden 84 Patienten (62 weiblich, 22 männlich, Altersmedian 42,3 Jahre), die schwere allergische Reaktionen hatten, mit Hilfe zwei verschiedener Messverfahren untersucht: Einzel-IgE-Bestimmung mittels ImmunoCAP (n=84) und Mehrfachanalyse mittels ImmunoCAP ISAC (n=54). Ziel war, IgE-Profile von Patienten mit schweren allergischen Nahrungsmittel-assoziierten Reaktionen zu erstellen und zu prüfen, ob mittels des ImmunoCAP ISAC eine verbesserte Diagnostik bei diesen Patienten möglich ist. Die Daten zeigen, dass bei 77% der untersuchten Seren die ImmunoCAP ISAC Analyse und bei 70% die ImmunoCAP Analyse positiv war. Bei den am häufigsten positiven Allergenen im ImmunoCAP ISAC handelte es sich um Allergene der PR-10 Proteinfamilie wie Bet v 1, Cor a 1.0401 mit jeweils 18 positiven und Pru p 1 mit 17 positiven Patientenseren. In der ImmunoCAP-Analyse wurde am häufigsten spezifisches IgE gegen Haselnuss (n=37), grüner Apfel (n=33) und Weizen (n=32) detektiert. 69% der Patienten zeigten eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs. Gegenüber Nahrungsmittel tierischen Ursprungs waren es nur 31%. Weiterhin zeigen die Daten, dass Sensibilisierungen gegenüber Allergenen der PR-10 Familie sowie Omega-5-Gliadin bei erwachsenen Patienten mit Nahrungsmittel-abhängiger Anaphylaxie häufig vorkommen. Seltener finden sich Sensibilisierungen gegenüber LTP (n=11). Dagegen sind Sensibilisierungen gegenüber den klassischen Nahrungsmittelallergenen wie Hühnerei oder Kuhmilch selten nachweisbar. Bei einigen Patienten war keine Sensibilisierung zu detektieren. Zusammenfassend können mithilfe des ImmunoCAP ISAC patientenspezifische IgE-Profile erstellt werden, die insbesondere ein breites Panel von Co-Sensibilisierungen und / oder Kreuzsensibilisierungen berücksichtigen.

Abstract

Anaphylaxis is a potentially life-threatening, systemic allergic reaction which is rapid in onset. Currently there is no accurate laboratory test which can confirm the elicitor of an anaphylactic reaction. IgE sensitizations are not necessarily clinically relevant as the homologies between proteins can result in cross-reactivity between inhalative and nutritive allergens.

In the present study 84 sera (62 female, 22 male, median age 42,3 years) of patients with a serious allergic reaction were analyzed with two different IgE analytic systems: ImmunoCAP (n=84) and ImmunCAP ISAC (n=54).

The aim of the study was to determine IgE-profiles from patients with serious allergic reactions to food and to detect the diagnostic value of the ImmunCAP ISAC. The data show that 77% of the analyzed sera were positive with the ImmunCAP ISAC and in 70% the ImmunoCAP revealed positive results. The most frequent positive allergens in ImmunCAP ISAC analysis were allergens from the PR-10 protein family like Bet v 1, Cor a 1.0401 with 18 positive and Pru p 1 with 17 positive patient sera. The most frequent detected specific IgE in ImmunoCAP analysis were hazelnut (n=37), green apple (n=33) and wheat (n=32). 69% of the patients showed a sensitization to food of plant origin. Animal related food was only in 31% positive.

Moreover, the data show that sensitization to allergens of PR-10 family and omega-5-gliadin are frequent in patients with food dependent anaphylaxis. Less common are sensitizations to LTP (n=11). In contrast, sensitizations to classical allergens like hen's egg or cow milk are rarely detected. In some patients no sensitization was detected at all.

In summary, the ImmunCAP ISAC supports the diagnostics of food related anaphylaxis and helps to detect a broad panel of co- sensitizations and / or cross-reactivities.

1. Einleitung

Die Anaphylaxie ist definiert als eine rasch einsetzende systemische allergische Reaktion, die tödlich verlaufen kann (1). Derzeit ist kein Labortest verfügbar, der den Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion sicher bestätigen kann. Darüber hinaus können derzeit verfügbare Testsysteme nicht zwischen Personen differenzieren, die für ein bestimmtes Anaphylaxie auslösendes Allergen sensibilisiert sind, jedoch kein erhöhtes Risiko für eine schwere systemische Reaktion haben und solchen Personen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Symptome einer Anaphylaxie entwickeln.

1.1 Epidemiologie der Anaphylaxie

Die Inzidenz der Anaphylaxie wird mit 21/100.000 Personen-Jahre angegeben, bei Personen mit Asthma sogar mit 50/100.000 (2, 3). Publierte Daten deuten darauf hin, dass die Anaphylaxie weltweit ansteigt (4, 5, 6). Eine australische Studie konnte anhand eines Vergleichs von Daten aus dem Zeitraum 1994/1995 mit 2004/2005 zeigen, dass sich die Hospitalisierungsrate infolge einer Anaphylaxie zwischen den beiden Zeitpunkten verdreifacht hat (2). Dennoch war die Sterblichkeitsrate der Nahrungsmittelanaphylaxie im Zeitraum von 2000 bis 2009 in Australien stabil (7). Epidemiologische Studien schätzen die Prävalenz der Anaphylaxie auf 7,9 - 9,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (2, 8). Basierend auf internationalen Studien wird die Lebenszeitprävalenz auf 0,05 - 2% geschätzt (9). Die höchste Inzidenz ist in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zu finden (9). In der Kindheit sind Nahrungsmittel mit Abstand der häufigste Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion gefolgt von den Insektenstichen (10). Unter den Nahrungsmitteln sind Erdnüsse und Nüsse häufige auslösende Allergene (10). Gerade diese Gruppe von Patienten hat später in der Adoleszenz ein besonders hohes Risiko eine tödliche oder fast tödliche anaphylaktische Reaktion zu erleiden (11).

1.2 Das Anaphylaxie-Register

Das Anaphylaxie-Register erhebt Daten von allergologischen Zentren zu schweren anaphylaktischen Ereignissen mit Hilfe eines Passwort-kontrollierten Fragebogens. Das Projekt startete im Juli 2006 zunächst in den deutschsprachigen Ländern – Österreich,

Schweiz und Deutschland. 93 allergologische Kliniken und Zentren waren zum Zeitpunkt der Untersuchung an das Register angeschlossen.

Mit Hilfe des Registers werden demographische Daten und klinische Symptome sowie Kofaktoren wie Medikamenteneinnahme (ASS, ACE-Hemmer etc.) oder körperliche Belastung erfasst. Darüber hinaus werden wesentliche diagnostische Ergebnisse sowie Angaben zum therapeutischen Management zu einer Reaktion eines Patienten erhoben.

1.3 Diagnostik der Anaphylaxie

Die Diagnostik einer anaphylaktischen Reaktion sollte Haut- und spezifische IgE-Bestimmungen umfassen, deren Ergebnisse idealerweise durch Provokationstestungen bestätigt werden sollten. Nicht immer ist die Suche nach dem Auslöser erfolgreich. Insbesondere bei polysensibilisierten Patienten kann die Identifizierung des Auslösers schwierig sein.

1.3.1 Prick-Testung

Der Prick-Test wird am häufigsten verwendet, um nach Nahrungsmittel-spezifischen Sensibilisierungen zu screenen (12). Der Test kann leicht durchgeführt werden, ist zumeist sicher, kostengünstig und die Ergebnisse stehen innerhalb von 15 Minuten zur Verfügung.

Die diagnostische Genauigkeit eines Prick-Tests ist abhängig vom Testmaterial. Kommerzielle Nahrungsmittelallergenextrakte weisen eine heterogene Sensitivität auf. Daraus können hohe Raten falsch-negativer Ergebnisse resultieren. Ursache ist die mangelnde Stabilität von verschiedenen Allergenen zum Beispiel auf Grund von endogenen enzymatischen Prozessen, die vor allem in den pflanzlichen Nahrungsmittlextrakten stattfinden (13). Daher sind Prick-Tests mit natürlichen Nahrungsmitteln zumeist überlegen (14). Doch auch hier gibt es Einschränkungen- die Spezifität ist geringer, es können vermehrt falsch-positive Ergebnisse auftreten. Ein weiteres Problem ist die fehlende einheitliche Standardisierung der Allergenquelle (13). Daher wird der Prick-Test oft nicht allein als diagnostisches Mittel eingesetzt.

1.3.2 Spezifische IgE-Bestimmung

Bei der spezifischen IgE-Bestimmung handelt es sich um einen in-vitro Test, mit dem zirkulierendes allergenspezifisches IgE im menschlichen Serum bestimmt wird.

Diese Bestimmung ist ein wichtiges und häufig eingesetztes Element zur Diagnostik einer Nahrungsmittel-induzierten Allergie und Anaphylaxie.

Das spezifische IgE ist ein Marker für eine allergische Sensibilisierung, was bedeutet, dass nicht zwangsläufig Symptome vorhanden sein müssen, wenn spezifisches IgE positiv ist.

1.3.3 Tryptase

Die Tryptase ist zumeist ein geeigneter Marker, um eine Anaphylaxie in der Akutphase zu diagnostizieren. Die Tryptase-Werte steigen in der Regel bei einer schweren anaphylaktischen Reaktion an und erreichen ihr Maximum nach 1-2 Stunden. 24 Stunden nach dem Verschwinden der Symptomatik kehren die Tryptase-Werte dann zu den Ausgangswerten zurück (15). Blutproben zur Tryptasemessung werden optimalerweise 15 Minuten bis 3 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome abgenommen (16, 17). Eine erhöhte Serumtryptase kann die klinische Diagnose einer Anaphylaxie beispielsweise infolge eines Insektenstiches oder eines injizierten Medikamentes unterstützen. Gerade bei der Nahrungsmittel-induzierten Anaphylaxie werden bei Patienten seltener erhöhte Tryptase-Werte gemessen (18, 19). Das mag daran liegen, dass die mukosalen Mastzellen und basophilen Leukozyten, die bei der Nahrungsmittel-induzierten Anaphylaxie eine zentrale Rolle spielen, weniger Tryptase enthalten als beispielsweise Mastzellen der Haut (19). Demnach schließen normale Tryptase-Werte ein anaphylaktisches Ereignis nicht aus (17,20).

1.3.4 Provokationstestungen

Die doppelblinde, placebokontrollierte Provokation wurde 1988 als Goldstandard für die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie eingeführt (21). Bei Patienten mit einer Anaphylaxie in der Anamnese, die eindeutig auf ein isoliertes Nahrungsmittel zurückzuführen ist und bei denen sich korrespondierend erhöhte spezifische IgE-Werte finden, kann unter Umständen auf die Provokation zur Bestätigung der Diagnose verzichtet werden (13).

Bei der doppelblinden, placebokontrollierten Provokation werden Placebo und das zu testende Nahrungsmittel in einer zufälligen Reihenfolge verabreicht. Dabei weiß weder der Patient, noch der den Test durchführende Arzt, in welcher Abfolge die Testungen (Placebo-Verum) erfolgen. Nach der Evaluation der Testungen folgt eine ausführliche diätetische Beratung zum Auslöser. Bei einer positiven Provokation wird dem Patienten geraten, das auslösende Nahrungsmittel zu meiden. In fraglichen Fällen (zum Beispiel Reaktion auf Placebo) muss der Test wiederholt werden.

Das zu testende Allergen wird zusammen mit anderen Nahrungsmittelkomponenten verabreicht, die vom Patienten toleriert werden, um das Allergen zu maskieren. Placebo und aktive Substanz sollten in Geschmack, Geruch, Farbe, Viskosität und Konsistenz vergleichbar sein (22).

Die Provokation sollte unter stationären Bedingungen durchgeführt werden (23). Dort muss das Personal im Umgang mit einer Anaphylaxie geschult sein. Vor Beginn der Testung wird den Patienten ein intravenöser Zugang gelegt, damit im Falle einer systemischen Reaktion sofort entsprechend gehandelt werden kann. Die Notfallmedikamente (einschließlich Adrenalin, Antihistaminikum, Prednisolon sowie Sauerstoff) müssen bereit stehen, um im Notfall schnell reagieren zu können (24).

1.4 Grenzen der Diagnostik

Die Kreuzreaktivität der IgE-Antikörper stellt im Rahmen der Diagnostik einer Anaphylaxie eine große Herausforderung dar. Grundlage der Kreuzreaktivität ist die Ähnlichkeit von Proteinen aus verschiedenen Allergenquellen. IgE-Antikörper gegen eine bestimmte Allergenquelle können mit Proteinen einer anderen Quelle kreuzreagieren, welcher der Patient entweder niemals ausgesetzt war oder gegen die keine primäre Sensibilisierung erfolgte. Diese Kreuzreaktionen können verschieden stark ausgeprägt sein und bei Exposition Symptome verursachen oder nicht.

Entsprechend wird auch die Spezifität im Prick-Test beeinflusst. Eine erhöhte Rate von falsch-positiven Ergebnissen (13) wie auch bei der spezifischen IgE-Bestimmung kann in Folge von Kreuzreaktivitäten auftreten.

Ein Beispiel für eine ausgeprägte Kreuzreaktivität zwischen inhalativen und nutritiven Allergenen ist die Panallergen-Gruppe der Bet v 1-Homologen. Die bei Birkenpollenallergikern beobachteten Reaktionen auf Nahrungsmittel erklären sich primär durch IgE-Antikörper gegen Bet v 1, die durch Birkenpollen induziert werden und

mit Bet v 1-homologen Proteinen in verschiedenen pflanzlichen Nahrungsmitteln wie zum Beispiel Apfel und Sojabohne kreuzreagieren können.

Ein Problem der Provokationen mit Nahrungsmitteln ist, dass man nicht genau reproduzieren kann, welche begleitenden Faktoren zum Zeitpunkt der Anaphylaxie wirksam waren. So können Kofaktoren wie Anstrengung jeglicher Art oder Infektionen meistens nicht reproduziert werden, obwohl Sie für das Auslösen einer Reaktion entscheidend sein können. Daher sind falsch-negative Ergebnisse im Rahmen einer Provokation nicht sicher auszuschließen. Auch die Matrix mit der das auslösende Allergen maskiert werden soll, kann letzten Endes die Freisetzung und Absorption des Allergens beeinflussen, so hat zum Beispiel der Fettgehalt einer Provokationsmahlzeit durch die veränderte Absorption einen Einfluss auf die Reaktion nach Allergenaufnahme (25).

1.5 Nahrungsmittelallergene

Nahrungsmittelallergene können anhand ihrer physiko-chemischen Eigenschaften sowie der Art der Sensibilisierung in 2 Klassen eingeteilt werden. Zu den Klasse I Nahrungsmittelallergenen gehören stabile Allergene wie Kuhmilch und Hühnerei. Häufiger sind Kinder gegenüber Klasse I Nahrungsmittelallergenen sensibilisiert. Die Sensibilisierung erfolgt wahrscheinlich primär über den Gastrointestinaltrakt. Hingegen sind gegenüber Klasse II Nahrungsmittelallergenen hauptsächlich Erwachsene sensibilisiert. Klasse II Nahrungsmittelallergien entwickeln sich aufgrund von Kreuzreaktivitäten gegenüber inhalativen Allergenen. Sie werden als hitzelabil und instabil gegenüber enzymatischer Verdauung angesehen.

1.5.1 Struktureigenschaften

1978 berichtete Eriksson über eine Koinzidenz einer Birkenpollenallergie und dem Auftreten von allergischen Reaktionen gegenüber Nahrungsmitteln unter anderem gegenüber Haselnuss, Apfel, Pfirsich und Kirsche (26). Zu dieser Zeit war eine mögliche Kreuzreaktivität der Allergene noch unbekannt. Erst in den späten 1980er Jahren entdeckte man das wichtigste Pollen-Nahrungsmittel Kreuzallergen – das Hauptallergen der Birke Bet v 1 (27).

Man geht davon aus, dass 15-20% der Bevölkerung der Industriestaaten an einer Pollenallergie leiden (28) und zwischen 50-93% der Birkenpollen-Allergiker eine IgE-vermittelte Reaktion auf Pollen-assoziierte Nahrungsmittel haben (29). Dieses Phänomen beruht auf einer Kreuzreaktivität der gegen Pollenproteine gerichteten IgE-Antikörper mit homologen Proteinen in Nahrungsmitteln. Grundlage ist eine gewisse Übereinstimmung der Aminosäure-Sequenzen der Proteine bzw. der Allergene in Pollen und bestimmten pflanzlichen Nahrungsmitteln. Eine Sequenzübereinstimmung der Allergene von über 50% führt in den meisten Fällen zu einer Kreuzreaktion. So sind Profilin aus pflanzlichen Spezies bis zu über 60% homolog, während Profilin aus tierischen Spezies weniger homolog sind und daher meist keine Kreuzreaktivitäten auftreten (30). Kreuzreaktivitäten können auch zwischen phylogenetisch weit entfernten Spezies wie Birke und Kiwi auftreten (31). Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von inhalativen Pollenallergengruppen und den assoziierten, allergenen Nahrungsmitteln mit klinischer Relevanz.

Pollenallergene	Korrespondierende Nahrungsmittelallergene
Birke	Apfel, Birne, Pfirsich, Aprikose, Pflaume, Karotte, Sellerie, Kiwi, Haselnuss
Gräser	Kartoffel, Erbsen, Weizen, Roggen
Beifuß	Sellerie, Gewürze („Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom“), Karotte
Ambrosia	Melone, Banane, Zucchini

Tabelle 1: Verschiedene Pollenallergene und deren korrespondierende Nahrungsmittelallergene (32)

1.5.2 Proteinfamilien

1.5.2.1 PR-10-Proteine (Bet v 1-Homologe)

Der Hauptvertreter dieser Gruppe von Pflanzenproteinen, die „Pathogenese bedingte Proteinfamilie 10“ (PR-10) genannt werden, ist Bet v 1. Es stellt das Hauptallergen der Birke (*Betula verrucosa*) dar. Homologe Proteine zu Bet v 1 sind weit verbreitet im Pflanzenreich. In Mittel- und Nordeuropa sind über 90% der Birkenpollenallergiker gegen Bet v 1 sensibilisiert, welches somit auch das Majorallergen der Birke ist (33).

Bei Patienten aus Südeuropa ist ein positiver IgE-Nachweis gegen Birkenpollen häufig auf eine Sensibilisierung gegen Bet v 1-Homologe (eng verwandte Bäume wie Hasel, Erle, Buche etc.) zurückzuführen (34, 35).

Bet v 1-Homologe werden auf Grund ihrer relativen Hitzelabilität und Instabilität gegenüber Verdauungsenzymen zur Klasse II der Nahrungsmittelallergene gezählt (36). Die Symptomatik ist eher mild, meist auf die Mundhöhle beschränkt und wird als Orales Allergiesyndrom (OAS) bezeichnet. Patienten mit OAS durch Bet v 1-homologe Nahrungsmittel entwickeln daher beim Essen erhitzter Nahrungsmittel oder beim Trinken von verarbeitetem Fruchtsaft in der Regel keine Symptome. Während das Schälen der Früchte bei nsLTP-assoziierten Allergien die Symptome des OAS mindern kann, trifft dies bei Bet v 1-assoziierten Nahrungsmittelallergien nicht zu, da sich die Bet v 1 Allergene überwiegend nicht in der Schale befinden (37, 38). Tabelle 2 zeigt beispielhaft eine Auswahl an PR-10-assoziierten pflanzlichen Nahrungsmitteln.

Familie	Nahrungsmittelallergene	PR-10-Proteine
Betulaceae	Haselnuss	Cor a 1
Rosaceae	Apfel Birne Pfirsich	Mal d 1 Pyr c 1 Pru p 1
Apiaceae	Sellerie	Api g 1
Fabaceae	Erdnuss Sojabohne	Ara h 8 Gly m 4

Tabelle 2: PR-10-assoziierte pflanzliche Nahrungsmittel (32)

1.5.2.2 Nicht-spezifische Lipidtransferproteine (nsLTP)

Bei den nicht-spezifischen Lipidtransferproteinen handelt es sich um extrem stabile Proteine, die trotz der proteolytischen Bedingungen im Magen-Darm-Trakt nur unvollständig aufgespalten werden (39). Dies erklärt, warum bisher viele Studien das Auftreten schwerer allergischer Reaktionen bei Patienten mit IgE-Sensibilisierungen gegenüber nsLTP gezeigt haben (40). Aus ihrer physiko-chemischen Stabilität lässt sich herleiten, weshalb Patienten auch nach Aufnahme gekochter oder prozessierter Lebensmittel noch immer Symptome entwickeln. Die Allergenkomponente befindet sich hauptsächlich in der Schale, daher haben Patienten nach dem Verzehr geschälter

Früchte (außer bei Aprikosen und Pflaumen) weniger Symptome (41). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Sensibilisierung gegenüber LTP auch bei Patienten ohne Pollenallergie nachweisbar sein kann (42). Die Sensibilisierung erfolgt hier primär über Nahrungsmittel spezifisches LTP und nicht inhalativ über Pollen, anders als bei den Bet v 1-assoziierten Allergien. Trotzdem gibt es auch hier IgE-Kreuzreaktivitäten wie beispielsweise zwischen Pru p 3 (Pfirsich) und Art v 3 (Beifuß). LTP ist besonders in den mediterranen Ländern als ein Hauptallergen zu finden. Zum Beispiel zeigen 60-90% der spanischen Pfirsich-Allergiker einen positiven Prick-Test gegenüber Pru p 3 (43).

Das geographische Verteilungsmuster der nsLTP Sensibilisierung ist zum Teil noch unklar (44). Zum einen vermutet man eine Sensibilisierung gegenüber Pollen, die bestimmte LTP beinhalten können und einer damit verbundenen Kreuzreaktion gegenüber Nahrungsmitteln(45), zum anderen werden verstärkter Hautkontakt oder Inhalation von Pfirsich Partikeln, die größere Mengen des LTPs enthalten, als ursächlich diskutiert (46). Tabelle 3 zeigt beispielhaft eine Auswahl an nsLTP-assoziierten pflanzlichen Nahrungsmitteln.

Familie	Nahrungsmittelallergene	LTP
Betulaceae	Haselnuss	Cor a 8
Rosaceae	Apfel Birne Pfirsich	Mal d 3 Pyr c 3 Pru p 3
Poaceae	Weizen	Tri a 14
Fabaceae	Erdnuss	Ara h 9

Tabelle 3: LTP-assoziierte pflanzliche Nahrungsmittel (41, 47)

1.5.2.3 Profiline

Die Profiline gehören zu einer kleinen Proteinfamilie, die selbst unter entfernt verwandten Arten eine Homologie der Proteine von über 75% zeigt (35). Auf Grund der spezifischen Kreuzreaktivität mit nahezu jeder pflanzlichen Quelle, besteht bei einer Sensibilisierung eine hohe Kreuzreaktivität gegenüber multiplen Pollen sowie auch der möglichen Entwicklung von allergischen Reaktionen gegenüber Nahrungsmitteln (48). Nahezu 20 % der Pollenallergiker sind gegenüber Profilinen sensibilisiert (32).

