

Aus dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**Erdnussallergie bei Patienten mit atopischem Ekzem-
Eine Untersuchung an 222 Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Agrar- und Ernährungswissenschaftlichen Fakultät
der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

vorgelegt von

M. Sc. Cordula Stratmann
aus Krefeld

Kiel, 2008

Dekan: Prof. Dr. Krieter

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Müller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Fölster- Holst

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Juli 2008

Gedruckt mit Genehmigung der Agrar- und Ernährungswissenschaftlichen Fakultät der
Christian- Albrechts- Universität zu Kiel.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Verzeichnis der Abbildungen	II
Verzeichnis der Tabellen	IV
1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	
2.1 Atopisches Ekzem	3
2.2 Nahrungsmittelallergie	13
2.3 Erdnussallergie	27
3. Methodik und Material	
3.1 Anamnese	41
3.2 CAP- Bestimmung	42
3.3 SDS- Page und Western- Blot	46
3.4 Statistische Methoden.....	49
4. Ergebnis	
4.1 Patientenkollektiv	50
4.2 Erdnussensibilisierung bei AE- Patienten	57
4.3 Klinische Reaktionen nach Erdnussverzehr.....	62
4.4 Die Allergene der Erdnuss.....	68
4.5 Klinische Relevanz der Erdnussensibilisierung	75
4.6 Stellenwert der Erdnussensibilisierung im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln	79
4.7 Anmerkung zur Statistik	82

5. Diskussion	
5.1	Patientenkollektiv83
5.2	Erdnussensibilisierung bei AE- Patienten87
5.3	Klinische Reaktionen nach Erdnussverzehr.....90
5.4	Die Allergene der Erdnuss.....92
5.5	Klinische Relevanz der Erdnussensibilisierung93
5.6	Stellenwert der Erdnussensibilisierung im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln94
6. Zusammenfassung97
7. Summary99
8. Anhang101
9. Literaturverzeichnis110
Danksagung125
Lebenslauf127

Abkürzungsverzeichnis

A	Anaphylaxie
AB	Asthma bronchiale
AE	Atopisches Ekzem
AR	Asthma/ Rhinitis
Ara h	Arachis Hypogaea
rAra h	rekominante Arachis Hypogaea
CAP- Klasse	capacity; IgE in kU/l
CCD	cross- reaktive carbohydroate determinants
DBPCFC	double blind placebo controlled food challenge
GI	Gastrointestinal- Trakt
IgE	Immunoglobulin E
IL	Interleukin
LMKV	Lebensmittel- Kennzeichnungs- Verordnung
LTP	Lipid- Transfer- Proteine
ND	Neurodermitis
NMA	Nahrungsmittel- Allergie
OAS	orale Allergie- Syndrom
PR	Pathogenesis- related Proteine
Q	Quincke- Ödem
RA	Rhinitis allergica
RAST	Radio- allerge- sorbent- Test
SCORAD	Score of atopic dermatitis
SDS- PAGE	Sodium Dodecylsulfate- Polyacrylamid- Gelelektrophorese
Th- 1-, Th-2- Zellen	T- Helferzellen Typ 1 und 2
U	Urtikaria

Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Atopisches Ekzem
- Abb. 2: Erdnuss
- Abb. 3: Flow Chart der Rekrutierung der Patienten mit einem atopischen Ekzem und einer Erdnussensibilisierung ($CAP \geq 1$)
- Abb. 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs nach dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) ($n = 173$)
- Abb. 5: Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand des Gesamt- IgE- Serumspiegels (kU/l) ($n = 216$)
- Abb. 6: Vorkommen atopischer Erkrankungen bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen (Mehrfachnennungen möglich)
- Abb. 7: Die Verteilung des Schweregrades des atopischen Ekzems (SCORAD) bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen ($n = 173$)
- Abb. 8: Die Verteilung der Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem ($n = 216$)
- Abb. 9: Der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) bei Patienten mit unterschiedlichen Gesamt- IgE- Serumspiegeln (kU/l)
- Abb. 10: Die Verteilung der CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 222 Patienten mit einem atopischen Ekzem
- Abb. 11: Die prozentuale Verteilung der CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 222 Patienten mit einem atopischen Ekzem
- Abb. 12: Die Verteilung der CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen ($n = 222$)
- Abb. 13: Der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) in Abhängigkeit von den CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 173 Patienten mit atopischem Ekzem
- Abb. 14: Die Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) in Abhängigkeit von den CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 216 Patienten mit atopischem Ekzem
- Abb. 15: Klinische Reaktionen bei 80 Patienten mit einem atopischen Ekzem bei denen anamnestisch eine Erdnussallergie besteht (Mehrfachnennungen möglich)