Weiterhin ist beschrieben, dass Profiline eine Kreuzreaktion zwischen Pollen und exotischen Früchten wie Lychee Lit c 1 und Ananas Ana c 1 vermitteln können (49). Die klinische Bedeutung der Profilin-Sensibilisierung ist unklar, in Einzelfällen werden klinisch relevante Reaktionen beschrieben (36, 45). Tabelle 4 zeigt eine Auswahl von pflanzlichen Nahrungsmitteln und deren Profilinen.

Familie	Nahrungsmittelallergene	Profiline
Betulaceae	Haselnuss	Cor a 2
Rosaceae	Apfel Birne Pfirsich	Mal d 4 Pyr c 4 Pru p 4
Apiaceae	Sellerie	Api g 4
Fabaceae	Erdnuss Sojabohne	Ara h 5 Gly m 3

Tabelle 4: Pflanzliche Nahrungsmittel und deren Profilin (50)

2. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist, spezifische IgE-Profile von Patienten, die eine Nahrungsmittelanaphylaxie erlitten haben, systematisch zu untersuchen. Der ImmunoCAP ISAC ermöglicht es 103 Allergenkomponenten aus 47 Allergenquellen gleichzeitig zu analysieren. Somit können Sensibilisierungsprofile und damit Hinweise zu Ursachen einer Nahrungsmittelanaphylaxie gewonnen werden. Zudem liefern IgE-Profile Informationen zu Kreuzreaktivitäten und Spezies-spezifischen Sensibilisierungen. Zielgruppe der hier vorliegenden Untersuchung sind somit komplexe Patienten mit Polysensibilisierungen und eventuell zusätzlich unklarer (Nahrungsmittel-) Anaphylaxie. In dieser Arbeit wurden die Daten von ausgewählten Einzelallergen-Komponenten Bestimmungen (Immuno-CAP) mit Daten des Allergenchip – Verfahrens (ImmunoCAP ISAC) verglichen und kritisch bezüglich ihrer Vor- und Nachteile gegenübergestellt.

3. Patientenkollektiv und Methodik

3.1 Patienten

Es wurden im Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2012 84 Patienten eingeschlossen, die mindestens eine schwere anaphylaktische Reaktion auf Nahrungsmittel gehabt haben.

Schwer bedeutet, dass mindestens der Respirationstrakt und/oder das Herz-Kreislaufsystem im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion beteiligt waren.

Alle Patienten wurden im Allergie-Centrum der Charité vorstellig und untersucht. Es wurden Haut-Prick-Testungen, spezifische IgE-Bestimmungen sowie bei einem Großteil der Patienten eine doppelblinde, placebokontrollierte Provokation durchgeführt. Einen Gesamtüberblick zur Diagnostik zeigt Abbildung 1.

Alle Patienten haben eingewilligt in das Anaphylaxie-Register aufgenommen zu werden und zugestimmt, dass Serumproben für unsere Analysen verwendet werden dürfen. Die Zustimmung der Ethikkommission für das Projekt liegt vor.

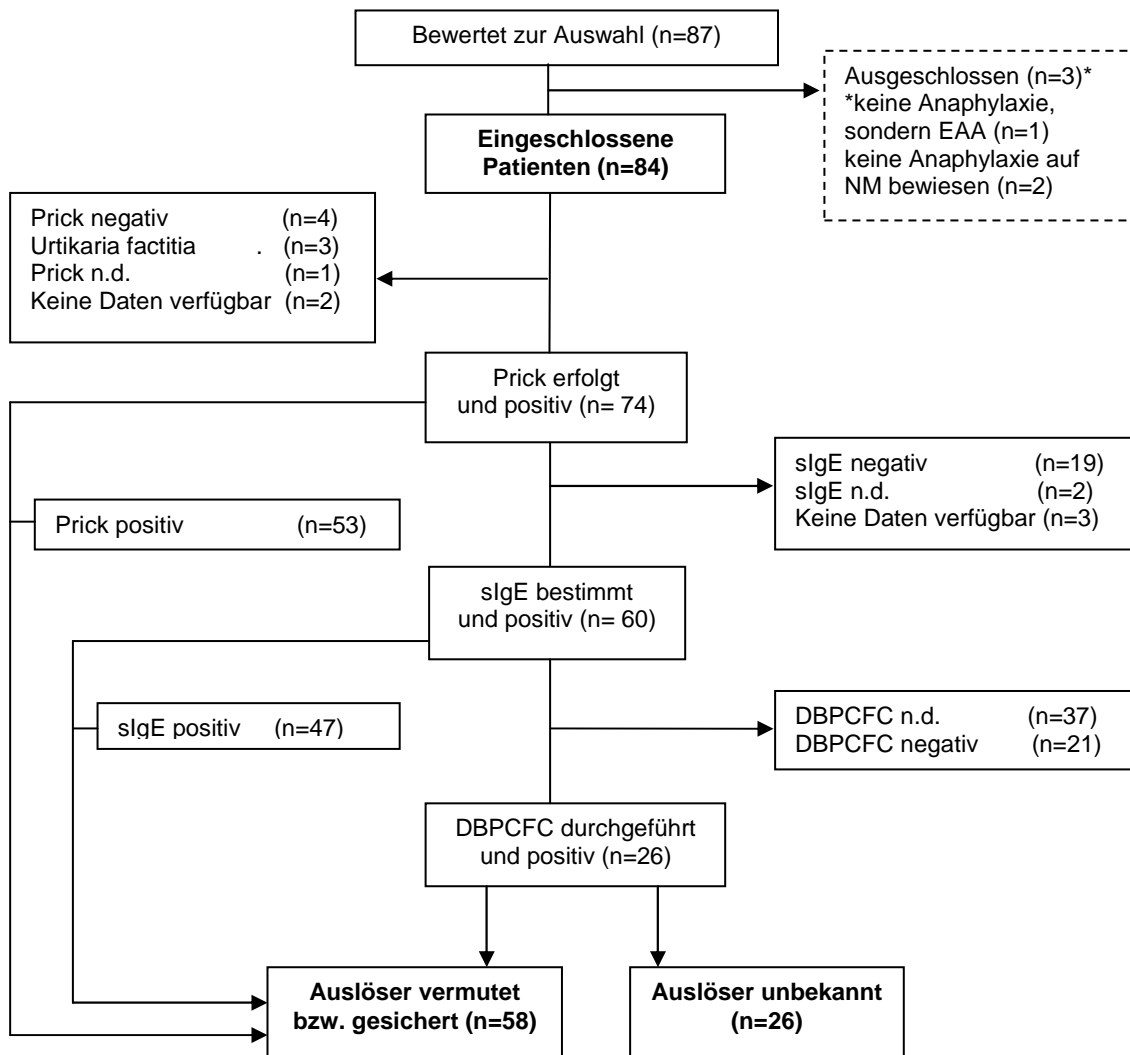


Abbildung 1: Verlauf der Diagnostik bei den Patienten. *EAA* exogen allergische Alveolitis, *DBPCFC* doppelblind-placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation, *n.d.* nicht durchgeführt

3.2 Provokationstestungen

Wenn möglich wurden die Patienten placebokontrolliert und doppelblind provoziert. Ziel war eine Reaktion unter kontrollierten Bedingungen hervorzurufen, um den Auslöser und die Auslösermenge zu bestimmen. Dies geschah unter stationären Bedingungen und unter Notfallbereitschaft.

Die Reihenfolge von Placebo und aktiver Testsubstanz wurde zufällig gewählt und war sowohl für Patienten, als auch für den die Provokation durchführenden Arzt nicht bekannt. Bei ausschließlich subjektiven oder mehrdeutigen Symptomen ermöglicht der Vergleich mit den Symptomen nach Placebogabe eine Abgrenzung zwischen spezifischen auslöserbedingten Reaktionen und unspezifischen Reaktionen.

Bei der Testung erfolgten die Nahrungsmittelgaben in Abständen von 30 Minuten. Wenn zusätzlich Kofaktoren getestet wurden, erfolgte die Gabe vor der Verabreichung des Nahrungsmittels (Alkohol, Zusatzstoffe und ASS) oder nach der Gabe des Nahrungsmittels (Ergometerbelastung).

3.3 Serumproben

Nach Einwilligung der Patienten für das Anaphylaxie-Register aufgenommen zu werden und Blutproben für Studienzwecke zur Verfügung zu stellen, wurden den Patienten jeweils zwei Serum- Röhrrchen abgenommen. Dieses wurde jeweils mindestens eine halbe Stunde bei Raumtemperatur liegend gelagert, bevor es zentrifugiert wurde, um eine Hämolyse zu vermeiden. Anschließend wurde es bei 3000 Umdrehungen für zehn Minuten zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abpipettiert, in 2 ml Eppendorf-Gefäßen gegeben und bei -20°C eingefroren.

Für die ImmunoCAP ISAC Analyse wurde das Serum an Frau Dr. Karin Hoffmann-Sommergruber und ihren Mitarbeitern der Medizinischen Universität Wien versendet, die die ISAC Untersuchungen für uns durchführten. Das Serum wurde auf Trockeneis tiefgefroren versendet und traf am Folgetag unversehrt ein.

Für die ImmunoCAP-Analysen wurde das Serum an die Thermo-Fischer GmbH in Freiburg auf Trockeneis gelagert versendet, wo es am Folgetag unversehrt eintraf.

3.4 ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip)

Der ImmunoCAP ISAC ist ein Multiplex IgE-Test mit einem Allergen-basierten Microarray. 103 Allergenkomponenten von 47 Allergenquellen sind an ein Glassubstrat gebunden. Ein Objektträger enthält 4 Felder. Ein Feld entspricht einem Test für einen Patienten.

Für die Analysen wurden 25 µl Serum verwendet - statt der von Phadia angegebenen 20 µl Serum, da die Flüssigkeit sich mit 20 µl zum Teil nicht vollständig auf der Kammer verteilt hat.

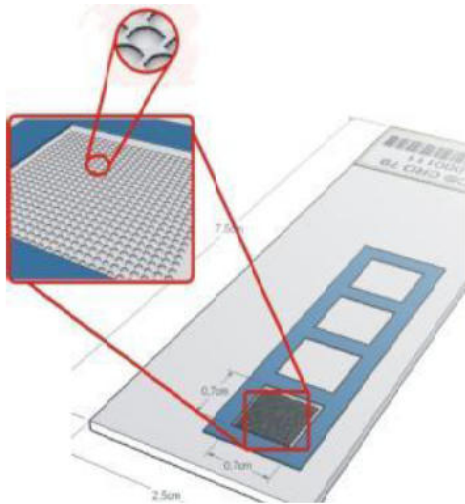
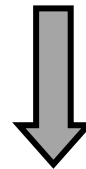


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Objektträgers mit Vergrößerung der Allergenkomponenten-Microarray-Anordnung (51)

Reaktionsschritt 1:

Zunächst wurde die Komponente A im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt. Der Microarray wurde anschließend in einen Slideholder (Halter für Glasträger) gestellt und die Waschschale mit 220 ml der Lösung A befüllt. Nun stellte man den Slider mit den Chips für 60 Minuten mit einem Magnetrührer in die Waschschale. Anschließend wurde der Slider in eine mit 220 ml destilliertem Wasser gefüllte Schale gestellt und für 5 Minuten gewaschen. Danach wurde das Gestell herausgenommen und auf einem Papiertuch an der Luft getrocknet bis der Chip vollständig getrocknet war.

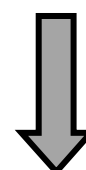
Serum vorbereiten,
Träger waschen



Reaktionsschritt 2:

25 µl des Patientenserums wurden jeweils auf ein Analysefeld pipettiert. Der Chip wurde dann in die Feuchtekammer mit den Analysefeldern nach oben liegend für 120 Minuten inkubiert. Anschließend wurde der Chip aus der Kammer entnommen und das Serum entfernt, indem man den Glasträger vorsichtig auf einem frischen Papiertuch abklopfte.

Probe inkubieren



Dabei musste darauf geachtet werden, dass die Proben nicht über angrenzende Reaktionsstellen liefen.

Reaktionsschritt 3:

Nun erfolgte der nächste Waschschrift, indem der Chip erneut für 10 Minuten in einer frischen Waschschale mit 220 ml der Lösung A und anschließend nochmals in einer Waschschale mit 220 ml destilliertem Wasser für 5 Minuten gewaschen wurde (wie bereits oben beschrieben). Der Chip wurde erneut auf einem Papiertuch luftgetrocknet.

Waschen



Reaktionsschritt 4:

Es folgte die Inkubation mit der IgE-Nachweisantikörperlösung (Fluoreszenz-konjugiertes Antihuman-IgE).

Dazu wurden 25 µl der IgE-Nachweisantikörperlösung auf jedes Analysefeld pipettiert. Der Chip wurde nun in einer abgedunkelten Feuchtekammer für 60 Minuten inkubiert. Im nächsten Schritt wurde der Chip aus der Kammer entnommen und die Lösung entfernt, indem man erneut den Glasträger vorsichtig auf einem frischen Papiertuch abklopfte.

Nachweislösung auftragen



Waschen

Reaktionsschritt 5:

Im Anschluss erfolgte ein erneuter Waschschrift, der ablief wie unter Reaktionsschritt 3 beschrieben. Nun wurde der Chip so lange luftgetrocknet bis er vollständig trocken war. Nun war er bereit zum Scannen, dies konnte innerhalb einer Woche erfolgen. Dabei musste beachtet werden den Chip unbedingt trocken zu lagern und vor jeglichen Lichteinflüssen zu schützen.



Chip scannen und analysieren

Alle hier dargestellten Reaktionsschritte wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Tabelle 5 zeigt die Einteilung der Ergebnisse des ImmunoCAP ISAC in ISU (ISAC Standardized Units). Alle Werte über $\geq 0,3$ ISU wurden als positives Ergebnis gewertet.

ImmunoCAP ISAC Bereiche	Konzentration der IgE-Antikörper	Entspricht ISU (ISAC Standardeinheiten für IgE)
0	unter der Nachweisgrenze bzw. sehr niedrig	< 0,3
1	niedrig	≥ 0,3 - <1
2	erhöht bis hoch	≥ 1 - <15
3	sehr hoch	≥ 15

Tabelle 5: Einteilung der Ergebnisse des ImmunoCAP ISAC

3.5 ImmunoCAP

Mit Hilfe des ImmunoCAP wurden 31 Allergenkomponenten untersucht. Dabei handelte es sich sowohl um rekombinante Allergene, als auch um Allergenextrakte. Im nun Folgenden werden die einzelnen Reaktionsschritte erläutert.

Reaktionsschritt 1:

Zunächst wurden 40 µl Patientenserum auf die feste Matrix, ImmunoCAP, gegeben und für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. In dieser Zeit bildeten sich Antigen-Antikörper-Komplexe mit den Patientenproben. Anschließend wurden in einem ersten Waschschrift die nicht spezifisch gebundenen Serum-Antikörper eliminiert.

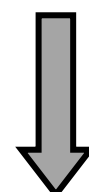
Serum auftragen,
Probe inkubieren

Waschen



Markiertes anti-humanen IgE Konjugat auftragen,
Probe inkubieren

Waschen



Reaktionsschritt 2:

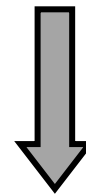
Nun wurden 50 µl eines anti-humanen IgE-Konjugats aufgetragen. Dabei handelte es sich um einen monoklonalen Maus IgE-Antikörper, der mit β-Galaktosidase markiert war. Es folgte eine 24-minütige Inkubation bei 37°C. Während dieser Zeit bildeten die enzymmarkierten IgE-Konjugate mit den Serumantikörpern einen Komplex. Anschließend erfolgte der zweite Waschschrift, bei dem nicht

gebundene Konjugat-Antikörper entfernt wurden.

Reaktionsschritt 3:

In diesem Schritt wurden 50 µl der Entwicklerlösung (0.01 % 4-Methylumbelliferyl-β-D-Galaktosid) hinzugefügt und für 9 Minuten bei 37°C inkubiert. Währenddessen setzte die Galaktosidase das 4-Methylumbelliferyl-β-D-Galaktosid in β-D-Galaktose und das fluoreszierende 4-Methylumbelliferon um.

Entwicklerlösung auftragen,
Probe inkubieren



Reaktionsschritt 4:

Nun wurden 6 µl einer Stopplösung (4% Natriumcarbonat) hinzugegeben, welches die Substratumsetzung automatisch stoppte. Anschließend erfolgte die fluometrische Messung bei einer Wellenlänge von 445 nm mit Hilfe des ImmunoCAP 100 Instruments.

Stopplösung hinzugeben,
fluometrische Messung

Tabelle 6 zeigt die Einteilung der Ergebnisse des ImmunoCAP in 6 CAP-Klassen. Alle Werte $\geq 0,35$ wurden als positives Ergebnis gewertet.

CAP-Klasse	Konzentration der IgE-Antikörper (kU/l)	Beurteilung
0	< 0,35	negativ
1	0,35 – 0,7	grenzwertig positiv
2	0,7 – 3,5	schwach positiv
3	3,5 – 17,5	positiv
4	17,5 – 50,0	stark positiv
5	50,0 – 100	sehr stark positiv
6	> 100	sehr stark positiv

Tabelle 6: Einteilung der Ergebnisse des ImmunoCAP

3.6 Vergleich des ImmunoCAP ISAC und des ImmunoCAP

Sowohl der ImmunoCAP als auch der ImmunoCAP ISAC dienen der Konzentrationsbestimmung der IgE-Antikörper. In der folgenden Tabelle werden die beiden Methoden bezüglich verschiedener Kriterien gegenübergestellt.

Kriterien	ImmunoCAP ISAC	ImmunoCAP
Materialmenge	20 µl für die komplette Analyse (103 Allergene)	40 µl Serum für eine Analyse (1 Allergen)
Sensitivität	Geringere Sensitivität als der ImmunoCAP	Hohe Sensitivität
Spezifität	Hohe Spezifität	Hohe Spezifität
Kosten	Ca. 350-450 € (je nach Labor unterschiedlich)	7 € pro Analyse

Tabelle 7: Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC und ImmunoCAP

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS® (Statistical Products and Service Solutions) für Windows Version 19.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewählt. Definitionsgemäß gilt ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant (Symbolik **).

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Patienten

Die Daten der Patienten einschließlich der Informationen zu Auslösern, Grunderkrankungen, Kofaktoren, Symptomen und Provokationen sind zusammenfassend in Tabelle 8 dargestellt. Von insgesamt 84 Patienten waren 62 (74%) weiblich und 22 (26%) männlich. Bei 26 (30%) Patienten konnte kein Auslöser der Anaphylaxie identifiziert werden. Getreide als auslösendes Nahrungsmittel wurde bei 27 (32%) Patienten identifiziert. Davon handelte es sich bei 26 Patienten (27,9%) um Weizen, bei einem Patienten um Dinkel. Der zweithäufigste Auslöser war Gemüse (13%). Davon reagierten 9 (11%) Patienten auf Sellerie und jeweils 1 (1,2%) Patient auf Meerrettich und Tomate (jedoch in Kombination mit Weizenmehl und Zusatzstoffen). In 6 (7%) Fällen konnten Nüsse als Auslöser identifiziert werden. Dabei handelte es sich einmal (1,2%) um Haselnuss, einmal (1,2%) um Cashewnuss, zweimal (2,4%) um Mandel sowie zweimal (2,4%) um Nüsse allgemein ohne weitere Spezifizierung. Bei den Hülsenfrüchten gab es 3 Auslöser: zweimal (2,4%) Soja und einmal Lupine (1,2%). 4 (4,8%) Patienten reagierten auf tierische Nahrungsmittel, darunter einmal (1,2%) Garnele, einmal (1,2%) Tintenfisch sowie einmal (1,2%) Thunfisch und einmal Fisch ohne weitere Spezifizierung. Nicht näher spezifizierte Zusatzstoffe sowie Farbstoffe wurden jeweils einmal (1,2%) als Auslöser angegeben. In 5 (4,8%) Fällen wurde das anaphylaktische Ereignis durch Gewürze hervorgerufen: zweimal (2,4%) durch Currypulver und jeweils einmal (1,2%) durch Kürbiskerne, Petersilie und Maisstärke. Die häufigste Grunderkrankung bei den 84 Patienten war die Rhinokonjunktivitis allergica (54,8%). An einer Mastozytose litten zwei (2,4%) Patienten. Körperliche Belastung stellte mit 39,2 % den häufigsten Kofaktor dar. Dieser trat nach Angaben aus dem Anaphylaxieregister bei 23 Patienten (27%) in Kombination mit Weizen als anstrengungsinduzierte-Weizenanaphylaxie auf. Bei 37 (44%) Patienten wurden Medikamente wie ASS (10,7%), β -Blocker (8,3%) und ACE-Hemmer (9,5%) als Kofaktoren der Reaktion angegeben. Alkohol konnte in 16 (19%) Fällen als Kofaktor identifiziert werden. Hingegen waren die akute Infektion fünfmal (6%) und Menses dreimal (4,9%) sowie Zusatzstoffe und Kaffee zweimal (2,4%) Kofaktor. Wenn man den Schweregrad der Reaktionen betrachtet, hatten 44 Patienten (52,4%) eine Reaktion mit Beteiligung von Kreislaufsystem und Atmung gleichzeitig. Der Gastrointestinaltrakt war bei 49% (n=41) der Patienten betroffen. Hautsymptome hatten 78 (93%) Patienten.

Eine Provokation erfolgte bei 47 (56%) Patienten, wobei bei 26 (31%) die Provokation positiv war. Die ImmunoCAP-Analyse wurde bei 84 und die ImmunoCAP-ISAC-Analyse bei 54 der 84 Patienten durchgeführt.

	n=84	(%)
Alter zum Reaktionszeitpunkt in Jahren		
Median (Minimum / Maximum)	42,3 (17/70)	
Geschlecht		
Weiblich / Männlich	62 / 22	(74/26)
Auslöser		
Kein spezifischer Auslöser gefunden	26	(29,8)
Getreide	27	(32,1)
Gemüse / Obst	11 / 2	(13,1/2,4)
Nüsse	6	(7,1)
Tierische Nahrungsmittel	4	(4,8)
Gewürze	5	(6)
Hülsenfrüchte	3	(3,6)
Zusatzstoffe	2	(2,4)
Grunderkrankungen*		
Rhinokonjunktivitis / Asthma / Atopische Dermatitis	46 / 21 / 5	(54,8/25/6)
Schilddrüsenerkrankung	17	(20,2)
Herz-Kreislauf-Erkrankung	14	(16,7)
Urtikaria	3	(3,6)
Mastozytose	2	(2,4)
Maligne Erkrankung	1	(1,2)
Kofaktoren*		
Körperliche Belastung	33	(39,2)
Psychische Belastung	18	(21,4)
Alkohol	16	(19)
Mensis	3	(3,6)
Akute Infektion	5	(6)
Zusatzstoffe	2	(2,4)
Kaffee	2	(2,4)
ASS	9	(10,7)
β-Blocker	7	(8,3)
ACE-Hemmer	8	(9,5)
Symptome		
Atmung	12	(14,3)
Kreislauf	26	(31)
Atmung und Kreislauf	44	(52,4)
Gastrointestinaltrakt	41	(49)
Haut	78	(93)
Provokation		
Erfolgt / Nicht erfolgt	47 / 37	(56/44)
Positiv / Negativ	26 / 21	(31/25)

	n=84	(%)
ImmunoCAP-Analyse	84	
Positiv / Negativ	59 / 25	(70,2/29,8)
ImmunoCAP ISAC-Analyse	54	
Positiv / Negativ	42 / 12	(77,8/22,2)

Tabelle 8: Charakterisierung der Patienten.