- Abb. 16: Prozentuale Verteilung der klinischen Reaktionen auf Erdnuss bei 80 Patienten mit atopischem Ekzem
- Abb. 17: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und dem Auftreten klinischer Reaktionen bei 80 Patienten mit atopischem Ekzem
- Abb. 18: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene im Western- Blot bei 67 Patienten mit einem atopischen Ekzem (Mehrfachnennungen möglich)
- Abb. 19: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene im Western- Blot (n = 36)
- Abb. 20: Häufigkeit der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur klinischen Reaktion nach deren Verzehr (%-Darstellung) (n = 110)
- Abb. 21: Klinische Reaktionen der Erdnussallergiker bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem (n = 171)
- Abb. 22: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem (n = 98)
- Abb. 23: CAP- Klassen (0-6) bei Kuhmilch- und Hühnereiweiß- sensibilisierten Patienten, die gegen Erdnuss sensibilisiert sind (Mehrfachnennungen möglich)
- Abb. 24: CAP- Klassen (0-6) bei Birkenpollen-, Haselnuss- und Sojabohnen-sensibilisierten Patienten, die gegen Erdnuss sensibilisiert sind (Mehrfachnennungen möglich)
- Abb. 25: Das Sensibilisierungsmuster (CAP) gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene bei Patienten mit einem atopischen Ekzem in verschiedenen Altersgruppen

Verzeichnis der Tabellen

- Tab. 1: Beispiele für genetische Regionen, die mit dem AE assoziiert sind
- Tab. 2: Immunologische Veränderungen in atopischer Haut
- Tab. 3: Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems (nach Hanifin und Rajka)
- Tab. 4: Manifestationsorgane bei NMA
- Tab. 5: Klinische Symptome bei NMA
- Tab. 6: Häufige Nahrungsmittelallergene in Deutschland
- Tab. 7: Kreuzreaktionen von Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen
- Tab. 8: Diagnostische Vorgehen beim Verdacht auf NMA
- Tab. 9: Nährstoffgehalt der Erdnuss pro 100 g
- Tab. 10: Antigencharakterisierung
- Tab. 11: Gesamt- IgE bei Kindern- Normwerte
- Tab. 12: Gesamt- IgE bei Erwachsenen- diagnostische Bedeutung
- Tab. 13: Beurteilung von ImmunoCAP Ergebnissen
- Tab. 14: Screeningtest fx 5 (Nahrungsmittelscreen)
- Tab. 15: Angaben für die Herstellung zweier SDS- Gele
- Tab. 16: Die Verteilung der Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen
- Tab. 17: Der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) bei Patienten mit unterschiedlichen Gesamt- IgE- Serumspiegeln (kU/l)
- Tab. 18: Die Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) in Abhängigkeit von den CAP-Klassen (1-6) für Erdnuss bei 216 Patienten mit atopischem Ekzem
- Tab. 19: Klinische Reaktionen auf Erdnuss in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 144)
- Tab. 20: Klinische Reaktionen auf Erdnuss in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 169)
- Tab. 21: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und klinischer Reaktion in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 69)
- Tab. 22: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und klinischer Reaktion in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 79)

- Tab. 23: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene (Mono- und Polysensibilisierungen) der Patienten mit einem atopischen Ekzem im Western- Blot
- Tab. 24: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene im Western- Blot bei Patienten mit atopischem Ekzem (n = 36)
- Tab. 25: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 84)
- Tab. 26: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit vom Gesamt-IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 96)
- Tab. 27: Häufigkeit der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur klinischen Reaktion (n = 110)
- Tab. 28: Sensibilisierung gegenüber Erdnuss (CAP; 1-6) in Abhängigkeit von klinischen Reaktionen nach ihrem Verzehr (n = 266)

1. Einleitung

Was für den einen Nahrung, ist für den anderen bitteres Gift.

Titus Lucretius Carus (95-55 v.Chr.)

Das atopische Ekzem ist eine chronisch- rezidivierende, entzündliche Hauterkrankung, die eine Prävalenz von 15 % bei Kindern aufweist. Als Triggerfaktoren gelten Irritanzen, Infektionen, Klimafaktoren, inhalative sowie nutritive Allergene.

Nahrungsmittelallergien spielen seit Jahrhunderten im medizinischen Bereich eine Rolle. So ist die Erstbeschreibung einer Käseallergie auf Hippokrates (460-375 v.Chr.) zurückzuführen. 1912 konnte Schloss mit Hilfe von Hauttestungen als erster die alimentäre Genese bestimmter Allergien bestätigen. Der erste tödlich verlaufende Fall allergischer Nahrungsmittelreaktionen wurde 1988 aufgrund eines Erdnussverzehr publiziert [Wüthrich, 2005].

Atopiker sind gefährdet neben dem allergischen Asthma und der allergischen Rhinitis auch Nahrungsmittelallergien zu entwickeln. Es wird geschätzt, dass 20-30 % der Menschen mit einem atopischen Ekzem an einer Nahrungsmittelallergie leiden, während es in der Normalbevölkerung 6-8 % bei Kindern und 1-2 % bei Erwachsenen sind. Eine Nahrungsmittelallergie kann zu einer Verschlechterung des atopischen Ekzems führen, was sich häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen beobachten lässt

Nahrungsmittel sind neben Arzneimittel und Insektengiften die häufigste Ursache für anaphylaktische Reaktionen und für ca. ein Drittel bis ein Viertel der Fälle verantwortlich. Schwere Reaktionen kann letztendlich jedes Nahrungsmittel hervorrufen, jedoch sind sie am häufigsten bei Erdnüssen, Nüssen, Eiern, Milch, Weizen und Sellerie beschrieben.

Die Erdnussallergie (*Arachis hypogaea*) ist dadurch charakterisiert, daß sie nach Ingestion sehr schnell und bereits bei geringsten Dosen des Proteins auftritt. Es kommt zu schweren Symptomen bis zum anaphylaktischen Schock und sogar Tod.

Pro Kopf und Jahr wird in Deutschland etwa ein Kilogramm Erdnüsse verzehrt. Die Erdnuss, welche zu den Hülsenfrüchten zählt, ist ein häufiges Nahrungsmittel, welches aufgrund des hohen Protein- und Kaloriengehaltes in den Entwicklungsländern verwendet wird. In Europa werden Erdnüsse v.a. als Snack oder Cracker angeboten und als Zusatz in diversen Nahrungsmitteln eingesetzt.

In Deutschland findet das Thema Erdnussallergie zunehmend Interesse, v.a. aufgrund der berichteten Todesfälle aus dem angloamerikanischen Raum. Ein Problem, das oft zu unbeabsichtigter Aufnahme mit fatalen Folgen führt, stellt die mangelnde Deklaration des Lebensmittels dar. Dennoch befasst sich die deutsche wissenschaftliche Literatur bisher wenig mit dem Auftreten dieser Allergie und möglicher Symptome.

Die vorliegende Untersuchung fokussiert die Erdnussallergie bei Patienten mit einem atopischem Ekzem. Im Einzelnen haben wir uns die folgenden Fragen gestellt:

- Wie viele Patienten mit atopischen Ekzemen weisen eine Sensibilisierung gegen Erdnuss im Blut auf ?
- Wie sehen die klinischen Reaktionen bei Patienten mit einem atopischen Ekzemen aus, die eine Sensibilisierung gegen Erdnuss aufweisen ?
- Welche Allergene der Erdnuss sind für die Sensibilisierungen der Patienten verantwortlich ?
- Gibt es Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen hinsichtlich der klinischen Manifestation einer Erdnussallergie und der Aufschlüsselung der Allergene ?
- Welche Aussagekraft kommt der Erdnussensibilisierung in vitro im Vergleich zu Sensibilisierungen gegen andere Nahrungsmittel zu ?

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Atopisches Ekzem

Definition

Das atopische Ekzem (AE) zählt wie die allergische Rhinitis (RA) und das Asthma bronchiale (AB) zu den *atopischen Erkrankungen* (griech.: a-topos = am falschen Ort). Aus Anamnese, klinischer Symptomatik und dem Laborbefund ergibt sich folgende Definition von Atopie als

- familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (Rhinokonjunktivitis, Asthma, atopisches Ekzem) auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe
- assoziiert mit erhöhter Immunglobulin- E- Bildung und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität.

Eine Nomenklaturarbeitsgruppe der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) hat folgende Definition vorgeschlagen: Atopie ist eine persönliche/familiäre Tendenz zur Produktion von IgE- Antikörpern gegen Niedrigdosen von Allergenen, insbesondere Proteinen. Von einigen Autoren wird neben den o.g. Erkrankungen auch die Nahrungsmittelallergie (NMA) eingeschlossen, die häufig mit anderen atopischen Erkrankungen vergesellschaftet ist. Diese Atopieformen können gleichzeitig auftreten oder sich nacheinander entwickeln, wobei das AE häufig die Erstmanifestation darstellt [Braun- Falco et al, 2005].

Verstärkte IgE- Bildung ist das laborchemische Hauptcharakteristikum atopischer Erkrankungen, dennoch gilt nicht Atopie = Erhöhung des IgEs, da eine Reihe von Erkrankungen mit erhöhtem IgE- Serumspiegel einhergehen (Lymphome u.a.). Andererseits gibt es spezifische IgE- meditierte Reaktionen, die ohne Erhöhung des Gesamt- IgEs auftreten können wie beispielsweise die Insektengiftanaphylaxie [Braun- Falco et al, 2005].

Beim atopischen Ekzem (AE; Synonyme: Neurodermitis, atopische Dermatitis) handelt es sich um eine chronische, entzündliche, nicht kontagiöse Hauterkrankung. Auf dem Boden einer genetischen Disposition zeigt sich das AE bereits in der frühen Kindheit und ist durch rezidivierende, typischerweise an den Beugeseiten lokalisierte Ekzeme mit

quälendem Juckreiz gekennzeichnet. Der Verlauf dieser multifaktoriellen Erkrankung wird durch endogene und exogene Faktoren beeinflusst [Braun- Falco et al., 2005].



Abb.1: Atopisches Ekzem

Epidemiologie

An einem AE leiden 10-20 % der Kinder in den Industrieländern. Bei Erwachsenen liegt die Prävalenz bei 1-3 %. Bussmann und Novak geben Prävalenzraten bei Kindern von 20-30 % und Erwachsenen von 10 % an. Das Krankheitsbild wurde im Jahr 2000 2-3-mal häufiger diagnostiziert als vor 30 Jahren. Ein Drittel der betroffenen Kinder entwickelt zusätzlich ein allergisches Asthma bronchiale (durchschnittlich um das 5. Lebensjahr) oder eine allergische Rhinitis (durchschnittliche um das 10. Lebensjahr). Ebenso wie beim AE (10-20 %) stieg auch das Risiko an RA (15-20 %) und AB (5-10 %) zu erkranken [Braun- Falco et al, 2005; Bussmann, Novak, 2006]. 60 % aller Patienten mit AE entwickeln die Krankheit im 1. Lebensjahr und weitere 30 % in den darauffolgenden 4 Jahren. Bis zur Adoleszenz heilt die Krankheit in ca. 20 % der Fälle aus oder es ist zumindest ein Rückgang des Schweregrades zu beobachten. Ein Krankheitsbeginn bzw. -wiederbeginn im Erwachsenenalter ist möglich, aber selten [Fritsch, 2004; Heppt et al, 1999]. Die lebenslange Prävalenz beim AE variiert je nach Studien von 12-37 %. In einer dänischen Studie ergab sich eine Lebenszeitprävalenz von 21,3 % [Mortz et al., 2001]. Offensichtlich ist die Stadtbevölkerung häufiger betroffen als die Landbevölkerung. Zudem besteht eine höhere Prävalenz in den oberen sozialen Schichten [Hengge, Ruzicka 2006].