*Mehrfachnennungen sind möglich

4.1.1 Symptomprofile der Gesamtkohorte

Um zu überprüfen inwieweit das Vorhandensein allergischer Grunderkrankungen einen Einfluss auf das Symptomprofil hat, wurden die Symptomprofile von Patienten mit und ohne allergische Grunderkrankung miteinander verglichen. 60% der Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden allergischen Grunderkrankung hatten Reaktionen mit Beteiligung des Herz-Kreislauf- und Atemsystems. Dagegen waren bei 40% der Patienten ohne allergische Grunderkrankung beide Organsysteme betroffen. Die Beteiligung nur eines Organsystems trat häufiger bei Patienten auf, die keine allergische Grunderkrankung aufwiesen. Wenn man jede allergische Grunderkrankung für sich in Bezug zur Schwere der Reaktion betrachtet, hatten über 60% der Patienten mit Kreislauf- und Atembeteiligung eine Rhinokonjunktivitis allergica, 30% ein allergisches Asthma und weniger als 10% eine atopische Dermatitis. Auch Patienten mit Reaktionen, die eine Beteiligung nur eines Organsystems zeigten, wiesen häufig eine Rhinokonjunktivitis als Grunderkrankung auf. Patienten mit Asthma erlitten am seltensten eine Reaktion mit ausschließlicher Beeinträchtigung des Atemsystems. Patienten mit atopischer Dermatitis zeigten keine Reaktion mit ausschließlicher Beteiligung der Atmung.

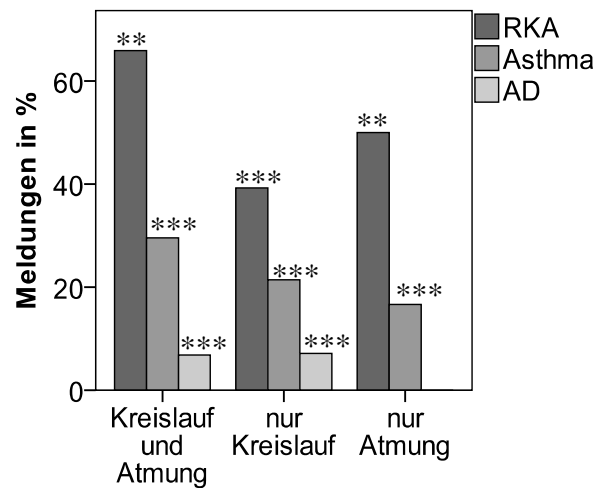


Abbildung 3: Symptomprofile in Bezug auf das Vorhandensein einer allergischen Grunderkrankung. (RKA Rhinokonjunktivitis allergica, AD atopische Dermatitis)

** signifikant mit $p \leq 0,05$; *** nicht signifikant

4.1.2 Korrelation zwischen positivem Provokationsergebnis und allergischer Grunderkrankung

Im nächsten Schritt sollte überprüft werden, inwieweit das Vorhandensein einer allergischen Grunderkrankung Auswirkungen auf das Provokationsergebnis hatte. Bei insgesamt 56% (47/84) der Patienten erfolgte eine Provokation und bei 31% (26/84) wurde mittels der Provokationstestung der Auslöser identifiziert.

Betrachtet man den Ausgang der Provokation in Abhängigkeit von den allergischen Grunderkrankungen, hatten circa 80% der Patienten mit einer positiven Provokation eine atopische Erkrankung, 20% der Patienten mit positiver Provokation hatten keine allergische Grunderkrankung. Der Anteil einer atopischen Erkrankung bei Patienten mit negativer Provokation lag bei 43%.

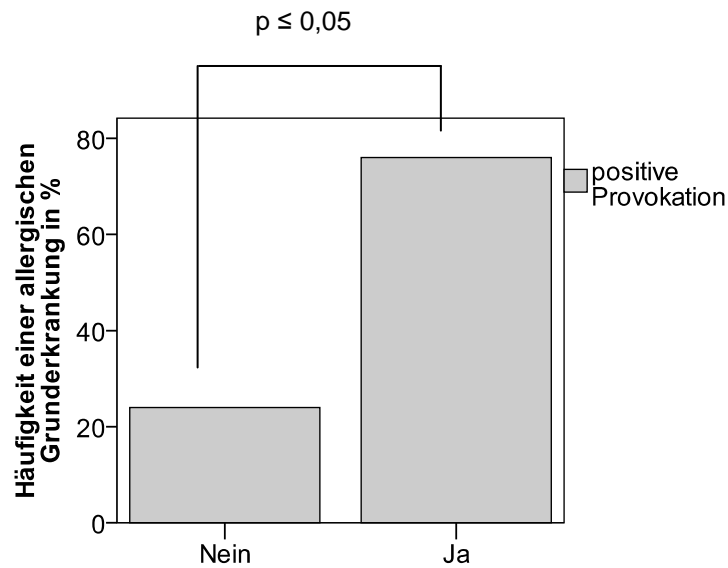


Abbildung 4: Häufigkeit positiver Provokationen bei Patienten mit allergischer Grunderkrankung.

4.2 Ergebnisse des ImmunoCAP ISAC

Der ImmunoCAP ISAC ist ein Allergen-basierter Microarray mit dem 103 Allergenkomponenten von 47 Allergenquellen analysiert werden können.

Mithilfe des ImmunoCAP ISAC wurden 54 Patientenserum untersucht. Davon waren 78% (42/54) für mindestens ein untersuchtes Allergen positiv. In der Subanalyse waren 44% (24/54) der Patienten positiv gegenüber pflanzlichen Nahrungsmitteln. Hingegen zeigte sich nur bei 2 Patienten eine Reaktivität gegenüber Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs. Gegenüber den verschiedenen Pollenarten traten häufig Sensibilisierungen auf. Am häufigsten fanden sich mit 46% (25/54) Sensibilisierungen gegen Gräserpollen, gefolgt von den Baumpollen mit 38,9% (21/54) und den Kräuterpollen mit 30% (14/54). 35% (19/54) der Patienten waren gegenüber tierischen Allergenen (Haustiere, Milben und Parasiten), 14% (8/54) gegenüber Schimmelpilzen und 5,6% (3/54) gegenüber Latex sensibilisiert. 11,1% (6/54) der Patienten waren gegen Insektengift (Bienengift) sensibilisiert. Auf dem ImmunoCAP ISAC befanden sich ausschließlich die rekombinanten Allergene der Biene Api m 1 und Api m 4. Wespengift war hier nicht vertreten.

ImmunoCAP ISAC	Anzahl positiver Patienten (n=42)
Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs	24
Nahrungsmittel tierischen Ursprungs	2
Graspollen	25
Baumpollen	21
Kräuterpollen	14
tierische Allergene	19
Schimmelpilze	8
Latex	3
Insektengift	6

Tabelle 9: Übersicht der positiven Allergengruppen der ImmunoCAP ISAC Analyse.

4.2.1 IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs

Dargestellt sind die positiven spezifischen IgE-Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für pflanzliche Nahrungsmittel. 44% (24/54) der Patienten waren gegenüber pflanzlichen Nahrungsmitteln sensibilisiert. Am häufigsten positiv waren Komponenten der Proteinfamilie PR-10 wie Cor a 1.0401 mit 75% (18/24) oder Pru p 1 mit 71% (17/24). Insgesamt waren 33,3% (18/54) der Patienten gegenüber PR-10-Proteinen sensibilisiert. Hingegen zeigten nur 9,3% der Patienten (5/54) eine Sensibilisierung gegenüber LTP. Sensibilisierungen gegenüber Speicherproteinen waren nur in Einzelfällen nachweisbar. Das Omega-5-Gliadin war bei 14,8% (8/54) der Patienten positiv.

Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs				Patienten mit positiven Resultaten (n=24)	
Quelle		Komponente	Proteinfamilie		
Obst	Kiwi	Act d 1	Cystein Protease	2	
		Act d 2	Thaumatococcus-ähnliches Protein	6	
		Act d 5	Kiwellin	0	
		Act d 8	PR-10	4	
	Apfel	Mal d 1	PR-10	16	
		Pfersich	Pru p 1	PR-10	17
			Pru p 3	LTP	5
Gemüse	Sellerie	Api g 1	PR-10	8	
	Karotte	Dau c 1	PR-10	2	
Nüsse/Samen	Paranuss	Ber e 1	Speicherprotein, 2S Albumin	0	

Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs				Patienten mit positiven Resultaten (n=24)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie	
	Cashewnuss	Ana o 2	Speicherprotein, 2S Albumin	1
	Haselnuss	Cor a 1.0401	PR-10	18
		Cor a 8	LTP	3
		Cor a 9	Speicherprotein, 11S Albumin	1
	Sesam	Ses i 1	Speicherprotein, 2S Albumin	2
Hülsenfrüchte	Erdnuss	Ara h 1	Speicherprotein, 7S Albumin	1
		Ara h 2	Speicherprotein, 2S Albumin	2
		Ara h 3	Speicherprotein, 11S Albumin	1
		Ara h 8	PR-10	15
	Soja	Gly m 4	PR-10	11
		Gly m 5	Speicherprotein, Beta-Conglycinin	6
		Gly m 6	Speicherprotein, Glycinin	1
Getreide	Weizen	Gliadin	Gliadin	0
		Tri a 19	Omega-5-Gliadin	8
		Tri a 18	/	0
		Tri a aA_TI	Alpha-Amylase/Trypsin-Inhibitor	1

Tabelle 10: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs.

Mehrfachnennungen sind möglich.

4.2.2 IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel tierischen Ursprungs

Dargestellt sind die positiven spezifischen IgE-Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Nahrungsmittel tierischen Ursprungs. Es fällt auf, dass sich spezifische IgE-Antikörper gegenüber den „klassischen“ Nahrungsmittelallergenen wie Milch, Eigelb und Eiweiß nur selten nachweisen lassen. Nur zwei Patienten waren gegenüber diesen Proteinen sensibilisiert. Das entspricht 3,7% (2/54) der Patienten. Nur 1 Patient war gegenüber den rekombinanten Allergenen der Schalentiere (Pen a 1, Pen i 1, Pen m 1) sensibilisiert.

Nahrungsmittel tierischen Ursprungs			Patienten mit positiven Resultaten (n=2)
Quelle	Komponente	Proteinfamilie	
Milch	Bos d 4	Alpha-Lactalbumin	0
	Bos d 5	Beta-Lactoglobulin	0
	Bos d 8	Kasein	1
	Lactoferrin		
Rind	Bos d 6	Serumalbumin	0
Eiweiß	Gal d 1	Ovomucoid	1
	Gal d 2	Ovalbumin	0
	Gal d 3	Conalbumin	1
Eigelb/Huhn	Gal d 5	Spezies-spez. Serumalbumin	0
Karpfen	Cyp c 1	Parvalbumin	0
Kabeljau	Gad c 1	Parvalbumin	0
Shrimps	Pen a 1	Tropomyosin	1
	Pen i 1	Tropomyosin	1
	Pen m 1	Tropomyosin	1

Tabelle 11: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Nahrungsmittel tierischen Ursprungs.

Mehrfachnennungen sind möglich.

4.2.3 IgE-Nachweis in der Gruppe der Gras-, Baum- und Kräuterpollen

In den Tabellen 12-14 sind die positiven Ergebnisse gegenüber den Gras-, Baum- sowie Kräuterpollen dargestellt. 46% der Patienten (25/54) waren gegen Graspollen, 26% (14/54) gegen Kräuterpollen und 39% (21/54) gegen Baumpollen sensibilisiert. Bei den letztgenannten waren Sensibilisierungen gegenüber den PR-10 Proteinen der Birke Bet v 1 und der Schwarzerle Aln g 1 mit jeweils 86% (18/21), aber auch der Hasel Cor a 1.0101 mit 81% (17/21) häufig. Hingegen waren nur 2 Patienten gegen Profilin sensibilisiert.

In der Gruppe der Kräuterpollen waren fast alle Patienten (13/14) gegenüber Art v 1 (Beifuß) sensibilisiert. 5 Patienten zeigten eine sIgE-Reaktivität gegenüber Art v 3. Dabei handelt es sich um das LTP-Molekül von Beifuß.

Graspollen			Patienten mit positiven Resultaten (n=25)
Quelle	Komponente	Proteinfamilie	
Bermudagrass	Cyn d 1	Grasgruppe 1	22
Lieschgras	Phl p 1	Grasgruppe 1	18
	Phl p 2	Grasgruppe 2	13
	Phl p 4	Berberine bridge enzyme	15
	Phl p 5	Grasgruppe 5	10
	Phl p 6	Grasgruppe 6	6
	Phl p 7	Polcalcin	0
	Phl p 11	Trypsin-Inhibitor	7
	Phl p 12	Profilin	2

Tabelle 12: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Graspollen.
Mehrfachnennungen sind möglich.

Baumpollen			Patienten mit positiven Resultaten (n=21)
Quelle	Komponente	Proteinfamilie	
Schwarzerle	Aln g 1	PR-10	18
Birke	Bet v 1	PR-10	18
	Bet v 2	Profilin	1
	Bet v 4	Polcalcin	0
Hasel	Cor a 1.0101	PR-10	17
Zypresse	Cup a 1	Pektat-Lyase	5
Olive	Ole e 1	Trypsin-Inhibitor	8
	Ole e 2	Profilin	1
Platane	Pla a 1	Invertase-Inhibitor	0
	Pla a 2	Polygalacturonase	9
Japanische Zeder	Cry j 1	Pektat-Lyase	3

Tabelle 13: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Baumpollen.
Mehrfachnennungen sind möglich.

Kräuterpollen			Patienten mit positiven Resultaten (n=14)
Quelle	Komponente	Proteinfamilie	
Ambrosie	Amb a 1	Pektat-Lyase	1
Beifuß	Art v 1	Defensin	13
	Art v 3	LTP	5
Glaskraut	Par j 2	LTP	0
Salzkraut	Sal k 1	Pektin-Methylesterase	0
Bingelkraut	Mer a 1	Profilin	2

Tabelle 14: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Kräuterpollen.
Mehrfachnennungen sind möglich.

4.2.4 IgE-Nachweis gegenüber tierischen Proteinen, Schimmelpilzen und Latex

In Tabelle 15 sind die positiven Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC-Analyse von Latex, Schimmelpilzen und tierischen Proteinen dargestellt. Gegenüber Latex waren mit 5,6% (3/54) selten Sensibilisierungen zu finden. 2 Patienten waren positiv für Hev b 8 (Profilin). Dabei handelte es sich um die beiden Patienten, die auch bei den Pollen gegenüber Profilinen Sensibilisierungen zeigten.

Bei 79% (15/19) der Patienten waren sIgE-Antikörper gegenüber Haustieren - hier speziell der Katze mit Fel d 1 – nachweisbar. Gegenüber den verschiedenen Allergenen der Milbe zeigten sich bei den Patienten multiple Sensibilisierungen.

Bei den Schimmelpilzen zeigte sich mit 86% (6/7) am häufigsten gegenüber Alt a 1 (Alternaria) eine Reaktivität.

Tierische Proteine				Patienten mit positiven Resultaten (n=19)	
Quelle		Komponente	Proteinfamilie		
CCD	Bromelin	Ana c 2	CCD	6	
Milbe		Der p 1	Cystein-Protease	4	
		Der p 2	NPC2 Familie	5	
		Der p 10	Tropomyosin	2	
		Der f 1	Cystein-Protease	4	
		Der f 2	NPC2 Familie	6	
		Eur m 2	NPC2 Familie	5	
	Tiere	Hund	Can f 1	Lipocalin	3
Can f 2			Lipocalin	1	
Can f 3			Serumalbumin	0	
Katze		Fel d 1	Uteroglobulin	15	
		Fel d 2	Serumalbumin	1	
		Fel d 4	Lipocalin	4	
		Maus	Mus m 1	Lipocalin	5
		Pferd	Equ c 3	Serumalbumin	0
Schaben		Küchenschabe	Bla g 1	Küchenschabe Gruppe 1	0
			Bla g 2	Asparagin Protease	0
	Bla g 4		Calycin	0	
	Bla g 5		Glutathion S-Transferase	0	
	Bla g 7		Tropomyosin	2	
Parasiten	Anisakis	Ani s 1	Serin-Proteaseinhibitor	0	
		Ani s 3	Tropomyosin	2	

Tabelle 15: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse gegenüber tierischen Proteinen. Mehrfachnennungen sind möglich.

Schimmelpilze				Patienten mit positiven Resultaten (n=7)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie	
Schimmelpilze	Alternaria	Alt a 1	Saures Glykoprotein	6
		Alt a 6	Enolase	0
	Aspergillus	Asp f 1	Mitogillin Familie	2
		Asp f 2	Fibrinogen bindend. Protein	0
		Asp f 3	Peroxisomales Protein	1
		Asp f 4	unbekannt	0
		Asp f 6	Mangan Superoxide Dismutase	0
		Cladosporium	Cla h 8	Mannitol Dehydrogenase

Tabelle 16: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Schimmelpilze.
Mehrfachnennungen sind möglich.

Latex				Patienten mit positiven Resultaten (n=3)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie	
Latex		Hev b 1	Rubber elongation factor	1
		Hev b 3	Small rubber particle protein	0
		Hev b 5	Saures Protein	0
		Hev b 6	Hevein	1
		Hev b 8	Profilin	2

Tabelle 17: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Latex.
Mehrfachnennungen sind möglich.

4.2.5 IgE-Nachweis in der Gruppe der Insektengifte

Tabelle 18 zeigt die positiven spezifischen IgE-Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC-Analyse für das Bienengift. Auf dem hier verwendeten ImmunoCAP ISAC befinden sich die rekombinanten Allergene Api m 1 und Api m 4 der Biene, während sich die rekombinanten Allergene der Wespe Ves v 1 und Ves v 5 nur auf einer neueren Version des ImmunoCAP ISAC befinden. In dem hier untersuchten Kollektiv waren 11% (6/54) gegenüber Api m 1 sensibilisiert. Gegenüber Api m 4 konnte bei keinem Patienten eine Reaktivität nachgewiesen werden.

Insektengift			Patienten mit positiven Resultaten (n=6)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie
Insektengift	Biene	Api m 1	Phospholipase A2
		Api m 4	Melittin
			6
			0

Tabelle 18: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Insektengift.

4.3 Ergebnisse des ImmunoCAP

Mithilfe des ImmunoCAP wurden 31 Allergenkomponenten untersucht. Dabei wurden sowohl rekombinante Allergene als auch Allergenextrakte eingesetzt.

Dargestellt sind hier die positiven Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse, die bei 84 Patienten durchgeführt wurde. Gegenüber den Nahrungsmitteln pflanzlichen Ursprungs waren 69% (58/84) der Patienten und gegenüber den Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs 31% (26/84) sensibilisiert. 35,7% (30/84) der Patienten zeigten eine IgE-Reaktivität gegenüber Insektengiften.

ImmunoCAP	Anzahl positiver Patienten (n=59)
Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs	58
Nahrungsmittel tierischen Ursprungs	26
Insektengifte	30

Tabelle 19: Übersicht der positiven Ergebnisse des ImmunoCAP.
Mehrfachnennungen sind möglich.

4.3.1 IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs

Dargestellt sind die positiven spezifischen IgE-Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs. 69% (58/84) der Patienten waren gegenüber pflanzlichen Nahrungsmitteln sensibilisiert. Das häufigste Allergen dabei war die Haselnuss mit 64% (37/58) sowie der grüne Apfel mit 57% (33/58). Gegenüber LTP waren 13% (11/84) und gegenüber PR-10 35% (29/84) der Patienten sensibilisiert. Ebenso wie in der ImmunoCAP ISAC Analyse waren Sensibilisierungen gegenüber Speicherproteinen nur in Einzelfällen nachweisbar.

Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs				Patienten mit positiven Resultaten (n=58)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie	
Obst	Kiwi*	-	-	26
	Grüner Apfel*	-	-	33
Gemüse	Pfirsich *	Pru p 3	LTP	11
	Sellerie *	-	-	27
Nüsse/Samen	Haselnuss *	Api g 1	PR-10	17
		-	-	37
Hülsenfrüchte	Erdnuss *	Cor a 8	LTP	9
		-	-	17
Hülsenfrüchte	Sojabohne *	Ara h 2	Speicherprotein, 2S Albumin	3
		Ara h 9	LTP	8
		-	-	18
		Gly m 4	PR-10	28
		Gly m 5	Speicherprotein, Beta-Conglycinin	7
		Gly m 6	Speicherprotein, Glycinin	6
Getreide	Weizenmehl*	-	-	32
		Tri a 19	Omega-5-Gliadin	22

Tabelle 20: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs.

Mehrfachnennungen sind möglich. * Dabei handelt es sich um ein Allergenextrakt.

4.3.2 IgE-Nachweis in der Gruppe der Nahrungsmittel tierischen Ursprungs

Dargestellt sind die positiven spezifischen IgE-Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Nahrungsmittel tierischen Ursprungs. 31% der untersuchten Patienten (26/84) waren gegenüber Nahrungsmittelallergenen tierischen Ursprungs sensibilisiert. Das mit Abstand am häufigsten positive Allergen bei der sIgE-Bestimmung war Garnele mit 88% (23/26). 7 Patienten waren gegenüber Pen a 1 (Tropomyosin) sensibilisiert. Zum Vergleich: In der ImmunoCAP ISAC Analyse war nur ein Patient gegenüber Pen a 1 sensibilisiert. Die „klassischen“ Nahrungsmittelallergene wie Milcheiweiß und Hühnerei zeigten sich in der ImmunoCAP Analyse selten reaktiv.