Die geschätzten Kosten hinsichtlich Diagnostik und Therapie des AE betragen in Deutschland ca. 1,5-3,5 Mrd. Euro jährlich [Fischer et al., 2003].

Erbgang

Das atopische Ekzem wird polygen vererbt, häufiger von der Mutter als vom Vater. Ungefähr zwei Drittel aller AE- Patienten weisen eine positive atopische Familienanamnese auf. Wenn beide Eltern ein AE aufzeigen, beträgt das Risiko für das Kind an einem AE zu erkranken 60-80 %. Leidet nur ein Elternteil an der atopischen Hautmanifestation, während der andere eine respiratorische Atopie aufweist, reduziert sich die Häufigkeit auf ca. 30-40 %. Zwillingsstudien zeigen eine 85% ige Konkordanz für das AE bei monozygoten Zwillingen und 21 % bei dizygoten, was die genetische Bedeutung weiterhin unterstreicht. Bei etwa 20 % aller Patienten bleiben sowohl die Familien- als auch die Eigenanamnese negativ [Fritsch, 2004; Heppt et al, 1998].

Die Tabelle 1 zeigt Beispiele für genetische Regionen und Funktionen auf.

Tab. 1: Beispiele für genetische Regionen, die mit dem AE assoziiert sind

Beteiligte Struktur	Genregion	Potenzielle Rolle beim AE
IL4, IL4RA, IL13RA	5q31-33 16p11.2-12	Regulation IgE- Synthese, B- Zell- Klassen- Switch
RANTES	17q11-12	Erhöhte IgE- Produktion, erhöhte Eosinophilen- und Lymphozyten- Rekrutierung
STAT6	12q13-24	Proximaler Promoter von RANTES, IL4, IL4R und wichtig für Aktivität von IL13
FcεRIβ	11q13	Erhöhte Mastzell- Degranulation, erhöhte Oberflächenexpression von FcεRI
CARD4, CARD15	16q12	Antwort auf mikrobielle Stimuli
TLR2	4q32	Antwort auf mikrobielle Stimuli
IL18	11q22	Regulation der IgE- Synthese
CD80, CD86	3q21	Kostimulatorische Moleküle

RANTES: regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted

STAT: signal transducer and activator of transcription

CARD: Caspase- recruitment- domain-containing Protein

TLR: Toll- like- Rezeptoren

[modifiziert nach: Novak, Bieber, 2005; Busmann, Novak, 2006; Leung et al., 2003]

Filaggrin wird für die Pathogenese des AE mitverantwortlich gemacht. Filaggrin ist ein Schlüsselprotein (Polypeptid) bei der Differenzierung der Epidermis und Ausbildung der Barrierefunktion. Es wird vom Profilaggrin, das eine wichtige Komponente der Keratohyalingranula ist, abgespalten. Danach aggregiert Filaggrin mit dem Keratin des Zytoskeletts und führt zu einem Kollaps der Granularzellen und damit zu flachen, kernlosen Schuppen. Es wurden 2 „loss-of-function“- Mutationen (R501X und 2282del4) auf dem Filaggrin- Gen (FLG) auf Chromosom 1q21 lokalisiert [Kamann, Ruzicka, 2007; Hinz et al., 2006; Hudson, 2006, Rütter et al., 2006]. Das Gen COL29A1, welches die Bauanleitung für das Protein Kollagen 29 enthält, wurde auf Chromosom 3 entdeckt. Kollagen 29 ist bei gesunden Menschen nur in der Epidermis aktiv, wohingegen es bei Patienten mit AE fehlt. Es beeinflusst einerseits den Zusammenhalt der Epidermiszellen und andererseits auch die Wanderung von Abwehrzellen in der Epidermis. Somit spielt es bei der immunologischen und physikalischen Abwehrfunktion der Haut eine wichtige Rolle [Söderhall et al., 2007].

Pathogenese

Das Priming des Immunsystems erfolgt bereits im Uterus oder postnatal, wo ein Th2-Milieu des Immunsystems bei den Neugeborenen vorherrscht. Lymphozyten von Neugeborenen weisen im Nabelschnurblut bereits Antworten gegen nutritive und inhalative Antigene auf [Johnke et al., 2006]. In der frühen Kindheit kommt es dann durch den Einfluss von Faktoren, welche Th1- Immunantworten induzieren (Bakterien, Viren), zu einem Umschwenken der anfänglichen Th2- Dominanz in Th1 dominierte Immunantworten. Dies geschieht bei den gesunden Kindern, während bei atopischen Kindern eine weitere Steigerung der Th2- Zellen nachzuweisen ist [Novak, Bieber, 2005; Leung, Bieber, 2003]. Ob Th1 oder Th2 dominiert, ist abhängig vom Interleukin-4 (Leitzytokin der Th2- Zelle) und -12 (Th1- Zelle), von der Interaktion zwischen T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen sowie der Allergenmenge [McKay, 2001].

Das AE zeichnet sich in der Akutphase durch eine Th2-Immunantwort mit bevorzugter Produktion von IL-4 und IL-13 (Stimulation der IgE- Synthese), IL-10 (Blockade der Aktivierung von Th1-Zellen) und IL-5 (Förderung der Reifung eosinophiler Granulozyten) aus (IgE- vermittelte Soforttypreaktion). Während die zweite, chronische Phase über die Th1-Zytokine für die Ausbildung des eigentlichen Ekzems verantwortlich ist [Hengge, Ruzicka, 2006].

In der Regulation der IgE- Bildung spielen T- Lymphozyten, insbesondere vom Zytokinsekretionstyp Th2 (IL -4, -5, -13) die entscheidende Rolle [Braun- Falco et al, 2005]. Der Wechsel von unreifen B- Lymphozyten zu Antigen- präsentierenden Zellen wird von Zytokinen kontrolliert, die unter T- Zellen stehen. So wird die IgE- Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13 gefördert und von Interferon γ (IFN- γ) unterdrückt.

Die folgende Tabelle zeigt immunologische Veränderungen in der atopischen Haut auf.

Tab.2: Immunologische Veränderungen in atopischer Haut

	Veränderung	Gewebe	Häufigkeit
<u>Zellen</u>			
B-Lymphozyten	normal	Blut	
T-Lymphozyten	erniedrigt	Blut	1/10
CD4+-Zellen	erhöht	Haut	alle
Eosinophile	erhöht	Blut	½
Mastzellen	erhöht	Haut	alle
<u>Immunglobuline</u>			
IgE	erhöht	Serum	1/3-1/2
<u>Mediatoren</u>			
Lösliche IL-2-Rezeptoren	erhöht	Serum	2/3
IL-4:IFN- γ -Ratio	erhöht	Haut Lymphozyten	?
Histaminfreisetzung	erhöht	Blut Basophile	2/3

[Mygind et al., 1998]

Ursachen für den IgE- Anstieg sieht man einerseits in der erhöhten IgE- Produktion und andererseits beim Defekt der T- Suppressorzell- Funktion. Ca. 20-30 % der Patienten mit AE zeigen normale IgE- Spiegel und keine allergen- spezifische Sensibilisierung auf Aero- und Nahrungsmittelallergene (= intrinsisches AE). Sie weisen aber identische klinische Symptome wie Patienten mit extrinsischem AE auf [Hengge, Ruzicka, 2006; Novak, Bieber, 2004].

Beim AE ist auch die zelluläre Abwehr herabgesetzt. Folglich kommt es häufig zu Infektionen mit Viren und Bakterien, was sich klinisch als Eczema herpeticatum bzw.

Staphylokokkensuperinfektionen äußert. Die atopische Entzündung der Haut wird von einem T- Zellinfiltrat beherrscht, das über die Th2- Prädominanz zur Differenzierung der B- Zelle in eine IgE sezernierende Plasmazelle führt. Nach der Antigenpräsentation über die dendritischen Langerhans- Zellen, die von der Epidermis in die Lymphknoten wandern, kehren die sensibilisierten und CLA (cutane Lymphozyten- Antigen)- positiven T- Lymphozyten in die Haut zurück. Sie sezernieren neben anderen Zytokinen auch Fas (fibroblast associated)- Ligand und Tumornekrosefaktor (TNF), der die Keratinozyten in die Apoptose führt. Dadurch lösen sich die interzellulären E- Cadherin- Verbindungen auf, während die Desmosomen erhalten bleiben. Das entzündliche Ödem entsteht [Braun- Falco et al., 2005].

Patienten mit AE weisen eine trockene, sensitive Haut (Xerosis) auf, die auf eine gestörte interzelluläre Lipiddoppelschicht zurückzuführen ist. Ceramide, die durch unterschiedliche Enzyme (Shingomyelinase, Ceramidase) beeinflusst werden, sind dafür verantwortlich [Proksch et al., 2003]. Die Störung der epidermalen Barriere führt zur erleichterten Penetration von Allergenen oder Irritantien [Hengge, Ruzicka, 2006; Busmann, Novak, 2006]. Bei atopischer Haut besteht eine veränderte Fettsäurezusammensetzung. Der epidermale Lipiddefekt beruht möglicherweise auf einem Mangel oder Defekt des Enzyms Delta-6-Desaturase mit resultierendem Mangel an essentiellen Fettsäuren (ungesättigte ω -6-Fettsäuren) [Fritsch, 2004].

Bereits eine trockene Haut- das Charakteristikum des AE- ist mit Juckreiz (Pruritus) der sich durch nächtliche Juckreizattacken zeigt, verbunden. Für Patienten mit AE wird eine verminderte Juckreizschwelle beschrieben [Braun- Falco et al., 2005]. Chronisch stark juckende Hauterscheinungen können zu psychischen Veränderungen Anlass geben. Der Juckreiz wird durch Neuropeptid (Substanz P)- induzierte Mediatorfreisetzung aus eosinophilen Granulozyten und Mastzellen verstärkt. Im Sinne von bedingten Reflexen wird Stress und Stressverarbeitung als relevant für die Krankheit angesehen [Braun- Falco et al., 2005; Hengge, Ruzicka, 2006].