Nahrungsmittel tierischen Ursprungs				Patienten mit positiven Resultaten (n=26)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie	
Milch	Milcheiweiß *	-	-	3
	Kuhmilch	Kasein	-	4
Eiweiß		Gal d 1	Ovomucoid	5
	Hühnereiweiß *	-	-	5
Rind	Rinderserumalbumin			3
Fleisch		Alpha-Gal		3
Meeresfrüchte	Garnele *	-	-	23
		Pen a 1	Tropomyosin	7
Fisch	Dorsch *	-	-	3
		Grad c Parvalbumin		2

Tabelle 21: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Nahrungsmittel tierischen Ursprungs
Mehrfachnennungen sind möglich. * Dabei handelt es sich um ein Allergenextrakt

4.3.3 IgE-Nachweis in der Gruppe der Insektengifte

Insgesamt waren 35,7% (30/84) der Patienten gegenüber Insektengiften sensibilisiert. Dabei waren Sensibilisierungen gegenüber Allergenen im Wespen-Extrakt mit 80% (24/30) und gegenüber dem rekombinanten Allergen der Wespe Ves v 5 mit 50% (15/30) am häufigsten nachweisbar. Gegenüber den Allergenen im Bienen-Extrakt waren 36,7% (11/30) der Patienten und gegenüber dem rekombinanten Allergen Api m 1 6,7% (2/30) sensibilisiert.

Insektengifte				Patienten mit positiven Resultaten (n=30)
Quelle		Komponente	Proteinfamilie	
Insektengifte	Biene *	-	-	11
		Api m 1	Phospholipase A	2
	Wespe *	-	-	24
		Ves v 5		15

Tabelle 22: Positive Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Insektengifte.
Mehrfachnennungen sind möglich. * Dabei handelt es sich um ein Allergenextrakt.

4.4 Vergleich der Häufigkeit positiver und negativer Resultate des ImmunoCAP und des ImmunoCAP ISAC

Insgesamt stimmten in 80% (43/54) der Fälle positive und negative Reaktionen des ImmunoCAP und des ImmunoCAP ISAC überein. 63 % der Patienten (34/54) waren sowohl im ImmunoCAP als auch im ImmunoCAP ISAC positiv für mindestens ein spezifisches IgE. 17% der Patienten (9/54) waren in beiden Tests negativ. Es gab 3 Patienten, die in der ImmunoCAP-Analyse positiv und im ImmunoCAP ISAC negativ waren. 8 Patienten waren jedoch im ImmunoCAP ISAC positiv und in dem getesteten ImmunoCAP-Panel negativ. Diese Verteilungen verdeutlichen Abbildungen 6 und 7. Eine Korrelation einzelner spezifischer IgE-Werte des ImmunoCAP und des ImmunoCAP ISAC findet sich unter Punkt 4.9.

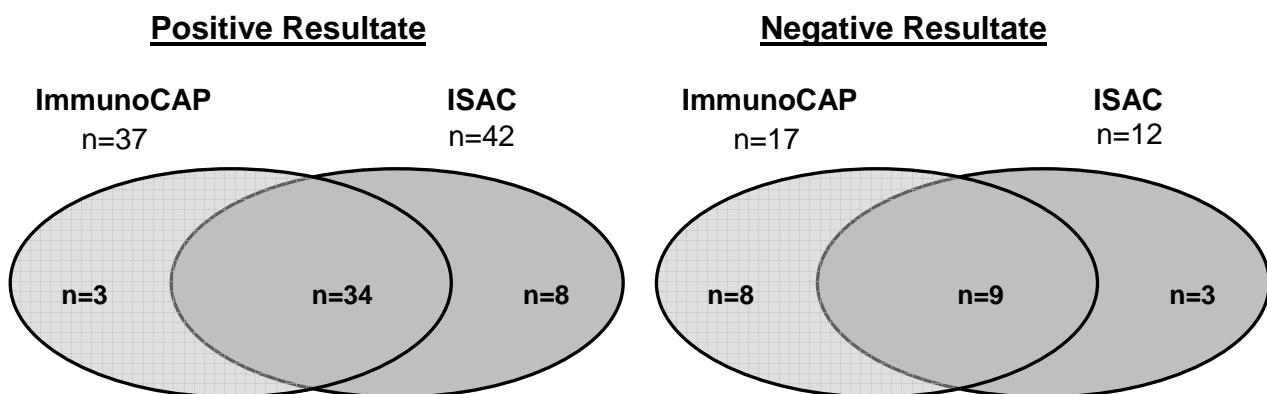


Abbildung 5: Übereinstimmende positive Resultate im ImmunoCAP und im ISAC (n=34).

Abbildung 6: Übereinstimmende negative Resultate im ImmunoCAP und im ISAC (n=9).

4.5 Analyse einzelner Patientengruppen

Im Folgenden werden definierte Patientengruppen bezüglich ihrer IgE-Profile genauer betrachtet. Insbesondere werden die beiden Untersuchungsmethoden ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC in diesen Gruppen gegenübergestellt.

- 1) Eine Gruppe stellen die Patienten dar, die eine Sensibilisierung gegenüber ein PR-10 Molekül in der ImmunoCAP Analyse zeigten. Insgesamt waren das 29 Patienten. Das entspricht 35% der Gesamtkohorte.

- 2) Eine weitere Gruppe sind Patienten, bei denen Weizenmehl der Auslöser der anaphylaktischen Reaktion war. Das war bei 31% (26/84) der Patienten der Fall.
- 3) Die dritte Gruppe bilden Patienten, bei denen kein Auslöser gefunden werden konnte. Hier handelt es sich auch um 26 Patienten.

4.5.1 Übersicht der Ergebnisse des ImmunoCAP bei PR-10 positiven Patienten

Insgesamt fand sich bei 29 Patienten (35%) eine Sensibilisierung gegenüber PR-10 Molekülen. Entsprechend waren alle Patienten dieser Gruppe gegenüber Nahrungsmitteln pflanzlichen Ursprungs sensibilisiert. Bei knapp einem Drittel der Patienten fand sich zusätzlich zur PR-10-Sensibilisierung eine Reaktivität gegenüber einem LTP und bei 21% (6/29) gegenüber Speicherproteinen. Gegenüber Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs waren 38% (11/29) sensibilisiert, der Großteil der Patienten gegenüber Schalentieren wie Garnelen.

Sensibilisierungen gegenüber Insektengiften waren mit 41% (12/29) häufig, davon hatten alle Patienten Sensibilisierungen gegenüber Wespengift.

Allergengruppen		slgE	positiv	slgE	positiv
Pflanzliche Allergene	n=29 (100%)	Bet-v-1-Homologe	n= 29 (100%)	LTP	n= 9 (31%)
				Speicherproteine	n= 6 (21%)
Weizen	n=18 (62%)	Weizenmehl	n= 18 (62%)	Ω-5-Gliadin	n= 3 (10%)
Tierische Allergene	n= 11 (38%)	Schalentiere	n= 9 (31%)	Pen a 1	n= 5 (17%)
Insektengifte	n=12 (41%)	Wespengift	n= 11 (38%)	Ves v 5	n= 8 (28%)
		Bienengift	n=7 (24%)	Api m 1	n= 2 (7%)

Tabelle 23: Übersicht über häufig positive slgE-Befunde im ImmunoCAP bei Patienten, die PR-10 positiv waren (n=29).

Mehrfachnennungen sind möglich.

4.5.2 Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC – ImmunoCAP der PR-10 positiven Patientengruppe

Von den 29 PR-10 positiven Patienten konnte bei 7 Patienten kein Auslöser der schweren allergischen Reaktion identifiziert werden. Bei den gefundenen Auslösern handelte es sich bei 6 Patienten um Sellerie, bei 4 Patienten um Weizenmehl, bei jeweils zwei Patienten um Mandel und Currypulver sowie nicht näher spezifizierte

Nüsse, zudem bei jeweils einem Patienten um Lupine, Soja, Feige, Petersilie, Shrimps und Fisch (nicht näher spezifiziert). Bei den 22 Patienten mit vermuteten Auslösern wurde in 11 Fällen eine Provokation durchgeführt, die bei 8 Patienten positiv und bei 3 Patienten negativ ausfiel.

In Tabelle 24 werden exemplarisch die IgE-Profile von ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC in der PR-10 positiven Patientengruppe gegenübergestellt. Auf Grund der Übersichtlichkeit sind nur einzelne, für den Auslöser relevante Sensibilisierungen aufgeführt. Die 7 Patienten mit unbekanntem Auslöser sind in Tabelle 24 nicht aufgeführt. Sie sind weiter unten im Abschnitt „Patienten mit unbekanntem Auslöser“ zu finden. Dabei handelt es sich um die Patienten 11, 26, 33, 40, 44, 46 und 74. Sechs der 29 Patienten waren auch gegenüber LTP sensibilisiert, Proteine, die als Auslöser der Reaktion ebenso in Frage kommen wie PR-10-Moleküle. Die Patienten 18 und 58 (Patient 58 wird in der Tabelle nicht aufgeführt) waren auch gegenüber Speicherproteinen sensibilisiert. In dieser Tabelle findet sich zusätzlich eine Spalte zur Anamnese der Reaktion der Patienten.

Pat.-nr. (Alter) Ges-IgE in kU/l	Auslöser	Immuno-CAP	Immuno-CAP ISAC	PR-10 als möglicher Auslöser	Anamnese / Provokation
7 (26) 554	Sellerie	Api g 1 23,6 Sellerie 11,1 Gly m 4 51,2 Haselnuss 100 Erdnuss 13	Api g 1 13 Gly m 4 14 Cor a 1.0401 17 Ara h 8 30 Bet v 1 26	<u>wahr-</u> <u>scheinlich</u>	starke Hautbeteiligung, Dyspnoe, Schwindel / positiv
18 (27) 585	Curry (auch Soja, Lupine, Erdnuss)	Gly m 4 19,4 Sojabohne 0,89 Erdnuss 88,3 Haselnuss 46,7 Api g 1 5,91	Gly m 4 1,5 Gly m 5 0,3 Gly m 6 0,9 Ara h 8 14 Ara h 1 20 Ara h 2 31 Ara h 3 7,9 Cor a 1.0401 24 Cor a 1.0101 15 Api g 1 0,7 Bet v 1 42	<u>wahr-</u> <u>scheinlich</u> (Erdnuss)	Angioödem, GIT, Stridor, Tachykardie / positiv
22 (27) 723	Mandel	Erdnuss 2,5 Haselnuss 85,3 Api g 1 9,29 Pur p 3 5,54	Ara h 8 2,2 Cor a 1.0401 8,3 Api g 1 3,3 Pru p 3 4,3 Art v 3 30 Bet v 1 35	<u>möglich,</u> <u>aber</u> <u>ebenso</u> <u>LTP</u> <u>denkbar</u>	starke Hautbeteiligung, Dyspnoe, Schwindel, RR-Abfall / nicht erfolgt

Pat.-nr. (Alter) Ges-IgE in kU/l	Auslöser	Immuno-CAP	Immuno-CAP ISAC	PR-10 als möglicher Auslöser	Anamnese / Provokation	
27 (51) 488	Weizenmehl	Weizenmehl 0,83 Ω-5-Gliadin <i>negativ</i>	Ω-5-Gliadin Art v 3 Bet v 1	<i>negativ</i> 49 2,9	<u>unwahr-</u> <u>scheinlich</u> – eher LTP	Hautbeteiligung, GIT, Dyspnoe, Schwindel, RR-Abfall / positiv
29 (48) 87	Sellerie	Sellerie 25,2 Api g 1 0,94 Gly m 4 0,9 Erdnuss 27,8 Haselnuss 21	Api g 1 Gly m 4 Ara h 1-3 Bet v 1	<i>negativ</i> <i>negativ</i> <i>negativ</i> <i>negativ</i>	<u>unwahr-</u> <u>scheinlich</u>	starke Hautbeteiligung, Schwindel, Tachykardie / nicht erfolgt
31 (29) 796	Currypulver	Gly m 4 20,2 Erdnuss 1,91 Haselnuss 53,4 Pru p 3 6,64	Gly m 4 0,5 Ara h 8 23 Cor a 8 1,9 Cor a 1.0401 24 Pru p 3 2 Art v 3 0,8 Bet v 1 80		<u>möglich</u>	starke Hautbeteiligung, Dyspnoe, Tachykardie, Vigilanzmind. / negativ
36 (70) 203	Sellerie	Sellerie 2,01 Api g 1 3,42 Haselnuss 41,5 Erdnuss 0,91 Gly m 4 16,3	Api g 1 Cor a 1.0401 Ara h 8 Gly m 4 Bet v 1	1,3 18 20 15 39	<u>wahr-</u> <u>scheinlich</u>	Angioödem, Dyspnoe, RR-Abfall / positiv
39 (48) 1310	Shrimps (auch positiv auf Soja)	Sojabohne 0,81 Gly m 4 13 Garnele 2,77 Pen a 1 <i>negativ</i>	Gly m 4 Pen a 1 Bet v 1	1,1 <i>negativ</i> 85	<u>u.a. wahr-</u> <u>scheinlich</u> <u>PR-10-</u> <u>Molekül</u> <u>der</u> <u>Auslöser</u>	starke Hautbeteiligung, GIT, Dyspnoe, Schwindel, Bewusstlosigkeit/ positiv
45 (59) 27,1	Weizenmehl	Weizenmehl 10,5 Ω-5-Gliadin 1,02 Sojabohne 8,15 Gly m 4 0,96 Pru p 3 1,28	Ω-5-Gliadin Gly m 5 Gly m 6 Bet v 1	<i>negativ</i> 3,45 4,8 <i>negativ</i>	<u>unwahr-</u> <u>scheinlich</u>	starke Hautbeteiligung, GIT, Dyspnoe, Schwindel, RR-Abfall, Vigilanzmind. / negativ
4 (25) 241	Lupine	Gly m 4 0,92 Haselnuss 10,7 Erdnuss 1,14	Cor a 1.0401 Ara h 8 Bet v 1	6,71 0,6 13	<u>wahr-</u> <u>scheinlich</u>	Dyspnoe, Tachykardie / positiv
51 (45) 157	Weizenmehl	Weizenmehl 2,05 Ω-5-Gliadin <i>negativ</i> Gly m 4 2,06 Gly m 5 0,74 Haselnuss 8,44 Erdnuss 0,43	Ω-5-Gliadin Gly m 4 Gly m 5 Cor a 1.0401 Ara h 8 Bet v 1	<i>negativ</i> 1,6 1,3 6,4 3,3 18	<u>unwahr-</u> <u>scheinlich</u>	starke Hautbeteiligung, GIT, Dyspnoe, Schwindel, Tachykardie / negativ

Pat.-nr. (Alter) Ges-IgE in kU/l	Auslöser	Immuno-CAP	Immuno-CAP ISAC	PR-10 als möglicher Auslöser	Anamnese / Provokation
54 (34)	Nüsse	Erdnuss 2,1	Ara h 8 6,2	wahr-	Angioödem, Flush, GIT, RR-Abfall, Schwindel, Vigilanzmind. / nicht erfolgt
127		Haselnuss 13,9 Gly m 4 4,97 Api g 1 4,01	Cor a 1.0401 3,2 Gly m 4 6 Api g 1 1,4 Bet v 1 2	scheinlich	

Tabelle 24: Exemplarische Gegenüberstellung von Patienten, die positiv für ≥ 1 PR-10-Molekül im ImmunoCAP waren.

GIT Gastrointestinaltrakt, RR-Abfall Blutdruckabfall

4.5.3 Übersicht der Ergebnisse der Patienten mit Weizenmehl als Auslöser

Insgesamt gab es 26 Patienten (31%), bei denen Weizenmehl als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion identifiziert wurde. Davon waren 81% (n=21) gegenüber Weizen sensibilisiert, die meisten gegen Omega-5-Gliadin (65%). Bei den 17 positiven Omega-5-Gliadin Patienten war das spezifische IgE gegen Weizenmehl in 8 Fällen positiv. Fast die Hälfte der Patienten zeigte eine Reaktivität gegenüber Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs, gegenüber Nahrungsmitteln pflanzlichen Ursprungs waren es nur 31% (8/26). Gegenüber Bet v 1-Homologen und Speicherproteinen waren jeweils 15% (4/26) der Patienten sensibilisiert. Häufig fanden sich auch Sensibilisierungen gegenüber Insektengiften mit 38,5% (10/26).

Allergengruppen	n	sgE positiv	sgE positiv
Pflanzliche Allergene	n=8 (31%)	Bet-v-1-Homologe	n=4 (15%)
		Speicherproteine	n=4 (15%)
Weizen	n=21 (81%)	Weizenmehl	n=13 (50%)
Tierische Allergene	n= 12 (46%)	Schalentiere	n=11 (42%)
		Pen a 1	n= 3 (11,5%)
Insektengifte	n=10 (38,5%)	Wespengift	n=8 (31%)
		Bienengift	n=2 (8%)

Tabelle 25: (n=26) Übersicht über häufig positive sIgE-Befunde im ImmunoCAP bei Patienten mit Weizenmehl als Auslöser.

Mehrfachnennungen sind möglich.

4.5.4 Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC – ImmunoCAP der Patienten mit Weizenmehl als Auslöser

Von den 26 identifizierten Patienten mit Weizenmehl als vermuteten Auslöser der anaphylaktischen Reaktion waren 6 Patienten in der Provokation mit Weizen positiv. Bei 8 Patienten war die Provokation negativ. Bei 12 Personen wurde keine Provokation durchgeführt. Der Nachweis von spezifischem IgE gegenüber Omega-5-Gliadin war im ImmunoCAP ISAC häufiger negativ, gerade wenn im ImmunoCAP geringe positive Werte für Omega-5-Gliadin gemessen wurden. Das sIgE gegenüber Weizenmehl war, wenn es positiv war, zumeist sehr niedrig.

Insgesamt hatten 17 Patienten eine anstrengungsinduzierte Weizenanaphylaxie, die bei 4 Patienten in der Provokation bestätigt werden konnte. Bei 76% (13/17) dieser Patienten wurden auch positive Omega-5-Gliadin-Werte nachgewiesen. Hingegen fanden sich nur bei 47% der Patienten (8/17) positive sIgE-Werte gegen Weizenmehl. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nicht alle Sensibilisierungen der Patienten angegeben. Die positiven Ergebnisse des ImmunoCAP ISAC sind unter anderem als Gruppen in Spalte 4 zusammengefasst.

Pat.-Nr. (Alter) Ges-IgE in kU/l	Auslöser Weizen- mehl	ImmunoCAP	ImmunoCAP ISAC	Provokation (Schweregrad)
19 (39) 149	+ An- strengung	Ω-5-Gliadin 3,61 Garnele 0,61 Dorsch 0,5	Ω-5-Gliadin <i>negativ</i> Gly m 5 0,5 <u>Haustiere, Soja</u>	Weizengluten + Anstrengung+ Zusatzstoffen (1)
24 (35) 145	+ An- strengung	Ω-5-Gliadin 4,22 Garnele 0,51	Ω-5-Gliadin 0,6 <u>Weizen</u>	Weizen+ Tomate+ Anstrengung+ Zusatzstoffe (2)
27 (51) 488	Weizen- mehl	Weizenmehl 0,83 Ω-5-Gliadin <i>negativ</i>	Ω-5-Gliadin <i>negativ</i> Bet v 1 2,9 Art v 3 49 <u>PR-10, Beifuß, LTP, Pollenallergene</u>	Weizen + ASS (2)
35 (35) 81	Weizen- mehl	Ω-5-Gliadin <i>negativ</i>	Ω-5-Gliadin <i>negativ</i> Bet v 1 0,4 <u>PR-10</u>	Weizen Auch positiv Kartoffel, Sellerie. (2)
52 (51) 62	+ An- strengung	Weizenmehl 0,58 Ω-5-Gliadin 5,33	Ω-5-Gliadin 0,3 <u>Weizen</u>	Fertigpizza mit Anstrengung (2)
53 (28) 80	+ An- strengung +Clinda- mycin	Ω-5-Gliadin <i>negativ</i> Ves v 5 0,55	Ω-5-Gliadin <i>negativ</i> <u>GP</u>	Weizen +Anstrengung + Clindamycin (2/3)

Pat.-Nr. (Alter) Ges-IgE in kU/l	Auslöser Weizen- mehl	ImmunoCAP	ImmunoCAP ISAC	Provokation (Schweregrad)
6 (46) 86,7	+ An- strengung + Alkohol	Ω-5-Gliadin 9,24	Ω-5-Gliadin 4 <u>Weizen</u>	Weizen + Anstrengung+ Zusatzstoffe + Alkohol negativ
23 (33) 210	+ An- strengung + Alkohol	Weizenmehl 0,67 Ω-5-Gliadin 6,14 Garnele 3	Ω-5-Gliadin negativ	Weizengluten+Anstrengung+ Zusatzstoffen+ Alkohol negativ
34 (56) 55	+ An- strengung	Ω-5-Gliadin 8,96	Ω-5-Gliadin 0,8 <u>Weizen</u>	Weizengluten + Zusatzstoffe + Anstrengung negativ
45 (60) 27,1	+ An- strengung	Weizenmehl 10,5 Ω-5-Gliadin 1,02 Gly m 4 0,96 Pru p 3 1,28	Ω-5-Gliadin negativ Gly m 5 0,6 <u>CCD, Pollenallergene, Olive, Soja, Insekten</u>	Weizengluten+Zusatz- stoffe+Anstrengung negativ
51 (45) 157	+ An- strengung	Weizenmehl 2 Ω-5-Gliadin negativ Gly m 4 2,06 Gly m 5 0,74	Ω-5-Gliadin negativ Gly m 4 1,6 Gly m 5 1,3 <u>PR10, Soja, Pollenallergen</u>	Weizengluten+Zusatz- stoffe+Anstrengung+Koffein negativ
55 (46) 87	Weizen- mehl	Ω-5-Gliadin 9,24 Garnele 0,39	Ω-5-Gliadin 4 <u>Weizen</u>	Weizen+Anstrengung+ Alkohol negativ
25 (39) 96,4	Weizen- mehl	Weizenmehl 1,34 Ω-5-Gliadin 6,9 Garnele 0,93	Ω-5-Gliadin 1,4 <u>Weizen, GP</u>	Keine Provokation
38 (31) 660	Weizen- mehl	Weizenmehl 1,12 Ω-5-Gliadin 8,82 Pen a 1 0,36	Ω-5-Gliadin 0,9 Pen a 1 0,3 <u>Weizen, Garnele, Milben, Parasiten, Schaben</u>	Keine Provokation
47 (66) 97	Weizen- mehl	Ω-5-Gliadin 1,24	Ω-5-Gliadin negativ	Keine Provokation
48 (57) 22	+ Alkohol	Ω-5-Gliadin negativ	Ω-5-Gliadin negativ <u>GP, Haustiere</u>	Keine Provokation
49 (30) 242	Weizen- mehl	Ω-5-Gliadin negativ	Ω-5-Gliadin negativ <u>GP, Alternaria, Kiwi, Pollenallergen, Schimmelpilz</u>	Keine Provokation
5 (44) 34	Weizen- mehl	Weizenmehl 5,41 Ω-5-Gliadin negativ	Ω-5-Gliadin negativ	Keine Provokation
16 (36) 24,5	+ An- strengung	Ω-5-Gliadin negativ	Ω-5-Gliadin negativ	Keine Provokation

Tabelle 26: IgE-Profile von Patienten mit Anaphylaxie auf Weizen.