Klinische Manifestationen

Die klinische Manifestation ist intraindividuell im Krankheitsverlauf sehr unterschiedlich. Im Laufe des Lebens ändern sich Morphologie und Lokalisation der Prädilektionsstellen. Es wechseln sich in unregelmäßigen Abständen Schübe mit Remissionen ab. Das AE kann im Säuglingsalter beginnen und bereits nach wenigen

Monaten sistieren, sich erst nach der Pubertät verlieren oder bis ins Seniorenalter fortbestehen. Häufig werden die Ekzemschübe mit der Zeit milder. So weisen Erwachsene selten nur Handekzeme als alleinigen Ausdruck eines AE auf. Bis nach der Pubertät verschwindet das Krankheitsbild bei 60 %, allerdings bleibt eine gesteigerte Hautempfindlichkeit lebenslang bestehen [Novak, Bieber, 2005]. Als prognostisch ungünstig haben sich ein früher Beginn des AE, ein schweres AE im ersten halben Jahr, das Aufwachsen als Einzelkind, ein sehr hoher IgE- Serumspiegel und Assoziationen mit Atemwegserkrankungen erwiesen [Wüthrich, 1999].

Im Säuglingsalter kann die Diagnosestellung schwierig sein, da auch viele andere Erkrankungen differentialdiagnostisch zu erwägen sind. Hierfür wurde die Bezeichnung Eczema infantum eingeführt, die Ekzeme in einen Überbegriff für eine Reihe verschiedener ekzematöser Erkrankungen (seborrhoisches Ekzem, Windeldermatitis) darstellt. Oft ist eine genaue differenzialdiagnostische Abgrenzung erst im Verlauf des 1. Lebensjahrs möglich [Fölster- Holst, 2007]. Klinisch kann sich das AE als Erythem (entzündliche Rötungen), Papel, Vesikel, Erosion, Mikrovesikulation, Krusten- und Schuppenbildung zeigen. Stirn, behaarter Kopf und seitliche Wangenregion sind zuerst betroffen. Die verkrusteten, gelb- bräunlichen Hauterscheinungen erinnern an angebrannte Milch, die zur Bezeichnung Milchschorf geführt hat. Die Erkrankung breitet sich dann auf das gesamte Integument zunächst unter Prädilektion der Streckseiten aus. Die Effloreszenzen neigen zur bakteriellen Sekundärinfektion bzw. Superinfektion (Impetiginisierung).

Nach dem 1. Lebensjahr folgen den exsudativen Hautveränderungen mehr trockene Ekzempläsionen. Die Prädilektionsstellen sind jetzt die Gelenkbeugen (Handgelenke, Ellenbeuge, Kniekehlen), das Gesicht sowie Fußrücken und Hände. Unscharf begrenzte Rötungen, Papeln, Exkorationen mit Krusten sowie beginnende Lichenifikationen sind typisch. Hypo- und Hyperpigmentierungen können hinzukommen.

Im weiteren Verlauf verbleiben die Hauterscheinungen stets symmetrisch mit Prädilektionsstellen im Gesicht (Stirn, Augenlider, perioral), am Hals (Nacken und seitliche Halspartien), obere Brust, Schultergürtel, Gelenkbeugen, Hand- und Fußrücken. Provokationsfaktoren, psychische Belastung und Triggerfaktoren führen zur Exazerbation mit anfallsartigem Erythem (Flush), das über den starken Juckreiz bzw. das Kratzen in ekzematöse Veränderungen übergeht. Chronische Veränderungen gehen mit Lichenifikationen und Xerosis einher. An den Extremitäten können Prurigo-Knoten

(stark juckende Knoten) entstehen, die besonders schwere Verlaufsformen kennzeichnen [Heppt et al, 1998; Hengge, Ruzicka, 2006; Fölster- Holst, 2007].

Allergene

Eine mangelnde Stimulation des Immunsystems durch verbesserte Hygiene, Einsatz von Antibiotika, neuen Impfstrategien, weniger Infektionen wird als Hygiene oder Urwald-Hypothese zusammengefasst. In der Mehrzahl sogenannter IgE- definierter Autoantigene (z.B. Hom S1, Ara-Nac, Ara-Calc) handelt es sich um zytoplasmatische Proteine. Es ist vorstellbar, dass eine Störung der Homöostase der Haut (z.B. Kratzen, UV, Bakterien) zur Freisetzung und Präsentation der Autoantigene führt und damit eine pathogene T-Zell- Autoreaktivität auslöst [Leung, Bieber, 2003].

Neben der genetischen Disposition gibt es eine Reihe von individuellen endogenen und exogenen Triggerfaktoren, die einen Ekzemschub auslösen können.

Zu den Triggerfaktoren zählen:

- Aeroallergene wie Pollen, Hausstaubmilben oder Schimmelpilze
- Nahrungsmittelallergene (Kuhmilch, Hühnerei, Nüsse), Alkohol, Gewürze
- Mikrobielle Faktoren: Viren, Bakterien, Pilze
- Psychischer Stress
- Kontaktallergene bzw. Irritantien (Wolle, Seife, Nickel, Duftstoffe)
- Klima (extreme Hitze oder Kälte; trockene Luft)
- Hormone
- Schweiß
- Tierhaare/ -epithelien
- Schadstoffe (Tabakrauch)

[Fölster- Holst et al., 2000; Novak, Bieber, 2005].