GP Graspollen, CCD Cross-reactive Carbohydrate Determinant

4.5.5 Übersicht der Ergebnisse des ImmunoCAP bei Patienten mit unbekanntem Auslöser

Bei 26 Patienten konnte kein Auslöser der anaphylaktischen Reaktion, mit der sie im Register gemeldet sind, festgestellt werden. Bei 58% (15/26) dieser Patienten zeigten sich in den IgE-Profilen positive Befunde.

Bei jeweils 38,5% (10/26) der Patienten fand sich eine Sensibilisierung gegenüber Weizen und Wespen- und/oder Bienengift. Gegenüber pflanzlichen Proteinen war die Hälfte der Patienten sensibilisiert. Dabei stellten die häufigsten Allergene dieser Gruppe die Bet v 1-Homologe dar. Knapp ein Drittel (31%) der Patienten waren gegenüber Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs sensibilisiert.

Allergengruppen		slgE	positiv	slgE	positiv
Pflanzliche Allergene	n=13 (50%)	Bet-v-1-Homologe	n=7 (27%)	LTP	n=3 (11,5%)
				Speicherproteine	n=3 (11,5%)
Weizen	n=10 (38,5%)	Weizenmehl	n=8 (31%)	Ω-5-Gliadin	n= 4 (15,4%)
Tierische Allergene	n=8 (31%)	Schalentiere	n=7 (27%)	Pen a 1	n= 1 (3,8%)
Insektengifte	n=10 (38,5%)	Wespengift	n=8 (31%)	Ves v 5	n= 5 (19%)
		Bienengift	n=6 (23%)	Api m 1	n= 1 (3,8%)

Tabelle 27: Übersicht über häufig positive slgE-Befunde im ImmunoCAP bei Patienten mit unbekanntem Auslöser (n=26).

Mehrfachnennungen sind möglich.

4.5.6 Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC – ImmunoCAP der Patienten mit unbekanntem Auslöser

In Tabelle 28 sind die IgE-Profile des ImmunoCAP und des ImmunoCAP ISAC der Patienten mit unbekanntem Auslöser dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden die Daten des ImmunoCAP ISAC in Gruppen zusammengefasst.

In dieser Patientengruppe gibt es 2 Patienten, bei denen bereits Auslöser für ein früher stattgehabtes anaphylaktisches Ereignis bekannt waren. Es handelt sich dabei um folgende Patienten im Einzelnen: Patient 46 (Anaphylaxie auf Meeresfrüchte gesichert, Weizen vermutet) und Patient 26 (Anaphylaxie Karotte, Nüsse, Soja, Sesam gesichert, Sellerie fraglich). Mit Hilfe der Anamnese wurde ausgeschlossen, dass diese beiden

Patienten die jeweiligen Anaphylaxie-auslösenden Nahrungsmittel bei der hier registrierten Reaktion zu sich genommen haben.

Es wurden in dieser Gruppe 61,5% (16/26) der Patienten provoziert. Davon waren 4 Provokationen positiv. Patienten 9 (Weizen und Sellerie), 11 (Mandel, Sesam, Kokos, Sellerie), 13 (Apfel) und 21 (Weizen und Sellerie) hatten positive Provokationsergebnisse. Diese Ergebnisse waren jedoch in Zusammenschau der Befunde (vor allem der Anamnese) nicht wegweisend bezüglich des Auslösers der stattgehabten Reaktion, sodass der Auslöser trotz positiver Provokation als unbekannt eingestuft wurde, wobei hier auch versteckt vorkommende Allergene relevant sein könnten.

In der Darstellung der IgE-Profile fällt auf, dass die Patienten mit negativem spezifischem IgE im ImmunoCAP und/oder ImmunoCAP ISAC meist auch geringere Gesamt-IgE Werte aufwiesen. Zudem war in dieser Gruppe der Anteil negativer Testergebnisse in beiden Untersuchungsverfahren besonders hoch (11 Patienten = 42,3%)

Pat.- Nr. /Alter Ges.- IgE kU/l	ImmunoCAP						ImmunoCAP ISAC		
	Weizen		Tierische Produkte		Pflanzliche Produkte		Insektengifte		
8 /50 199	Weizenmehl	1,04	negativ		Haselnuss	1,03	Wespe Ves v 5 Biene	2,57 5,07 1,18	Kiwi, GP, CCD, SP, Beifuß, Haustiere,
10 /45 405	Ω-5-Gliadin Weizenmehl	8,86 0,59	Garnele	1,1	negativ		Biene	0,5	Weizen, SP
9 /62 247	Weizenmehl	1,82	Kasein	0,4 1	Haselnuss Apfel	22,4 6,65	Ves v 5	0,7	GP, PR-10
11 /65 132	negativ		negativ		Haselnuss Gly m 4 Api g 1.01 Sellerie	14,1 4,73 3,28 1,0	negativ		PR-10, Artemisia, Haustiere, Beifuß
15 /66 360	Ω-5-Gliadin	0,63	negativ		Kiwi	0,77	Wespe Ves v 5	1,23 1,11	Milben
20 /20 67,5	negativ		negativ		negativ		Wespe	0,97	negativ
26 /47 89,7	Weizenmehl	1,18	Garnele	0,6	Sellerie Haselnuss Api g 1.01 Gly m 4 Erdnuss	10,8 9,65 7,37 2,4 2,11	Wespe Biene	1,83 0,79	GP, PR-10, OP, Beifuß, CCD, Sesam Haustiere, Milben,
33 /39 38,9	negativ		negativ		Haselnuss Apfel Api g 1.01	14,6 4,58 2,11	negativ		PR-10

Pat.- Nr. /Alter Ges.- IgE kU/l	ImmunoCAP						ImmunoCAP ISAC		
	Weizen		Tierische Produkte		Pflanzliche Produkte			Insektengifte	
8 /50 199	Weizenmehl	1,04	negativ		Haselnuss	1,03	Wespe Ves v 5 Biene	2,57 5,07 1,18	Kiwi, GP, CCD, SP Beifuß, Haustiere,
42 /39 49,7	negativ		Garnele	0,48	negativ		negativ		negativ
44 /43 282	Weizenmehl	0,91	negativ		Haselnuss Sellerie Sojabohne Pru p 3	10,3 0,73 0,57 4,41	negativ		PR-10, LTP, GP, Haustiere, Beifuß
46 /49 5000	Ω-5-Gliadin Weizenmehl	100 100	Garnele Milch- eiweiß Hühner- eiweiß Kasein Gal d 1	7,86 100 79 100 1,28	Haselnuss Api g 1 Gly m 4 Gly m 5 Gly m 6 Pru p 3	16,9 0,52 7,12 12,9 0,95 9,96	Wespe Ves v 5 Biene Api m 1	2,33 0,91 4,43 0,39	Tropo- myosine, Soja, Sesam, Weizen, Latex, Haustiere, Kasein, Ei, Kiwi, Erdnuss, Cashew, Pollen- allergene
21 /32 17,9	negativ		negativ		negativ		negativ		Beifuß
30 /50 105	negativ		negativ		negativ		negativ		PR-10, GP
13 /31 139	negativ		negativ		negativ		negativ		Beifuß
41 /50 < 2	negativ		negativ		negativ		negativ		negativ
43 /41 49,8	negativ		negativ		negativ		negativ		negativ

Tabelle 28: IgE-Profile von Patienten mit unbekanntem Auslöser der Anaphylaxie.

GP Graspollen, SP Schimmelpilze, OP Olivenpollen, CCD Cross-reactive Carbohydrate Determinant

4.6 Gegenüberstellung Gesamt-IgE und Ergebnisse des ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC

In den Patientengruppen mit Auslöser Weizen und unbekanntem Auslöser war auffällig, dass sich bei Patienten mit niedrigem Gesamt-IgE häufig keine IgE-Reaktivität im ImmunoCAP bzw. im ISAC zeigte. Auf Grund dessen werden hier nun die Gesamt-IgE-Werte der einzelnen Gruppen (PR-10 positiv, Auslöser als Weizen und Auslöser unbekannt) mit den Ergebnissen der beiden Testverfahren gegenübergestellt.

Die höchsten Gesamt-IgE-Werte mit einem Mittelwert von 465,1 kU/l zeigten sich in der Gruppe der PR-10 positiven Patienten. Im ImmunoCAP war hier bei allen Patienten und im ISAC bei 18 Patienten eine Sensibilisierung identifizierbar, jedoch wurde die ISAC Analyse bei den übrigen 11 Patienten nicht durchgeführt. Innerhalb der Patientengruppe mit idiopathischer Anaphylaxie betrug der Mittelwert des Gesamt-IgEs 318,33 kU/l. Es zeigte sich bei 14 Patienten eine Reaktivität im ImmunoCAP und bei 13 Patienten im ISAC (4 Patienten negativ, bei 9 Patienten erfolgte keine Analyse). In der Gruppe der Patienten mit Weizen als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion war das Gesamt-IgE mit 207,77 kU/l am niedrigsten und die Reaktivität im ImmunoCAP sowie auch im ISAC lag bei jeweils 21 bzw. 15 Patienten (3 Patienten negativ, bei 8 Patienten erfolgte keine Analyse). Dies verdeutlicht Tabelle 29.

Patientengruppe	Gesamt-IgE Mittelwert in kU/l [Min./Max.]	ImmunoCAP positiv	ImmunoCAP ISAC	
			positiv	negativ
PR-positive Patienten (n=29)	465,1 [27,1 / 5000]	n=29	n=18 bei n=11 Patienten keine Analyse	n=0
Weizengruppe (n=26)	207,77 [16,60 / 1040]	n=21	n=15 bei n=8 Patienten keine Analyse	n=3
Unbekannter Auslöser (n=26)	318,33 [1 / 5000]	n=14	n=13 bei n=9 Patienten keine Analyse	n=4

Tabelle 29: Gegenüberstellung des Gesamt-IgEs und des Ergebnisses der beiden Testverfahren
Mehrfachnennungen sind möglich.

4.7 Vergleich der Symptomprofile zwischen den Gruppen

Um zu überprüfen, ob der Schweregrad in den verschiedenen Patientengruppen (PR-10 positiv, Weizen als Auslöser, Auslöser unbekannt) variiert, wurde dieser je Gruppe gegenübergestellt.

Gemäß der Literatur haben Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber PR-10 Molekülen häufig orale Allergiesymptome und seltener schwere anaphylaktische Reaktionen (39). Daher war es interessant die Schwere der Reaktionen der Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber PR-10 Molekülen genauer zu betrachten.

Es zeigt sich, dass bis zu 80% der PR-10 positiven Patienten anaphylaktische Reaktionen mit Beteiligung des Herz-Kreislauf- und Atemsystems hatten. Reaktionen mit isolierter Beteiligung der Atmung traten hier sehr selten auf.

Jeweils 46% der Patienten mit einer Anaphylaxie auf Weizen und unbekanntem Auslöser der Anaphylaxie hatten eine Reaktion mit Herz-Kreislauf-Symptomen und Beeinträchtigung der Atmung. Ebenso viele Patienten mit Auslöser Weizen reagierten ausschließlich mit Herz-Kreislauf-Symptomen und 7,7% (2/26) der Patienten hatten Symptome die Atmung betreffend.

Bei 31% (8/26) der Patienten mit unbekanntem Auslöser trat eine Reaktion mit Beteiligung des Kreislaufsystems auf und bei 23% (6/26) der Patienten mit Beteiligung des Atmensystems.

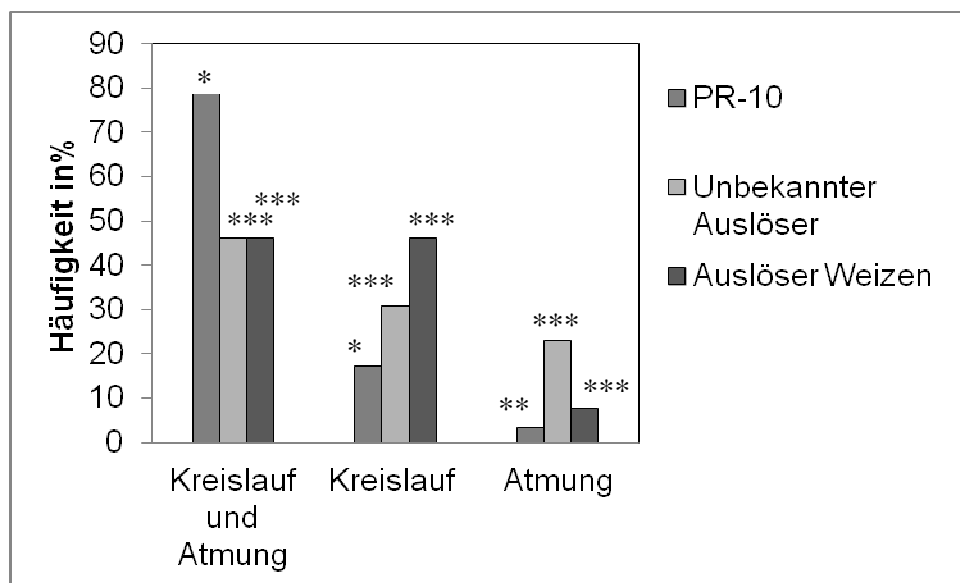


Abbildung 7: Symptomprofil der Patienten mit Weizen als Auslöser (n=26), mit unbekanntem Auslöser (n=26), bei PR-10 positiven Patienten (n=29).

* signifikant mit $p \leq 0,01$; ** signifikant mit $p \leq 0,05$; *** nicht signifikant
Mehrfachnennungen sind möglich.

4.8 Vergleich der Grunderkrankungen zwischen den Gruppen

Bestimmte Komorbiditäten können Risikoerkrankungen für die Entwicklung einer Nahrungsmittel-assoziierten Anaphylaxie darstellen. Deshalb wurden die Häufigkeiten spezifischer Grunderkrankungen der einzelnen Gruppen miteinander verglichen.

Insgesamt hatten 77,4% (65/84) der Patienten eine Grunderkrankung. Dabei waren allergische Grunderkrankungen in allen Gruppen am häufigsten. In der Gruppe der Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber ein PR-10 Molekül hatten 83% (24/29) eine allergische Grunderkrankung. Hingegen hatten 69% (18/26) der Patienten mit unbekanntem Auslöser und nur circa ein Drittel der Patientengruppe mit Verdacht auf

Weizenallergie eine allergische Grunderkrankung. Am häufigsten unter den allergischen Grunderkrankungen war die Rhinokonjunktivitis allergica.

79 % (23/29) der Patienten, die gegenüber einem PR-10 Molekül sensibilisiert waren, mehr als 60% der Patienten mit unbekanntem Auslöser und 31 % (8/26) der Patienten mit Weizenanaphylaxie hatten eine Rhinokonjunktivitis allergica als Grunderkrankung. Ein allergisches Asthma trat in allen Gruppen vergleichbar häufig als Komorbidität auf und stellte in den Gruppen der PR-10 positiven Patienten und bei den Patienten mit Verdacht auf Weizenallergie die zweithäufigste Grunderkrankung dar. In der Gruppe der Patienten mit unbekanntem Auslöser der Anaphylaxie ist die zweithäufigste Grunderkrankung jedoch die Schilddrüsenerkrankung mit 38,5% (10/26). Von den PR-10 positiven Patienten hatten 14% (4/29) und von den Patienten mit Weizenallergie 11,5% (3/26) eine Schilddrüsenerkrankung.

In allen Patientengruppen hatten jeweils 20% der Patienten bzw. weniger eine Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Seltenere Grunderkrankungen stellten die atopische Dermatitis sowie die Urtikaria dar. Jeweils 3 Patienten mit Verdacht auf Weizenallergie litten an den beiden genannten Erkrankungen. Eine atopische Dermatitis hatte ein Patient aus der Gruppe mit unbekanntem Auslöser sowie zwei Patienten aus der PR-10 positiven Gruppe. Aus den beiden letztgenannten Patientengruppen litt niemand an einer Urtikaria.

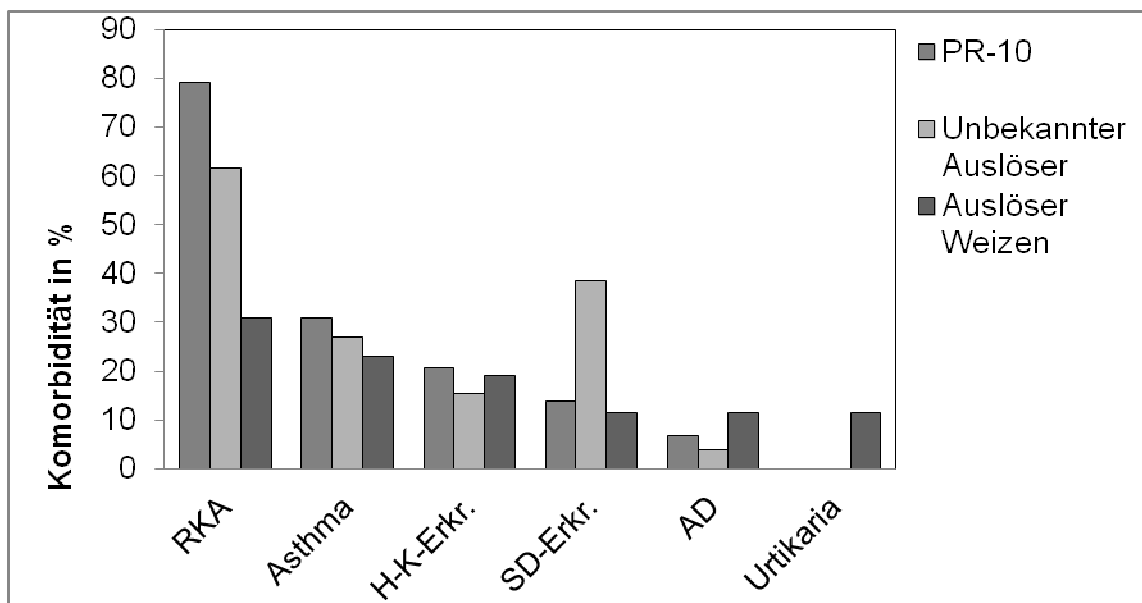


Abbildung 8: Komorbiditäten bei PR-10 positiven Patienten (n=29), Patienten mit Weizen als Auslöser (n=26) und Patienten mit unbekanntem Auslöser (n=26).

RKA Rhinokonjunktivitis allergica, H-K-Erkr. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, AD Atopische Dermatitis, SD-Erkr. Schilddrüsenerkrankungen. Mehrfachnennungen sind möglich.

4.9 Vergleich zum Vorkommen von Kofaktoren zwischen den Gruppen

Kofaktoren können ein entscheidender Faktor bei der Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion sein. Umso wichtiger ist es, diese auch zu identifizieren. Im Folgenden wurden die Häufigkeiten der Kofaktoren in den einzelnen Gruppen miteinander verglichen.

In der Gruppe der Patienten mit Weizen als Auslöser wurde bei 88% (23/26) der Patienten körperliche Belastung als Augmentationsfaktor angegeben. Wie oben bereits erwähnt, handelte es sich bei vielen Patienten um eine anstrengungsinduzierte Weizenanaphylaxie. Auch die Kofaktoren psychische Belastung mit 31% (8/26), Alkoholaufnahme vor der Reaktion mit 27% (7/26) und ein akuter Infekt zum Reaktionszeitpunkt mit 11,5% (3/26) lagen häufiger bei Patienten vor, die eine anaphylaktische Reaktion auf Weizen hatten.

Die Einnahme von Medikamenten war unter den Patienten mit unbekanntem Auslöser mit 54% (14/26) am häufigsten. Dabei wurden mit 23% (6/26) L-Thyroxin, mit 15% (4/26) ASS und mit 11,5% (3/26) β -Blocker am häufigsten eingenommen. Die Einnahme von L-Thyroxin war mit der Häufigkeit des Auftretens von Schilddrüsenerkrankungen in dieser Patientengruppe assoziiert.

Bei den Patienten mit Weizenallergie hatten 42% (11/26) vor der anaphylaktischen Reaktion Medikamente eingenommen. Darunter waren ACE-Hemmer mit 15,4% (4/26), β -Blocker mit 11,5% (3/26) sowie ASS mit 7,7% (2/26) am häufigsten vertreten. Bei den PR-10 positiven Patienten war die Medikamenteneinnahme in 30% (9/29) wahrscheinlich Kofaktor der Reaktion.

Jeweils 19% (5/26) der Patienten mit unbekanntem Auslöser gaben zum Zeitpunkt der Reaktion an psychisch belastet gewesen zu sein bzw. vor der Reaktion Alkohol zu sich genommen zu haben.

Eine akute Infektion zum Reaktionszeitpunkt lag bei jeweils einem Patienten aus der PR-10 positiven Gruppe und der Gruppe mit unbekanntem Auslöser vor.