Diagnostik

Die Diagnostik des AE basiert auf der Kombination von klinischen Zeichen, Familienanamnese und allergologischer Abklärung. Diagnosekriterien wurden von Hanifin und Rajka aufgestellt. Danach müssen mindestens 3 Haupt- und 3 Nebenkriterien, die in folgender Tabelle aufgeführt sind, vorhanden sein.

Tab.3: Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems (nach Hanifin und Rajka)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Massiver Juckreiz (<i>Pruritus</i>) (v.a. nächtlich)	<i>Trigger des atopischen Ekzems</i> Kutane Irritationen (z.B. Wolle, Schwitzen) Nahrungsmittelunverträglichkeit Umweltfaktoren Emotionale Faktoren
<i>Typische Morphe</i> Ekzem Lichenifikation der Beugen Papel	<i>Besonderheiten des atopischen Gesichtes</i> Gesichtsblässe Gesichts-, Perioral-, Lidexzem Konjunktivitis, gedoppelte Lidfalte, halo-nierte Augen Cheilitis Periorale Fältchen
<i>Typische Lokalisation</i> Beim Kind: Gesicht und Extremitäten-streckseiten Beim Jugendlichen und Erwachsenen: Ellenbeugen und Kniekehlen	Anteriore Fältchen
<i>Atopische Eigen- und Familienanamnese</i> Allergische Rhinokonjunktivitis Allergisches Asthma bronchiale Atopisches Ekzem	<i>Immunologische Auffälligkeiten</i> Positive Hauttests (Typ I) Erhöhtes Serum IgE
<i>Verlauf:</i> chronisch undulierend, rezidivierend	<i>Andere</i> Früher Beginn Trockene Haut (Xerosis) Ichthyose Hyperlinerarität der Handflächen Pityriasis alba Keratosis pilaris Hand-, Fuß-, Mamillenekzem Weißer Dermographismus

	<p><i>Komplikationen</i></p> <p>Bakterielle und virale Hautinfektionen</p> <p>Erythrodermie</p> <p>Katarakt</p>
--	---

[Fölster- Holst, 2007].

Biopsien von Patienten mit AE zeigen histologisch unspezifische Veränderungen im Sinne eines Ekzems: Spongiose (interzelluläres epidermales Ödem) in der Akutphase und Akanthosen (erhöhte Anzahl von Keratinozyten und Verdickung des Stratum spinosum) im chronischen Stadium [Fritsch, 2004; Hengge, Ruzicka, 2006].

Mit der Hauttestung (Prick- Test) an der Beugeseite des Unterarms oder am Rücken kann das allergenspezifische IgE auf Mastzellen nachgewiesen werden. Zur Ermittlung des Schweregrades des AE wird ein Scoring System (SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis) durchgeführt (s. Methodikteil) [Fölster- Holst, 2007].

Therapie

Die Basistherapie umfasst die regelmäßige Pflege und die Karenz der Provokationsfaktoren. Bei Exazerbation werden kurzfristig antiinflammatorisch wirksame Externa (Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren (Protopic, Elidel)) eingesetzt. Adjuvant haben sich die UV- und Klimatherapie bewährt. Eine starke Impetiginisierung erfordert eine systemische Antibiotikatherapie, die durch eine topische Antiseptikabehandlung zu ergänzen ist. Den viralen Komplikationen wie Mollusca contagiosa oder Eczema herpetivatum wird mit einer Kurettagebehandlung bzw. der systemischen Gabe von Aciclovir begegnet. Gerade im Kindesalter helfen abends verabreichte systemisch sedierende Antihistaminika, so dass das betroffene Kind und die Familie durchschlafen kann. Als systemische Immunsuppressiva, wenn auch selten, wird Cyclosporin (Zytokininhibitor) eingesetzt [Fölster- Holst, 2007].

Prävention

Bei Kindern mit genetischer Disposition zum AE kann Stillen (4-6 Monate) den Ausbruch der Erkrankung nicht verhindern, jedoch hinauszögern. Eine Beikost sollte möglichst nicht vor dem 4. Lebensmonat erfolgen. Falls das Stillen nicht oder nicht ausreichend möglich ist, ist eine hydrolisierte hypoallergene Säuglingsnahrung (HA-Nahrung) zu empfehlen. Dabei ist darauf zu achten, dass bei schwer betroffenen

Milcheiweissallergikern stark hydrolysierte Formula induziert ist. Rauchen der Mutter in Schwangerschaft und Stillzeit erhöht das kindliche Risiko ein AE zu entwickeln. Eine mögliche Belastung durch Hausstaubmilben ist z.B. durch Encasings (milbendichter Matratzenbezug) zu senken. Schimmelpilzwachstum (hohe Luftfeuchtigkeit, mangelnde Lüftung) ist zu meiden und der Verzicht von (felltragenden) Haustieren ist ratsam. Nahrungsmittelallergene spielen eine geringere Rolle als oft angenommen wird. Aeroallergene können zur Exazerbation führen, was sich in einer saisonalen Verstärkung in den Sommer- (Pollen) oder in den Herbst- und Wintermonaten (Hausstaubmilben) bemerkbar machen kann [Fölster- Holst, 2007].