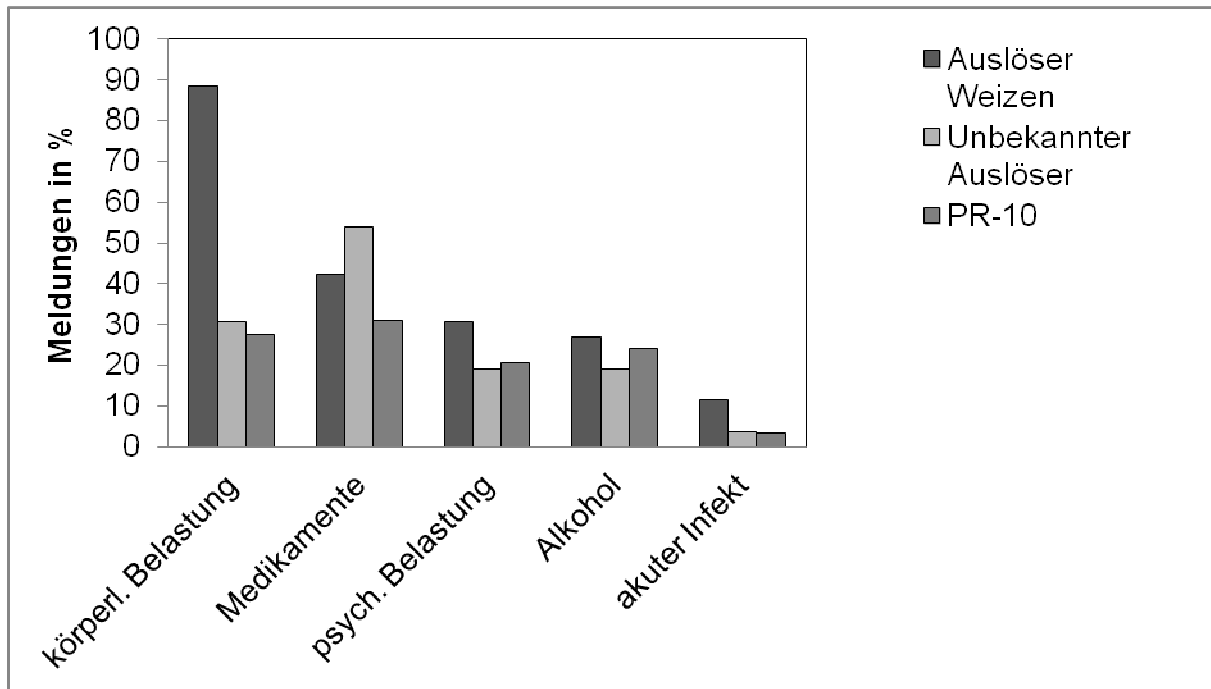


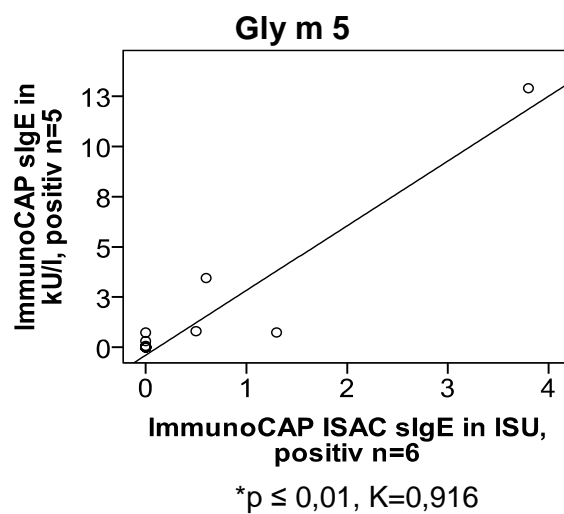
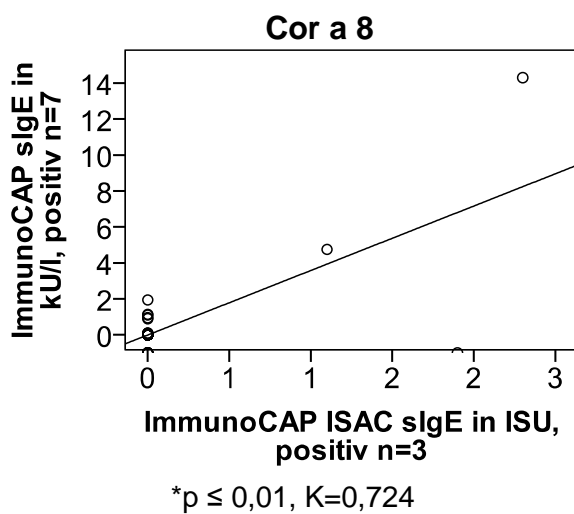
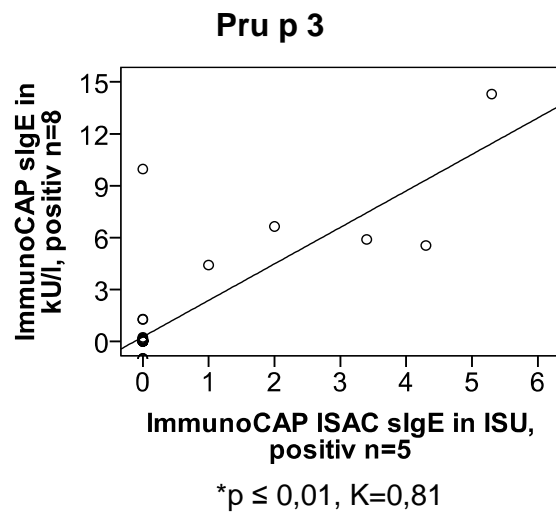
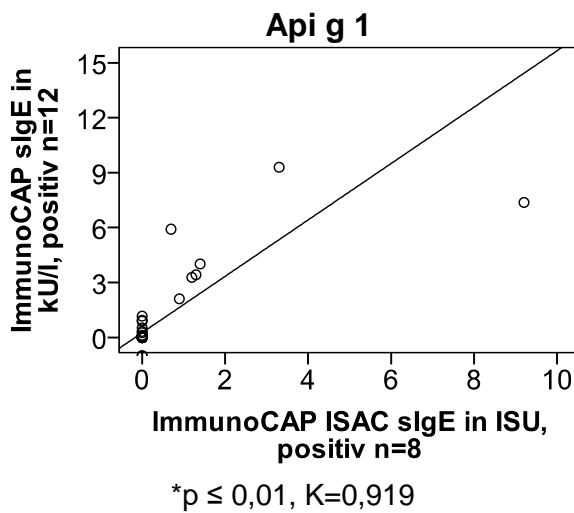
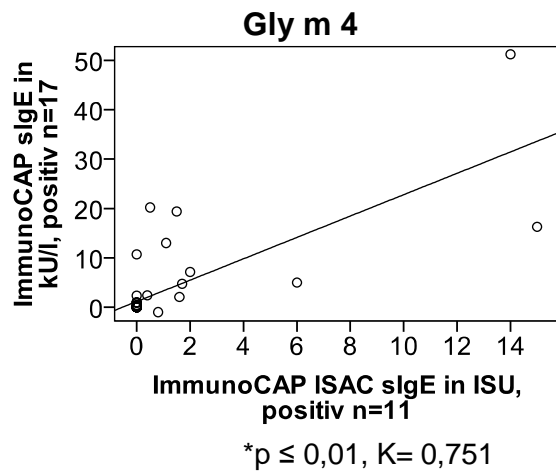
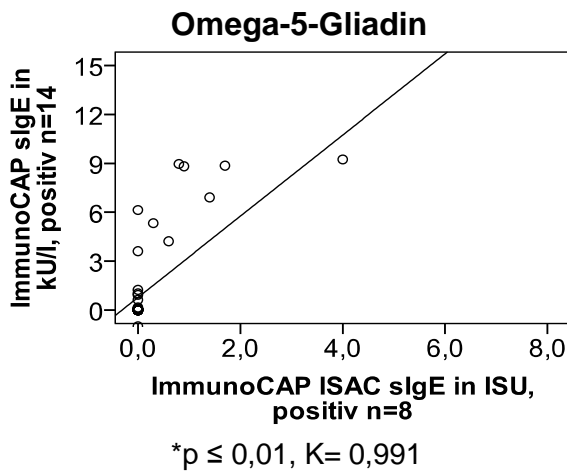
Abbildung 9: Vermutete Kofaktoren bei Patienten mit Weizen Anaphylaxie (n=26), Patienten mit unbekanntem Auslöser (n=29) und bei PR-10 positiven Patienten (n=29). Mehrfachnennungen sind möglich.

4.10 Korrelation von spezifischem IgE (ImmunoCAP versus ImmunoCAP ISAC)

Die Korrelationen sollen einen Vergleich bezüglich der Sensitivität beider Testverfahren geben. Hier wurden ausschließlich die Patienten betrachtet, bei denen beide sIgE-Analysen durchgeführt wurden (n=54). Es konnten nicht für alle rekombinanten Allergene Korrelationen durchgeführt werden, da zum Teil nur 1 bis 2 Patienten gegenüber einem Allergen sensibilisiert waren. Zum Beispiel war jeweils nur 1 Patient gegenüber Gal d 1 und Pen a 1 im ImmunoCAP ISAC sensibilisiert, während im ImmunoCAP 5 bzw. 4 Patienten positive Sensibilisierungen zeigten. Hingegen war es bei Api m 1, dem Allergen der Biene, umgekehrt, hier waren 6 Patienten im ISAC, jedoch nur 2 Patienten im ImmunoCAP positiv. Bei den Allergenen Ara h 2 und Gly m 6 ergab sich jeweils sogar eine negative Korrelation, da zu wenige Patienten sensibilisiert waren (bei Ara h 2 nur zwei bzw. drei Patienten) und in die Korrelation einfließen konnten.

Die vorläufigen Korrelationen (aufgrund geringer Fallzahlen) zwischen ImmunoCAP ISAC und ImmunoCAP liegen für Omega-5-Gliadin, Api g 1 sowie Gly m 5 über 0,9. Die Korrelation für Gly m 4 beträgt 0,751, für Pru p 3 0,81 und für Cor a 8 0,724. Alle hier

dargestellten Korrelationen sind mit $p \leq 0,01$ signifikant. In den Abbildungen 11-16 sind die Korrelationen dargestellt.



Abbildungen 10-15: Korrelationen zwischen ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC
 P – Signifikanz, K – Korrelationskoeffizient nach Pearson

5. Diskussion

Ziele dieser Arbeit waren mit Hilfe spezifischer IgE-Profile von Patienten mit einer schweren Nahrungsmittel-assoziierten Anaphylaxie Erkenntnisse zu möglichen Auslösern und Risikofaktoren der Nahrungsmittelanaphylaxie zu bestimmen.

5.1 Patientenkollektiv

Betrachtet man zunächst demografische Parameter der untersuchten Kohorte, so ergibt sich, dass 74 % (n=62) der Patienten weiblich waren. Dieses Verhältnis entspricht der in der Literatur beschriebenen vorwiegenden Tendenz für die Häufigkeit der Anaphylaxie von einem Verhältnis 40:60 männlich:weiblich für erwachsene Personen (52). Webb et al. beschrieben 593 Personen mit anaphylaktischen Episoden. Auch dort wurde beobachtet, dass bei weiblichen Personen anaphylaktische Reaktionen häufiger vorkamen (52). Vergleichbare Ergebnisse wurden von weiteren Fragebogen-basierten, europäischen Studien aus verschiedenen Ländern berichtet, u.a. aus Deutschland in einer Studie von Zuberbier et al. (53), aus Norwegen von Namork et al. (54) sowie aus Finnland von Makinen-Kiljunen et al. (54) und aus Frankreich von Kanny et al. (56). Eine Studie aus den Niederlanden kam zu dem Ergebnis, dass mehr Frauen als Männer über ihre Reaktion berichteten, aber die Rate der bestätigten schweren anaphylaktischen Reaktionen zwischen den Geschlechtern vergleichbar war (57). Auch Bock et al. berichteten in ihrer Studie über eine Gleichverteilung der Geschlechter bei nahrungsmittelassoziierter Anaphylaxie, die Altersverteilung in der Patientengruppe lag hier zwischen 2 und 33 Jahren (11). Hingegen berichtete eine Studie aus HongKong von geringgradig höheren Raten des männlichen Geschlechts, die Altersverteilung in dieser Studie lag zwischen 19 – 43 Jahren (44). Im Gegensatz zu dem oben genannten Verhältnis 40:60 männlich:weiblich bei nahrungsmittelassoziierter Anaphylaxie bei Erwachsenen ist die Geschlechterverteilung bei jüngeren Patienten genau umgekehrt. Hier beträgt das Verhältnis Jungen:Mädchen 60:40. Diese altersabhängigen Unterschiede der Geschlechterverteilung bei nahrungsmittelabhängigen Allergien sind vergleichbar mit denen bei anderen atopischen Erkrankungen und deuten darauf hin, dass die Pubertät allgemein bzw. Sexualhormone speziell Einflussfaktoren für die Ausprägung einer allergischen Erkrankung darstellen (58).

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit ist, dass kein alters- und geschlechtsadaptiertes Vergleichskollektiv von Patienten verfügbar war. Hier wären beispielsweise Patienten geeignet gewesen, die ausschließlich Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmitteln und / oder Pollen aufweisen, aber keine klinischen Symptome einer Pollen- und / oder Nahrungsmittelallergie entwickeln.

5.2 Auslöser der Nahrungsmittelanaphylaxie

Der am häufigsten identifizierte Auslöser der hier untersuchten Patienten mit einer Nahrungsmittelanaphylaxie war Weizenmehl. Daten aus dem Anaphylaxie-Register im gesamten deutschsprachigen Raum kommen zu einem vergleichbaren Ergebnis (59). Andere Studien aus Großbritannien, Frankreich und den USA haben Erdnüsse und Baumnüsse als häufigsten Auslöser einer Nahrungsmittelanaphylaxie bei Erwachsenen identifiziert (60-62). Hier könnten regionale Unterschiede bezüglich der Essgewohnheiten eine Rolle spielen. In einer Studie aus der Schweiz wurde Sellerie als Hauptvertreter der nahrungsmittelassozierten Anaphylaxie identifiziert. Sellerie wird dort häufig in roher Form konsumiert (63). In unseren Analysen ist Sellerie der zweithäufigste Auslöser der Nahrungsmittelanaphylaxie, jedoch innerhalb der Gruppe des Gemüses ist Sellerie der häufigste Auslöser.

Nahrungsmittel tierischen Ursprungs waren nur selten Auslöser schwerer allergischer Reaktionen in diesem Kollektiv, darunter jeweils einmal Krustentiere, Tintenfisch, Thunfisch und Fisch (nicht näher spezifiziert). Gerade die Krusten- und Schalentiere sind hier im Vergleich zu Studien aus anderen europäischen Ländern unterrepräsentiert. Dort wurde das Hauptallergen Tropomyosin als Auslöser von schweren allergischen Reaktionen bzw. Anaphylaxien häufiger identifiziert (59, 64, 65). In unseren Analysen lag die Sensibilisierungsrate gegenüber Pen a 1 bei 8,3%, jedoch gegenüber Garnelen-Extrakt bei 27,4%, wenn der ImmunoCAP als Referenzbestimmung zugrunde gelegt wird. Auch hier sind wahrscheinlich die Essgewohnheiten die primäre Ursache für die unterschiedlichen Sensibilisierungsraten.

Ein seltener Auslöser einer Anaphylaxie ist der Tintenfisch aus der Gruppe der Weichtiere. Tropomyosin wird hier als vorrangig allergieauslösendes Protein angesehen. Es besitzt eine hohe Kreuzreaktivität innerhalb der Gruppe der Weichtiere (66). Studien oder Fallberichte sind hierzu in der Literatur kaum zu finden. Die Möglichkeit einer Kreuzreaktivität zwischen Hausstaubmilben (Der p 10) und

Weichtieren, aber ebenso Krusten- und Schalentieren muss noch weiter untersucht werden (66).

Sensibilisierungen gegenüber den klassischen Allergenen wie Kuhmilch und Hühnerei konnten in unseren Analysen selten identifiziert werden. Sensibilisierungen gegenüber Einzelallergenen aus dieser Gruppe finden sich im ImmunoCAP ISAC kaum und auch im ImmunoCAP nur sehr selten. Diese Befunde entsprechen der Literatur, da diese Nahrungsmittelallergengruppen typische Allergene im Kindesalter sind, die mit dem Alter zunehmend an Bedeutung auf Grund von Toleranzentwicklung verlieren (67).

Die PR-10-Proteine als relevanter Auslöser einer Nahrungsmittelanaphylaxie werden weiter unten im Abschnitt „PR-10 positive Patientengruppe“ diskutiert.

Zusatzstoffe haben bei zwei Patienten eine schwere Reaktion ausgelöst. In einem Fall konnten die Zusatzstoffe als Farbstoffe spezifiziert werden. Es ist jedoch immer noch umstritten, ob Zusatzstoffe allein Auslöser einer Anaphylaxie sein können oder ob sie lediglich als Kofaktor fungieren. Dennoch gibt es Fallberichte, in denen Zusatzstoffe als Auslöser einer Anaphylaxie identifiziert worden sind (68). Bei der Patientin aus unserer Analyse konnte die anaphylaktische Reaktion aufgrund einer positiven Provokation sicher auf Farbstoffe als alleinigen Auslöser zurückgeführt werden. In der Provokation hatte die Patientin nach der Aufnahme von Farbstoffen eine objektivierbare Reaktion mit gastrointestinalen und Herz-Kreislauf-Symptomen. Sowohl die ImmunoCAP, als auch die ImmunoCAP ISAC Analysen waren bei dieser Patientin komplett negativ. Ob hier nun eine IgE-abhängige oder eine IgE-unabhängige Reaktion vorliegt, könnte mittels weiterer Untersuchungen wie z.B. zellulärer Verfahren wie dem Basophilenaktivierungstest oder der Messung der Leukotrienfreisetzung mittels ELISA untersucht werden.

5.3 Kofaktoren

Kofaktoren können für die Auslösung einer schweren anaphylaktischen Reaktion bedeutsam sein. Erst in Kombination mit dem Allergen kommt es zu einer allergischen Reaktion. Körperliche Belastung wurde als häufigster Kofaktor einer Anaphylaxie in unserer Untersuchung vermutet bzw. bestätigt (39%) und ist auch gemäß der Literatur häufig vorkommend (69). Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung geht hervor, dass

bei über 20% der Patienten eine anstrengungsinduzierte Weizenanaphylaxie auftrat. Das könnte erklären, warum gerade dieser Kofaktor hier am häufigsten gefunden wurde. Aber auch in Kombination mit anderen Nahrungsmittelallergenen wie Garnelen und Fisch kann körperliche Belastung eine Anaphylaxie auslösen (70). Der exakte Mechanismus wie körperliche Anstrengung eine Anaphylaxie auslösen bzw. verstärken kann, ist bis heute noch nicht genau bekannt. Scheffer et al. zeigten, dass bei Patienten mit einer anstrengungsinduzierten Anaphylaxie nach Anstrengung eine erhöhte Degranulation von Mastzellen stattfindet (71). Palosuo et al. konnten diese Beobachtung noch weiter differenzieren, indem sie herausfanden, dass körperliche Anstrengung die Aktivierung einer Gewebstransglutaminase im Darm auslöst. Mit Hilfe dieser Transglutaminase wird ein hochmolekularer Komplex aus Omega-5-Gliadin gebildet, der IgE mit höchster Intensität bindet und somit zu einer verstärkten Mastzellaktivierung führt (70). Zudem zeigte sich in einer weiteren Studie, dass es während der körperlichen Anstrengung durch eine verstärkte Absorptionsrate der Allergene im Gastrointestinaltrakt zu erhöhten Konzentrationen von Serumgliadin bei Patienten mit anstrengungsinduzierter Weizenanaphylaxie kommt (72).

Auch die Auswirkung von Acetylsaliylsäure (ASS) auf die Allergenaufnahme wurde untersucht. ASS führt ebenso wie körperliche Anstrengung zu einer erhöhten Gliadin-Resorption (72). ASS als Triggerfaktor bei einer allergischen Reaktion wurde auch bei Patienten gezeigt, die keine Hypersensitivität gegenüber ASS oder anderen NSAR aufweisen (73).

ASS stellte mit 10,7% den am häufigsten als Kofaktor genannten Stoff unter den Medikamenten dar. Es gibt bereits mehrere Fallberichte, wo ASS zu einer Verstärkung oder Auslösung einer Anaphylaxie führte (74). Interessant ist zum Beispiel ein Fallbericht über einen Patienten, der eine niedrig dosierte Therapie (81 mg/Tag) mit ASS erhielt. Dieser hatte anschließend wiederholt anaphylaktische Ereignisse nach körperlicher Anstrengung und dem Konsum von Weizen (75). Zuvor hatte dieser Patient keinerlei Beschwerden bezüglich allergischer Reaktionen entwickelt. Dieses wie auch andere Fallbeispiele aus der Literatur zeigen, welche Bedeutung Kofaktoren, wie zum Beispiel ASS, bei der Auslösung eines anaphylaktischen Ereignisses haben können. Alkohol ist der am zweithäufigsten genannte Kofaktor und war vermutlich bei 19% der Patienten an der Reaktion beteiligt. Eine Studie aus Frankreich zeigte, dass Alkohol und NSAR signifikant häufiger als Kofaktoren bei anaphylaktischen Schockreaktionen vorkommen, als bei eher milder verlaufenden Nahrungsmittelallergien (56). Zugrunde

liegt wahrscheinlich unter anderem eine verstärkte intestinale Resorption der Nahrungsmittelallergene durch diese Kofaktoren (72, 74).

Das Zusammenwirken mehrerer Kofaktoren gleichzeitig bei einer Reaktion ist ebenso möglich und wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (74, 76). Hier waren unter anderem ASS mit körperlicher Anstrengung und einem Nahrungsmittelallergen für die Auslösung der Reaktion verantwortlich. In der Gruppe der Patienten mit Weizenmehl als Auslöser der schweren allergischen Reaktion fanden sich im hier untersuchten Kollektiv tendenziell häufiger mehrere Kofaktoren gleichzeitig, die vermutlich zur Auslösung der Anaphylaxie beigetragen haben, als in den beiden anderen Gruppen (PR-10 und unklarer Auslöser).

5.4 Symptome

Die Haut und Schleimhaut sind das am häufigsten beteiligte Organsystem bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Dementsprechend zeigten bis zu 93% der Patienten unseres Kollektivs Symptome an der Haut. Studien aus Frankreich und Australien bestätigen diese Prozentzahl, hier hatten 83% bzw. 94% der Patienten eine Beteiligung der Haut und Schleimhaut in Form von Angioödemem und Urtikaria (55, 56). Andererseits können fehlende kutane Symptome durch die rasche Ausbildung eines Larynxödems oder das Auftreten eines Herz-Kreislauf-Stillstandes einen Risikofaktor für eine tödlich ausgehende Anaphylaxie darstellen (18). Die Patienten in dieser Analyse ohne Manifestation von Hautsymptomen hatten primär eine Beeinträchtigung des Herz-Kreislauf-Systems in Form von Blutdruckabfall mit Schwindel und Tachykardie. Zwei Patienten wurden bewusstlos. Jedoch erlitt keiner der Patienten einen Herz-Kreislauf-Stillstand. Auf Grund einer schnellen Behandlung könnte das Auftreten eines Herz-Kreislauf-Stillstandes verhindert worden sein.

Nur 49% der Patienten mit einer Nahrungsmittelanaphylaxie hatten Symptome, die den Gastrointestinaltrakt im Rahmen des allergischen Akutgeschehens betrafen. Diese Zahl ist vergleichsweise niedrig, wenn man bedenkt, dass es sich um nahrungsmittelassoziierte Anaphylaxien handelte. Man würde eine höhere Prävalenz erwarten, da der Gastrointestinaltrakt das primäre Kontaktorgan nach der Allergenexposition darstellt. Im europäischen Anaphylaxieregister zeigten Kinder und Jugendliche auch nur in 43% der Fälle eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes,

obwohl in dieser Gruppe Nahrungsmittel die Hauptauslöser waren (77). Bereits Sampson und McCaskill berichteten Mitte der 80-er Jahre in ihrer Studie über eine gastrointestinale Beteiligung von 52% bei Patienten mit Nahrungsmittelallergien (78). Die Gründe dafür sind zum Teil noch unklar. Es gibt erste Hinweise darauf, dass funktionelle Unterschiede zwischen den Mastzellen des Gastrointestinaltraktes und den Mastzellen des restlichen Körpers bestehen. Eine Arbeit mit einem experimentellen Mausmodell konnte zeigen, dass transgene Mäuse, die eine erhöhte Mastzellendichte im Gastrointestinaltrakt aufweisen und eine normale Mastzellendichte im übrigen Körper, sowohl intestinal, als auch extraintestinal stärker ausgeprägte Symptome der Anaphylaxie entwickelten als Mäuse mit normaler Mastzellendichte im Gastrointestinaltrakt (79).

Die Pollensensibilisierung ist aufgrund der Kreuzreaktivität zu zahlreichen Nahrungsmitteln ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Nahrungsmittel-assoziierten Allergie. Auch die Atopie ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer nahrungsmittelabhängigen Anaphylaxie (64, 80), hier vor allem für das Auftreten respiratorischer Symptome (3). Eine erhöhte Aktivierungs- und Degranulationsbereitschaft der Mastzellen und der Basophilen bei Atopikern im Vergleich zu Nicht-Atopikern wird hier ursächlich vermutet (81). 54,8% der Patienten des untersuchten Kollektivs hatten eine Rhinokonjunktivitis, 25% Asthma und 6% eine atopische Dermatitis. Diese Häufigkeiten liegen höher als in der Allgemeinbevölkerung, in der die Prävalenz der Rhinokonjunktivitis auf 25%, des allergischen Asthmas auf 10% und der atopischen Dermatitis auf 2-3% geschätzt wird (82). Die vorliegenden Daten bestätigen, dass Patienten mit atopischen Erkrankungen häufiger schwere Reaktionen mit Kreislauf- und Atembeteiligung haben, als Patienten ohne eine atopische Grunderkrankung. Ist nur eines der beiden Organsysteme betroffen, hatten mehr Patienten eine Kreislaufbeteiligung. Patienten mit einem allergischen Asthma als Grunderkrankung hatten in unserer Untersuchung ebenso mehr Reaktionen mit Kreislauf- als mit Atembeteiligung. Demnach kann das Vorhandensein einer atopischen Erkrankung bei Patienten mit Nahrungsmittel-assoziiierter Anaphylaxie als ein Risikofaktor für eine schwerer verlaufende Reaktion vermutet werden. Betrachtet man die Symptomprofile der einzelnen Gruppen untereinander (PR-10 positiv, Weizen als Auslöser, unbekannter Auslöser) hatten 80% der PR-10 positiven Patienten Reaktionen mit Kreislauf- und Atembeteiligung, im Gegensatz dazu waren es

jeweils 46% der Patienten in den anderen beiden Gruppen. Somit ist die Sensibilisierung gegenüber PR-10 Molekülen bei Patienten mit Nahrungsmittel-assoziiertes Allergie wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko eine schwere anaphylaktische Reaktion mit Herz-Kreislauf- und Atembeteiligung zu erleiden assoziiert. Diese Beobachtungen stimmen mit den oben beschriebenen Daten überein: Patienten mit einer atopischen Erkrankung erleiden häufiger schwere, anaphylaktische Reaktionen als Patienten ohne atopische Erkrankung. In der PR-10 Gruppe hatten 83% der Patienten eine allergische Grunderkrankung und entspricht somit den Birkenpollen-Allergikern, die gegenüber Bet v 1 sensibilisiert waren.

Die Resultate einer Studie aus Großbritannien sind mit den Ergebnissen unserer Analysen vergleichbar. In dieser Studie hatten Kinder und Jugendliche mit einer nahrungsmittelassoziierten Anaphylaxie schwere anaphylaktische Reaktionen, wenn sie gleichzeitig eine schwere atopische Erkrankung aufwiesen (83).

Die Patientengruppe der Weizenallergiker zeigte vorwiegend Reaktionen mit Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems (92%). Davon hatte die Hälfte der Patienten eine gleichzeitige Beeinträchtigung der Atmung. Das entspricht dem Symptomprofil für Weizenallergiker, die im deutschsprachigen Bereich über das Anaphylaxie-Register gemeldet wurden (84).

5.5 Provokationstestungen

Bei 47 Patienten wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte Provokation durchgeführt, da dies der Goldstandard in der Diagnostik der nahrungsmittelabhängigen Anaphylaxie zur Sicherung der Diagnose ist (21). Der Großteil der Patienten, bei denen keine Provokation erfolgte, wünschte diese nicht. Ein Grund dafür war auch die Angst vor der möglichen Reaktion.

62,5% der Provokationen waren bezüglich des untersuchten Auslösers positiv. In einer Studie von Niggemann et al. mit 107 Kindern mit atopischer Dermatitis waren 81% der Provokationstestungen positiv (85). Hingegen konnten in einer weiteren Studie von Pereira et al. weniger als 40% der positiven Prick-Tests oder erhöhten spezifischen IgE-Werte durch eine positive doppelblinde, placebokontrollierte Provokation bestätigt werden (86). Diese Beispiele zeigen, dass es sehr schwierig sein kann, eine allergische Reaktion zu reproduzieren. Dementsprechend schwanken die Ergebnisse von Häufigkeiten bezüglich positiver doppelblinder, placebokontrollierter Provokationen in

der Literatur. Der Ausgang einer Provokation wird von vielen Faktoren mitbestimmt. Die Daten der vorliegenden Analyse deuten darauf hin, dass Patienten mit einer allergischen Grunderkrankung in der Provokationstestung häufiger positive Resultate zeigen als Nicht-Allergiker.

Bezüglich der Reproduzierbarkeit von anstrengungsinduzierten Nahrungsmittelanaphylaxien zeigen Studienergebnisse, dass die Diagnose nicht immer durch Provokationstestungen gesichert werden kann (87, 88). In einer Provokation kann nicht exakt der Lebensumstand des Patienten während der Reaktion reproduziert werden. Daraus folgt, dass falsch-negative Testergebnisse entstehen können. Im Folgenden werden einige Aspekte erörtert, die möglicherweise Einfluss auf den Ausgang einer Provokation haben können:

- 1) Patienten mit einer Pollensensibilisierung, die auf Grund einer Kreuzreaktivität eine Nahrungsmittel-Allergie entwickeln. Diese Allergene sind instabil und können leicht durch Hitze, Oxidation oder bei der Zubereitung der Mahlzeit für die Provokation zerstört werden (89). Das Resultat wäre ein falsch - negatives Testergebnis.
- 2) Patienten könnten eine gering ausgeprägte Nahrungsmittel-Allergie haben und durch die gleichzeitige Einnahme von ASS oder anderen NSAR schwere Symptome entwickeln (76). Meist wird erst einige Zeit nach der Reaktion ein Spezialist hinzugezogen und der Patient erinnert sich nicht daran, dass zum Beispiel zeitgleich ein Schmerzmittel eingenommen wurde. Die alleinige Provokation mit Nahrungsmitteln würde wahrscheinlich negativ ausfallen, trotz positiver Anamnese, Prick-Test sowie des Nachweises von spezifischem IgE.
- 3) Auch die Matrix mit der Nahrungsmittel während der Provokation maskiert werden, hat einen Einfluss auf die Freisetzung sowie die Absorption von Allergenen. Zum Beispiel spielt der Fettgehalt der Matrix eine wichtige Rolle. So kann bei einer bestehenden Erdnussallergie schon mit kleineren Mengen von Erdnuss-Proteinen eine Reaktion hervorgerufen werden, wenn die Matrix einen niedrigeren Fettgehalt hat (25).
- 4) Andere Kofaktoren sind Infektionen, Hitze oder psychische Belastung. Diese Faktoren können theoretisch zusammenwirken – wie weiter oben bereits erläutert - und die Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion fördern. Sie lassen sich aber allesamt nur teilweise oder gar nicht in einer Provokation reproduzieren.

Berücksichtigt man diese verschiedenen möglichen Einflussfaktoren auf das Provokationsergebnis, ist eine Rate von 62,5% positiver Provokationen wie in dieser Analyse durchaus ein günstiges Ergebnis.

5.6 PR-10 positive Patientengruppe

Bei den Proteinen der PR-10-Familie handelt es sich um instabile und hitzelabile Moleküle, die zumeist Symptome in der Mundhöhle auslösen. Seltener stehen sie im Verdacht schwere allergische Reaktionen wie die Anaphylaxie zu verursachen. 35% der Patienten in dieser Analyse zeigten eine Sensibilisierung gegenüber PR-10 Proteinen. Bis zu 80% dieser Patienten hatten Reaktionen mit Kreislauf- und Atembeteiligung. Bei 38% dieser Patienten könnte ein PR-10 Molekül der Auslöser der anaphylaktischen Reaktion gewesen sein. Dabei war Sellerie der häufigste Auslöser. Weitere häufige Auslöser waren Erdnuss, Haselnuss und Soja. Dies sind diejenigen Bet v 1-Homologen, von denen bekannt ist, dass sie schwere systemische Reaktionen verursachen können. Ballmer-Weber et al. demonstrierten dies in einer Studie mit Sellerie-Allergikern. 10 von 32 Patienten zeigten systemische Reaktionen nach Sellerie-Aufnahme in einer doppelblinden, placebokontrollierten Provokation (90). Ebenso konnte für Soja gezeigt werden, dass ein Bet v 1 assoziiertes PR-10 Protein (Gly m 4) schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen kann (91, 92).

Schimek et al. demonstrierten, dass durch Pepsin innerhalb kürzester Zeit die IgE-Bindung der Bet v 1-Homologen Allergene zerstört wird. Ausgenommen war das Hauptallergen der Haselnuss Cor a 1.04, dies war noch 2 Stunden später intakt (93). Die genannten Bet v 1-Homologen sind insgesamt wahrscheinlich hitzestabiler und weniger chemosensibel, als ihre homologen Verwandten und somit in der Lage schwere allergische Reaktionen hervorzurufen.

Bei zwei PR-10 positiven Patienten dieser Gruppe war Mandel Auslöser der anaphylaktischen Reaktion. Pru du 1 ist ein Allergen der Mandel und ein PR-10 Molekül. Demnach ist es möglich, dass die Reaktion der Patienten durch das PR-10 Molekül Pru du 1 ausgelöst wurde. Dieses Allergen ist jedoch nicht auf dem ImmunoCAP ISAC vorhanden. Somit kann nicht sicher festgestellt werden, ob eine entsprechende Sensibilisierung vorliegt. Mandel enthält darüber hinaus viele weitere Allergene aus den unterschiedlichsten Proteinfamilien unter anderem Profilin und

nsLTP (94). Da Patient 22 gleichzeitig auch gegenüber LTP sensibilisiert ist, wäre eine anaphylaktische Reaktion über Pru du 3 (LTP) möglich. Da bekannt ist, dass LTP schwere allergische Reaktionen verursachen kann, ist dies hier vornehmlich zu vermuten.

Es wurden zwei Patienten (27 und 79) in diesem Kollektiv identifiziert, deren Anaphylaxien höchstwahrscheinlich auf Sensibilisierungen gegenüber LTP beruhen. Als Auslöser wurde jeweils Weizenmehl gesichert. Eine Sensibilisierung gegenüber PR-10 ist bei Weizenallergie nach bisherigen Erkenntnissen nicht relevant. Bei diesen Patienten konnten jedoch Sensibilisierungen gegenüber Art v 3 und Pru p 3 detektiert werden. Art v 3 ist das LTP von Beifuß und Pru p 3 das LTP des Pfirsichs. Die Sensibilisierung gegenüber Pru p 3 kann zu Kreuzreaktionen zum LTP anderer Früchte - und Gemüsesorten führen. Das LTP von Weizen ist Tri a 14. Es wird bisher als Hauptallergen des Bäcker-Asthmas angesehen (95). Eine Studie mit 8 spanischen Patienten zeigte, dass Tri a 14 auch ein Auslöser für Anaphylaxien auf Weizen sein kann (47). Gemeinsame Sensibilisierungen gegenüber Art v 3 und Pru p 3 werden als LTP-Syndrom bezeichnet.

LTP ist besonders in den mediterranen Ländern ein Hauptallergen. In dieser Gesamtgruppe (n=84) waren 11 Patienten gegenüber ein LTP-Protein sensibilisiert. Somit können auch in unserer Region Sensibilisierungen gegenüber LTP vorkommen, die klinisch für den Patienten relevant sein können und in der Diagnostik berücksichtigt werden sollten.

Solche regionalen Verteilungsmuster gibt es auch bei anderen Allergenen wie z.B. den Speicherproteinen. Sie spiegeln die unterschiedlichen Pollenexpositionen und Ernährungsgewohnheiten der jeweiligen Bevölkerung wider. Zum Beispiel sind Erdnuss-Allergiker in den USA häufig gegenüber den Speicherproteinen Ara h 1-3 sensibilisiert, Patienten aus Spanien gegenüber Ara h 9 (LTP) und Patienten aus Schweden gegenüber dem Bet v1-Homolog Ara h 8 (PR-10) (96). So unterscheidet sich das Sensibilisierungsmuster gegenüber den Einzelallergenen von Erdnussallergikern aus den verschiedenen geographischen Regionen. Eine Sensibilisierung gegenüber Speicherproteinen Ara h 1-3 ist oftmals mit einer schweren Reaktion verbunden, da diese Proteine sehr chemo- und hitzestabil sind. Zwei Patienten in dieser Gruppe (18 und 58) sind zusätzlich zu PR-10 gegenüber Speicherproteinen aus Soja und Erdnuss (Gly m 5, Gly m 6, Ara h 1-3) sensibilisiert. Die anaphylaktischen Reaktionen der beiden Patienten könnten demnach durchaus auf Speicherproteine zurückzuführen sein. Die

Sensibilisierungen gegenüber den Speicherproteinen von Soja Gly m 5 und Gly m 6 sind ebenso mit schweren anaphylaktischen Reaktionen assoziiert (97). Wie bereits weiter oben erwähnt, kann auch das Bet v 1-Homolog Gly m 4 diese schweren Reaktionen auslösen (91, 92).

5.7 Patientengruppe mit Weizen als Auslöser der Anaphylaxie

Weizen war in der vorliegenden Untersuchung mit 28% der häufigste Auslöser der Nahrungsmittel-assoziierten Anaphylaxie. Wenn man die spezifischen IgE-Daten in der Weizenallergiegruppe betrachtet, fällt auf, dass Patienten mit niedrigen Gesamt-IgE-Werten häufig negative bzw. niedrige spezifische IgE-Werte für Weizen und/oder Omega-5-Gliadin aufweisen. Die sehr niedrigen positiven sIgE-Werte können wiederum nur mit Hilfe des ImmunoCAPs detektiert werden, da diese Methode eine höhere Sensitivität aufweist. Im ImmunoCAP ISAC wurden geringe Konzentrationen von sIgE gegenüber Omega-5-Gliadin nicht erfasst.

Bei den Patienten mit anstrengungsinduzierter Weizenanaphylaxie hatten 76% (13/17) positive Omega-5-Gliadin-Werte im ImmunoCAP und 47% (8/17) positive spezifische IgE-Werte gegenüber Weizenextrakt. In einer Studie aus Japan wiesen über 50 % der Patienten mit anstrengungsinduzierter Weizenanaphylaxie negative spezifische IgE-Werte für Weizenmehl auf (98). Hingegen wird Omega-5-Gliadin als Marker für eine anstrengungsinduzierte Weizenanaphylaxie angesehen. In dem genannten Artikel waren 82% der Patienten positiv für spezifisches IgE gegenüber Omega-5-Gliadin. Diese Befunde sind mit denen unserer Analysen vergleichbar.

Bei Patienten mit einer vermuteten Weizenallergie sollte sowohl das spezifische IgE Weizenmehl-Extrakt, als auch Omega-5-Gliadin als Marker für die anstrengungsinduzierte Weizenanaphylaxie bestimmt werden. Eine Provokation sollte zur Bestätigung folgen. In unserem Kollektiv war die Provokation bei 8 von 14 Patienten negativ. Entscheidend könnten die oben besprochenen Kofaktoren sein.

5.8 Patientengruppe mit unbekanntem Auslöser

Die idiopathische Anaphylaxie beschreibt Patienten, bei denen der Auslöser unbekannt ist. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Klinisch zeigt die idiopathische Anaphylaxie dieselben Symptome wie eine Allergen-vermittelte Anaphylaxie (99). Der Pathomechanismus ist noch weitestgehend unklar und es werden derzeit verschiedenste Mechanismen diskutiert: Hierzu gehören das Vorhandensein einer okkulten systemischen Mastozytose, eine erhöhte Freisetzungsfähigkeit von Basophilen und Mastzellen, die Freisetzung von Histamin-freisetzenden Faktoren aus Lymphozyten, ebenso wie verschiedene Medikamente wie β -Blocker und ACE-Hemmer (100). Wird eine systemische Mastozytose ausgeschlossen, bleibt der Mechanismus meist weiterhin unklar.

In dieser Gruppe existieren 2 Patienten, bei denen bereits eine Nahrungsmittelanaphylaxie bekannt war. In der Literatur ist umstritten, ob bei Patienten gleichzeitig eine idiopathische Anaphylaxie neben einer Nahrungsmittel-assoziierten Allergie bestehen kann. Einige Autoren gehen jedoch davon aus, dass dies möglich sei (101). Es können jedoch auch kontaminierte Speisen die Ursache sein (100). So wurde in Würstchen-Fleisch Milch gefunden, welches deklariert war keine Milchprodukte zu enthalten. Dies wiederum verursachte eine Anaphylaxie bei einem Patienten mit einer Milchallergie (102). Diese Beispiele sind beliebig fortzusetzen. Patienten 9 und 10 dieser Analysen hatten positive Provokationen auf verschiedenste Nahrungsmittel. Patient 10 ist sensibilisiert gegenüber Erdnuss, eine Hülsenfrucht und keine Nuss wie irrtümlicherweise oft angenommen wird. Das norwegische „Food Allergy Register“ erhielt Berichte darüber, dass Erdnuss-allergische-Patienten allergische Reaktionen nach Genuss von würzigen Saucen und indischem Essen hatten (102). Wie sich herausstellte, wurden die Reaktionen durch Bockshornklee – ebenso eine Hülsenfrucht und ein aromatischer Samen - verursacht, der oft in Curry und Gewürzmischungen verwendet wird (103). Dies wäre eine mögliche Erklärung, warum eventuell gerade bei den Patienten mit schon bekanntem Auslöser für diese hier registrierte anaphylaktische Reaktion kein Auslöser gefunden werden konnte. Eventuell war ein versteckter, jedoch prinzipiell bekannter Auslöser ursächlich. Gerade deswegen ist es besonders wichtig, eine genaue Anamnese und Diagnostik zu erheben, um eventuelle weitere oder bereits bekannte Anaphylaxie-auslösende Nahrungsmittel zu identifizieren und somit letztlich

das Risiko einer schweren oder im schwersten Fall sogar letalen Reaktion zu vermeiden.

Grundsätzlich müssen schwere allergische Reaktionen differentialdiagnostisch von anderen Krankheiten abgegrenzt werden, die sich mit ähnlichen Symptomen präsentieren können wie zum Beispiel Angstzustände oder Panikattacken, Herzrhythmusstörungen, kardiale Synkopen sowie Asthma (84). Hinsichtlich dieser Differentialdiagnosen ist festzuhalten, dass die Patienten dieser Kohorte sorgfältig von geschultem und spezialisiertem Personal im Allergie-Centrum diagnostiziert worden sind.

Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass einige Patienten ein relativ niedriges Gesamt-IgE aufwiesen. Damit einhergehend fand sich häufig keine bzw. geringe Reaktivität in der in-vitro Diagnostik (siehe Patienten 19, 39-41 und 56). Dies stellt eine Grenze in der Diagnostik dar, da eine wichtige Säule der Diagnostik –die Bestimmung des sIgEs – negativ ist.

Eine weitere Herausforderung ist, dass Patienten mit niedrigen spezifischen IgE-Werten seltener positiv in der Nahrungsmittel-Provokation reagieren im Gegensatz zu solchen mit hohen sIgE-Werten (104). Das könnte erklären, weshalb gerade in dieser Gruppe Provokationen vermehrt negativ ausgefallen sind.

1,2 - 3,5% aller Menschen erleiden mindestens einmal in ihrem Leben eine Anaphylaxie auf Grund eines Wespen- oder Bienenstichs (104). Man geht davon aus, dass 9-18% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung gegenüber Insektengiften sensibilisiert sind (105). In der Gruppe der Patienten mit unbekanntem Auslöser liegt die Sensibilisierungsrate gegenüber Insektengift mit 36,8% deutlich höher. Es besteht die Möglichkeit, dass bei einigen Patienten eine Allergie gegenüber Wespen- und / oder Bienengift vorliegt und die anaphylaktische Reaktion durch einen unbemerkten Stich ausgelöst wurde.

Gerade in dieser Patientengruppe mit unklarem Auslöser kann der ImmunoCAP ISAC sinnvoll sein, um Sensibilisierungen gegenüber einem breiten Spektrum von Allergenen aufzudecken. Somit können erste Hinweise bezüglich eines möglichen Auslösers erlangt werden. Die vorliegenden Daten weisen aber auch darauf hin, dass dieser Test gerade bei Patienten mit niedrigen Gesamt-IgE-Werten (Ges-IgE <100 kU/l n=24) komplett negativ ausfallen kann (9 von 24).

5.9 Vergleich zwischen ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC

Für die Analyse mittels der ImmunoCAP Untersuchung werden für jedes Allergen 40 µl Serum benötigt. Zum Teil hat das Serum in den 2ml Eppendorf-Gefäßen nicht für die gesamte Analyse aller Allergene ausgereicht, sodass bei einigen Patienten Werte fehlen und nicht in die Betrachtung eingehen konnten. Beim ImmunoCAP ISAC bestand dieses Problem nicht, da hier nur 25 µl Serum für die gesamte Analyse benötigt wurden. Gerade bei kleinen Kindern könnte die Menge des Blutes, das für die ImmunoCAP-Analyse benötigt wird, einen limitierenden Faktor darstellen.

Bei den direkten Korrelationen der einzelnen IgE-Werte der beiden Untersuchungen mindern die fehlenden Werte der ImmunoCAP-Analyse die Aussagekraft. Da es sich zum Teil auch um Allergene handelt, die zudem selten positiv sind, wie Gly m 5 bei sechs Patienten, Gly m 6 bei einem Patienten im ImmunoCAP ISAC und bei jeweils sechs Patienten im ImmunoCAP, muss festgestellt werden, dass die Korrelationen der Ergebnisse zwischen den Verfahren begrenzte Aussagekraft haben und größere Kohorten benötigt werden. Die Korrelationen für Omega-5-gliadin, Gly m 4, Gly m5, Cor a 8, Api g 1 und Pru p 3 waren alle hoch und übereinstimmend mit der bisherigen Literatur (106, 107).

Der Vorteil des ImmunoCAP ISAC Tests ist, dass Polysensibilisierungen leichter erfasst und spezifiziert werden können, zum Beispiel ob es sich dabei um eine Kreuzreaktion oder um eine Spezies-spezifische Sensibilisierung handelt. Das kann einen signifikanten Einfluss auf das Patientenmanagement haben. Hierzu gehören das Risikomanagement, die Allergen-Vermeidung oder die Auswahl einer spezifischen Immuntherapie. Speziell, wenn man berücksichtigt, dass meist nur eine geringe Anzahl von Allergenen im Rahmen einer routinemäßigen spezifischen IgE Bestimmung untersucht wird (108), können diese Fragen mithilfe des ImmunoCAP ISAC leichter beantwortet werden als mittels des ImmunoCAP.

Der ImmunoCAP Test gilt bislang in der Literatur als sensitiver als der ImmunoCAP ISAC. Das zeigten bereits mehrere Analysen (33, 36, 107). In der vorliegenden Untersuchung hatten 63% (34/54) der Patienten in beiden Tests positive und 17% (9/54) der Patienten in beiden Tests negative Resultate. Im ImmunoCAP wurden 3 Patienten detektiert, die im ImmunoCAP ISAC negativ waren. Die Sensitivität spielt hier eine Rolle, aber auch die Verwendung von Allergenextrakten in der ImmunoCAP-Analyse. Das Problem bei Extrakten ist, dass einzelne Allergene unterrepräsentiert sein

können, verursacht durch den Verarbeitungsprozess und der Instabilität einiger allergener Proteine (109). Es gibt bislang keine vollständig einheitliche Standardisierung der Extrakte. Zum anderen enthalten Extrakte mehrere Allergenkomponenten. Zum Beispiel enthält der ImmunoCAP Weizen sowohl Weizen-Albumine und -Globuline sowie auch Gliadine (Omega-5-Gliadin eingeschlossen) und Glutenine. Das bedeutet, dass Extrakte auf Grund von Kreuzreaktionen falsch-positive Ergebnisse (110), aber auch falsch-negative Ergebnisse durch das Nicht-Vorhandensein oder der Zersetzung bestimmter Proteine im Extrakt erzeugen können(111). Die Aspekte bezüglich der Zusammensetzung der Extrakte, wie sie für die ImmunoCAP Analyse eingesetzt werden, können ein möglicher Grund sein, dass 3 Patienten in der ImmunoCAP Analyse positiv und im ISAC negativ waren. Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch Melioli et al. in ihrer vergleichenden Analyse zum ImmunoCAP ISAC (33). Ebenso spielt die höhere Sensitivität des ImmunoCAP (im nächsten Absatz diskutiert) dabei eine wichtige Rolle (107). Jedoch waren auch 8 Patienten im ImmunoCAP ISAC positiv und im ImmunoCAP negativ. Primäre Ursache ist, dass nicht alle rekombinanten Allergene, die auf dem Microarray vertreten sind, auch im ImmunoCAP getestet wurden. Mit Hilfe des ImmunoCAP ISAC wurden 103 Allergenkomponenten untersucht und mittels des ImmunoCAP 31. Der oben erwähnte Aspekt, dass nicht alle Extrakte sämtliche relevanten Allergene in ausreichender Menge enthalten, spielt hier eine eher untergeordnete Rolle.

Wie bereits erwähnt ist die Sensitivität des ImmunoCAP ISAC im Vergleich zum ImmunoCAP geringer, vergleicht man die Daten bezüglich des LTP-Proteins des Pfirsich Pru p 3. Im ImmunoCAP wurde es 8-mal, im ISAC 5-mal positiv detektiert, das Omega-5-gliadin 14- und 8-mal. Eine Erklärung dafür wären die Unterschiede in der Präsentation der Allergene in den Verfahren. Im ImmunoCAP sind die Allergene in der Matrix des ImmunoCAPs fixiert, im ImmunoCAP ISAC sind die Allergene in Teflon eines Glasobjektträgers eingebettet, daher können die Epitope nicht immer in der gleichen Weise präsentiert werden (106). Zudem ist die Allergenbindungskapazität des ImmunoCAP weitaus größer als die des ImmunoCAP ISAC (112). Dies bedeutet, dass mithilfe des ImmunoCAP ISAC sehr niedrige Antikörperkonzentrationen nicht detektiert werden können. Somit können falsch negative Ergebnisse entstehen. Weiterhin muss bedacht werden, dass der ImmunoCAP ISAC (noch) nicht alle wichtigen Allergenkomponenten abdeckt, wie z.B. die der Mandel Pru du 1-6 (siehe Patienten PR-10 Gruppe) oder Ambrosia Amb a 2-10, um nur einige Beispiele zu geben. Die aktuelle

Version des ImmunoCAP ISAC enthält 112 Allergene u.a. das Tri a 14 (Weizen) und Ves v 5 (Wespe).

Der Vergleich der beiden Tests sollte Kosten ebenso berücksichtigen. Bisher gibt es in der Literatur noch keine Arbeiten bezüglich einer Kosten-Nutzen-Analyse beider Verfahren im Vergleich. Wenn die dargestellten Ergebnisse der spezifischen IgE-Analyse (ImmunoCAP) aus Tabelle 27 als eine Art Testempfehlung bei Patienten mit unbekanntem Auslöser der Anaphylaxie gesehen werden, kann ein exemplarischer Kostenvergleich gemacht werden. Im Schnitt ergäben sich 10 sIgE-Werte pro Patient (9 Allergene pro Quartal sind erstattungsfähig), die erste Hinweise bezüglich des Auslösers geben könnten. Anhand dessen ergäben sich maximal 10 Analysen á 7 € für den ImmunoCAP. Das entspricht 70€ im ImmunoCAP gegenüber circa 350€ (je nach durchführendem Labor unterschiedlich) im ImmunoCAP ISAC.

Die Frage ist nun, ob durch den ImmunoCAP ISAC ein Mehrwert entsteht, indem auf Provokationen in einzelnen Fällen verzichtet werden kann und somit Kosten eingespart werden könnten. Im Vergleich kann der ImmunoCAP ISAC die Standard- Diagnostik mit Haut-Prick-Test, einzelner spezifischer IgE Bestimmung und Provokationen nicht ersetzen. Jedoch stellt er eine Ergänzung gerade bei polysensibilisierten Patienten (33) und bei Patienten mit einer Anaphylaxie unklarer Genese dar.

In der Einzel-IgE Bestimmung sollten sowohl optimierte Allergenextrakte, als auch rekombinante Allergene in der in-vitro Diagnostik verwendet werden. Durch die sinnvolle Auswahl dieser Komponenten in der Diagnostik und in Zusammenschau weiterer Befunde lassen sich zumeist Hinweise auf den Auslöser der Anaphylaxie finden. Dazu werden nicht zwangsläufig die Analysen des ImmunoCAP ISAC benötigt. Es wird sich zukünftig zeigen inwieweit der ImmunoCAP ISAC sich in der Diagnostik vor allem für Nahrungsmittel-assoziierte Anaphylaxien etablieren kann. Grundsätzlich lässt das Testverfahren eine schnelle und umfangreiche Komponenten-basierte Diagnostik zu.

6. Tabellenverzeichnis

Tab 1	Verschiedene Pollenallergene und deren korrespondierende..... Nahrungsmittelallergene	6
Tab 2	PR-10 assoziierte pflanzliche Nahrungsmittel.....	7
Tab 3	LTP assoziierte pflanzliche Nahrungsmittel.....	8
Tab 4	Pflanzliche Nahrungsmittel und deren Profilin.....	9
Tab 5	Einteilung der Ergebnisse des ImmunoCAP ISAC.....	16
Tab 6	Einteilung der Ergebnisse des ImmunoCAP.....	17
Tab 7	Gegenüberstellung ImmunoCAP ISAC und ImmunoCAP.....	18
Tab 8	Charakterisierung der Patienten.....	20-21
Tab 9	Übersicht der positiven Allergengruppen der ImmunoCAP ISAC Analyse	24
Tab 10	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für..... Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs	24-25
Tab 11	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für..... Nahrungsmittel tierischen Ursprungs	26
Tab 12	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für..... Graspollen	27
Tab 13	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für..... Baumpollen	27
Tab 14	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Kräuterpollen	27
Tab 15	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse gegenüber tierischen Proteinen	28
Tab 16	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Schimmelpilze	29
Tab 17	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für Latex.....	29
Tab 18	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP ISAC Analyse für..... Insektengift	30
Tab 19	Übersicht der positiven Ergebnisse des ImmunoCAP.....	30
Tab 20	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Nahrungsmittel pflanzlichen Ursprungs	31

Tab 21	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Nahrungsmittel tierischen Ursprungs	32
Tab 22	Positive Ergebnisse der ImmunoCAP Analyse für Insektengifte...	32
Tab 23	Übersicht über häufig positive sIgE-Befunde im ImmunoCAP bei Patienten, die PR-10 positiv waren	34
Tab 24	Gegenüberstellung von Patienten, die positiv für mind. ein PR-10 Molekül im ImmunoCAP waren	35-37
Tab 25	Übersicht über häufig positive sIgE-Befunde im ImmunoCAP bei Patienten mit Weizenmehl als Auslöser	37
Tab 26	IgE-Profile von Patienten mit Anaphylaxie auf Weizen	38-39
Tab 27	Übersicht über häufig positive sIgE-Befunde bei Patienten mit unbekanntem Auslöser	40
Tab 28	IgE-Profile von Patienten mit unbekanntem Auslöser.....	41-42
Tab 29	Gegenüberstellung des Gesamt-IgEs und des Ergebnisses..... der beiden Testverfahren	43

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Verlauf der Diagnostik bei den Patienten.....	12
Abb. 2	Schematische Darstellung des Objektträgers mit Vergrößerung.... der Allergenkomponenten-Microarray-Anordnung	14
Abb. 3	Symptomprofile in Bezug auf das Vorhandensein einer..... allergischen Grunderkrankung	22
Abb. 4	Häufigkeit positiver Provokationen bei Patienten mit..... allergischer Grunderkrankung	23
Abb. 5	Übereinstimmende positive Resultate im ImmunoCAP und im..... ISAC (n=34)	33
Abb. 6	Übereinstimmende negative Resultate im ImmunoCAP und im..... ISAC (n=9)	33
Abb. 7	Symptomprofil der Patienten mit Weizen als Auslöser, mit..... unbekanntem Auslöser, bei PR-10 positiven Patienten	44
Abb. 8	Komorbiditäten bei PR-10 positiven Patienten, Patienten mit..... Weizen als Auslöser und Patienten mit unbekanntem Auslöser	45
Abb. 9	Vermutete Kofaktoren bei Patienten mit Weizen Anaphylaxie..... Patienten mit unbekanntem Auslöser und bei PR-10 positiven Patienten	47
Abb. 10-15	Korrelationen zwischen ImmunoCAP und ImmunoCAP ISAC.....	48

8. Literaturverzeichnis

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–397.
2. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2004 Feb 9;164(3):317-9.
3. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1098–1104.
4. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Oct;120(4):878-84.
5. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, Bellolio MF, Bergstralh EJ, Stead LG, Li JT. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;122(6):1161-5.
6. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ.* 2000 May 27;320(7247):1441.
7. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Feb;123(2):434-42.
8. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004 Feb;34(2):285-90.
9. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FE. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Nov;97(5):596-602.

10. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1440-5.
11. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):191-3.
12. Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;5(3):261-6.
13. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Mustakov T, Oude Elberink JN, Pumphrey RS, Stahl Skov P, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Hiller R, Hourihane JO, Kowalski M, Papadopoulos NG, Wal JM, Mills EN, Vieths S. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jan;51(1):135-47.
14. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997 Oct;52(10):1031-5.
15. Järvinen KM. Food-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;11(3):255-61.
16. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):13-37.
17. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, Leung DY, Lotvall J, Marone G, Metcalfe DD, Müller U, Rosenwasser LJ, Sampson HA, Schwartz LB, van Hage M, Walls AF. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jul;120(1 Suppl):S2-24.
18. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380–384.
19. Lemon-Mule H, Nowak-Wegrzyn A, Berin C, Knight AK. Pathophysiology of food-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8:201-208.
20. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):451-63.
21. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Dec;82(6):986-97.

22. Huijbers GB, Colen AA, Jansen JJ, Kardinaal AF, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP. Masking foods for food challenge: practical aspects of masking foods for a double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Am Diet Assoc* 1994;94(6):645-9.
23. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988;60(3):262-9.
24. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, Moneret-Vautrin DA, Nekam K, Niggemann B, Osterballe M, Ortolani C, Ring J, Schnopp C, Werfel T; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-- position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):690-7.
25. Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction--a case series. *Clin Exp Allergy*. 2003 Nov;33(11):1581-5.
26. Eriksson NE. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. A relationship between food sensitivity and birch pollen-allergy and between food sensitivity and acetylsalicylic acid intolerance. *Allergy*. 1978;33(4):189-96.
27. Breitender H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, Scheiner O, Breitenbach M. The gene coding for the major birch pollen allergen Bet v 1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 1989;8:1935-1938.
28. Wüthrich B, Schindler C, Leienberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;106: 149.
29. Dreborg S. Allergy in pollen sensitive patients. *Ann Allergy* 1988;61:41.
30. Hoffmann-Sommergruber K, Clare Mills EN. Food allergen protein families and their structural characteristic and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem* 2009;395:25-35.
31. Gall H, Kalveram KJ, Forck G, Sterry W. Kiwi fruit allergy: a new birch pollen associated food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:70-76.
32. Viehls S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current Understanding of Cross-Reactivity of Food Allergens and Pollen. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:47-68.

33. Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Mussap M, Passalacqua G, Rossi ER, Vacca A, Canonica GW; Italian Board for ISAC (IBI). The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clinical Biochemistry* 2011;44:1005–1011.
34. Ebnr C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O, Kraft D. Common epitopes of birch pollen and apples – studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(4): 588-94.
35. Scheurer S, Son DY, Boehm M, Karamloo F, Franke S, Hoffmann A, Hausteiner D, Vieths S. Cross-reactivity and epitope analysis of Pru a 1, the major cherry allergen. *Mol Immunol* 1999;36(3):155-67.
36. Hauser M, Egger M, Wallner M, Wopfner N, Schmidt G, Ferreira F. Molecular Properties of Plant Food Allergens: A Current Classification into Protein Families. *Open Immunol J* 2008;1(0):1-12.
37. Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, de Durana DA. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(8):675-81.
38. Marzban G, Pühringer H, Dey R, Brynda S, Ma Y, Martinelli A, Zaccarini M, van der Weg E, Housley Z, Kolarich D, Altmann F, Laimer M. Localisation and distribution of major apple allergens in fruit tissue. *Plant Science* 2005;169:1387–94.
39. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, Verbeek E, Mohammadi T, Knul-Brettlova V, Akkerdaas JH, Bulder I, Aalberse RC, van Ree R. Lipid transfer protein: a panallergen in plant derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:20-32.
40. Van Ree R. Clinical Importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2004;4:235-240.
41. Borges JP, Barre A, Culerrier R, Granier C, Didier A, Rougé P. Lipid Lipid transfer proteins from Rosaceae fruits share consensus epitopes responsible for their IgE-binding cross-reactivity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;365(4):685-90.
42. FernandezRivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:728-733.
43. Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Rodriguez-Perez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, Alonso MD, Rosado A, Tejedor MA, Vila C, Casas ML. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):489-95.

44. Smit de V, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005;28:381–8.
45. Lombardero M, Garcia Selles FJ, Polo F, Jimeno L, Chamorro MJ, Jimeno L, Chamorro MJ, García-Casado G, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G, Barber D. Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1415–1421.
46. Asero R, Mistrello G, Amato S, Roncarolo D, Roncarolo D, Martinelli A, Zaccarini M. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38:118–121.
47. Palacin A, Bartra J, Muñoz R, Diaz-Perales A, Valero A, Salcedo G. Anaphylaxis to wheat flour-derived foodstuffs and the lipid transfer protein syndrome: a potential role of wheat lipid transfer protein Tri a 14. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(2):178-83.
48. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, Caldironi G. Detection of clinical markers of sensitization to profiling in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(2):427-32.
49. Fah J, Wuthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy* 1995;25(10):1018-23.
50. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, Scheiner O, Breiteneder H. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy*. 2006 Jul;36(7):920-9.
51. Molekulare Allergiediagnostik mittels ImmunoCAP ISAC. Phadia GmbH Freiburg, 2011. (Accessed Jan 22, 2013, at <http://www.phadia.com/de/Labors/Allergie/Produkte/ImmunoCAP-ISAC/Testprinzip-ImmunoCAP-ISAC/>)
52. Webb L, Greene E, PL Lieberman. Anaphylaxis: A Review Of 593 Cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):S240.
53. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59(3):338-45.

54. Mäkinen-Kiljunen S, Haahtela T. Eight Years of Severe Allergic Reactions in Finland: A Register-Based Report. *WAO J* 2008;1:184-189.
55. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):861-6.
56. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133–140.
57. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(2):446-56.
58. Uekert SJ, Akan G, Evans MD, Li Z, Roberg K, Tisler C, Dasilva D, Anderson E, Gangnon R, Allen DB, Gern JE, Lemanske RF Jr. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1375-81.
59. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34(2):285-90.
60. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, Briggs D, Clarke S, Reading D, Hourihane J. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005;35:746–750.
61. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau MF, Beaudouin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:46–51.
62. Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:429–432.
63. Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(3):271-7.
64. Yocum MW, Butterfield JH, Klein, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(2 Pt 1):452-6.
65. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):278-83.
66. Taylor SL. Molluscan shellfish allergy. *Adv Food Nutr Res* 2008;54:139-77.

67. Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007;37:651–60.
68. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrences. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.
69. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci.* 2007 Aug;47(2):109-17.
70. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, Alenius H. Transglutaminase-mediated crosslinking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1386–1392.
71. Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, Lewis RA, McFadden Jr ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:479-84.
72. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, Niihara H, Hide M, Morita E. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2005 Apr;35(4):461-6.
73. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y, Ikezawa Z. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466-72.
74. Cant AJ, Gibson P, Dancy M. Food hypersensitivity made life threatening by ingestion of aspirin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:755–6.
75. Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int.* 2008;57(1):97-8.
76. Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145: 336–9.
77. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepfalusi Z, Schwerek N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Sep;22(6):568-74.

78. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr.* 1985 Nov;107(5):669-75.
79. Ahrens R, Osterfeld H, Wu D, Chen CY, Arumugam M, Groschwitz K, Strait R, Wang YH, Finkelman FD, Hogan SP. Intestinal mast cell levels control severity of oral antigen-induced anaphylaxis in mice. *Am J Pathol* 2012;180(4):1535-46.
80. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation of demographic, laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(3):348-55.
81. Frieri M, Madden J, Nolte H. Spontaneous basophil histamine release (BHR) in atopic patients with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:195.
82. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med.* 1995;155(16):1749-54.
83. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):632-638.e2.
84. Dölle S, Hompes S, Grünhagen J, Worm M. [Food-associated anaphylaxis. Data from the anaphylaxis registry]. *Hautarzt* 2012;63(4):294-8.
85. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(1):91-6.
86. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-92.
87. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Quarantino D, Papa G, Palmieri V, Zeppilli P, Venuti A. Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy.* 1995;50(10):817-24.
88. Dohi M, Suko M, Sugiyama H. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(1 Pt 1):34-40.
89. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a

reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(4):379-85.

90. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthroch B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(2):373-8.

91. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hausteiner UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):797-804.

92. Treudler R, Werner M, Thiery J, Kramer S, Gebhardt C, Averbek M, Süss A, Simon JC. High risk of immediate-type reactions to soy drinks in 50 patients with birch pollinosis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):483-4.

93. Schimek EM, Zwölfer B, Briza, Jahn-Schmid B, Vogel L, Vieths S, Ebner C, Bohle B. Gastrointestinal digestion of Bet v 1-homologous food allergens destroys their mediator-releasing, but not T cell-activating, capacity. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1327-33.

94. Costa J, Mafra I, Carrapatoso I, Oliveira MB. Almond allergens: molecular characterization, detection, and clinical relevance. *J Agric Food Chem* 2012;60(6):1337-49.

95. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, Fortunato D, Scibilia J, Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Robino AM, Ortolani C. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: Alpha -amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:10–22.

96. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):684–5.

97. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, Utsumi S, Poulsen LK, Vieths S. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):452–8.

98. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and

HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2009;58(4):493-8.

99. Wiggins CA, Dykowitz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. Classification, evaluation and treatment of 123 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:849-55.

100. Tedeschi A, Lorini M, Suli C, Cugno M. Detection of serum histamine-releasing factors in a patient with idiopathic anaphylaxis and multiple drug allergy syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):122-5.

101. Tejedor Alonso MA, Sastre Dominguez J, Sánchez-Hernández JJ, PérezFrances C, Hoz de la Caballer B. Clinical and functional differences among patients with idiopathic anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):177-86.

102. Namork E, Fæste CK, Stensby BA, Egaas E, Løvik M. Severe allergic reactions to food in Norway: a ten year survey of cases reported to the food allergy register. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(8):3144-55.

103. Faeste CK, Namork E, Lindvik H. Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in foods. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009;123:187-194.

104. Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(3):257-61.

105. Schäfer T. Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J* 2009;18: 353–8.

106. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP® ISAC. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):277-80.

107. Wöhrl S, Vigl K, Zehetmayer S, Hiller R, Jarisch R, Prinz M, Stingl G, Kopp T. The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy*. 2006;61(5):633-9.

108. Hamilton RG. Proficiency survey-based evaluation of clinical total and allergenspecific IgE assay performance. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:975–82.

109. Dolen WK. Allergen extract standardisation: reality, myth or dream? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:81–2.

110. Pauli G. Evolution in the understanding of cross-reactivities of respiratory allergens: the role of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:183–95.

111. Bousquet J, Valenta R. In vivo and in vitro use of recombinant allergens. *ACI Intern* 1994;6:5
112. Lucas JM. Microarrays: molecular allergology and nanotechnology for personalised medicine (I). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(3):153-61.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Claus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Vorkommen und diagnostische Bedeutung von spezifischen IgE-Profilen bei Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

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

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt all denjenigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm für die Bereitstellung der Thematik, die hervorragende Betreuung und kontinuierliche Unterstützung während aller Phasen dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm für die hilfsbereite und außerordentlich angenehme Atmosphäre.

Dabei gilt mein ganz besonderer Dank vor allem Frau Dr. rer. medic. Stephanie Hompes und Frau Josefine Grünhagen, die mir bei jeder Problematik und Fragestellung zu jeder Zeit fachlich und freundschaftlich zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. Karin Hoffmann-Sommergruber und Frau Maria Berneder der Medizinischen Universität Wien für die Durchführung der ImmunoCAP ISAC Untersuchung sowie bei ThermoFisher Scientific für die Durchführung der ImmunoCAP Untersuchung.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie, die mich stetig unterstützt haben und zu jeder Zeit für mich da waren.