2.2 Nahrungsmittelallergie

Definition

Durch Nahrungsmittel können auf verschiedene Weise Krankheitssymptome ausgelöst werden. Laut EAACI wird die Nahrungsmittelunverträglichkeit (NMU; food hypersensitivity) in *toxische* und *nicht- toxische* Reaktionen unterteilt.

Der *nicht- toxische* Zweig differenziert nach immunologischen Aspekten 2 Subgruppen:

a) *Nicht immunologisch* als *Nahrungsmittelintoleranz* (food intolerance);

sie umfasst Krankheitsbilder unterschiedlicher Ätiologie:

- Toxine in Nahrungsmitteln, die direkt vorhanden sind oder aus Bakterien freigesetzt werden, lösen überwiegend akute Krankheitsbilder aus.
- Angeborene Enzymdefekte, die bereits bei Erstkontakt ohne vorherige Sensibilisierung Reaktionen auslösen (= Nahrungsmittel- Idiosynkrasie), z.B. Laktoseintoleranz oder Phenylketonurie.
- Durch in Nahrungsmitteln entweder vermehrt vorkommende oder unspezifisch freigesetzte vasoaktive Amine, wie Histamin oder Tyramin, können IgE-vermittelte Frühreaktionen sehr ähnliche Symptome hervorrufen.
- Lebensmittelzusatzstoffe können genauso wie z.B. Medikamente (ASS) Reaktionen entsprechend der Soforttypallergie auslösen, die jedoch nicht immunologisch vermittelt sind und daher als pseudoallergische Reaktionen bezeichnet werden.
- Aversionen (Abneigungen) gegen Nahrungsmittel müssen abgegrenzt werden.

b) *Immunologisch als Nahrungsmittelallergie (food allergy)*;

Nahrungsmittelallergien sind

- entweder typische allergische Sofortreaktionen (z.B. klassische Kuhmilchallergie mit Angioödem)
- allergische Spätreaktionen (z.B. Ekzemverschlechterung bei AE) [Johansson et al., 2001; Werfel, 2001].

Die Definition der *IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie (NMA)* umfasst:

- Es handelt sich um eine immunologische, spezifische Antwort.
- Die Auslösung ist bereits durch kleine Mengen möglich.
- Die Reaktion ist überzeugend und reproduzierbar.
- Die immunologische Antwort unterscheidet sich von der nicht reagierender Personen, die das Nahrungsmittel vertragen [Saloga et al., 2006; Jäger, Wüthrich, 2002; Fritsch, 2004; Niggemann, 2003].

Nahrungsmittelallergene sind Moleküle, die nach oraler Aufnahme bei bereits sensibilisierten Personen eine T-Zell-abhängige Immunantwort mit Bildung von spezifischen Antikörpern der IgE-Klasse durch B-Zellen auslösen. Es handelt sich hierbei häufig um Proteine, zumeist wasserlösliche Glykoproteine. Grundsätzlich besitzen fast alle Nahrungsmittel eine allergene Potenz. In der Regel werden nutritive Allergene oral aufgenommen. Auch direkter Haut- oder Schleimhautkontakt sowie inhalativ aufgenommene Nahrungsmittelallergene können allergische Reaktionen auslösen [Schäfer, Breuer, 2003; Brinkmeier, 2006; DGE, 2007].

Nahrungsmittelallergene besitzen Molmassen zwischen 5-70 kDa. Kleinere Moleküle sind nicht mehr immunogen, größere Moleküle können die Schleimhaut nicht mehr penetrieren. Allergene Proteine haben einen isoelektrischen Punkt im sauren Bereich, aber auch basische Allergene sind bekannt. Für die Kreuzvernetzung an zellständigen IgE-Molekülen muss ein allergenes Molekül mindestens 2 IgE-Epitope (= Antikörperbindende Bereiche von Antigenen) tragen.

Stark allergene Proteine weisen aufgrund intrinsischer proteolytischer Aktivitäten eine gesteigerte Schleimhautpermeabilität auf. Die allergene Wirkung setzt eine besondere Stabilität gegen Lebensmittelverarbeitungen und Verdauungsenzyme voraus. Zahlreiche Nahrungsmittelallergene sind relativ resistent gegen Verdauungsenzyme (z.B. β -Laktoglobulin), andere (z.B. α -Laktalbumin) werden proteolytisch gut abgebaut. Viele Lebensmittel sind auch in erhitzter oder verarbeiteter Form allergen (z.B. beim

Kuhmilchallergen hitzestabile β -Laktoglobulin, aber hitzelabile α -Laktalbumin [Saloga et al., 2006].

Die Allergene sind mit verschiedenen physiologischen Funktionen verbunden. Es existieren u.a. Regulator-, Transportproteine, Enzyme, -inhibitoren, pflanzliche Speicherproteine und Teile des pflanzlichen Abwehrsystems [Saloga et al., 2006].

Epidemiologie

Die Nahrungsmittelallergie (NMA) im Kindesalter hat eine Prävalenz von 2-8 % je nach Autor [Saloga et al., 2006; Sampson, Ho, 1997]. Bei Erwachsenen wird eine Häufigkeit objektivierbarer NMA von 1-2 % angenommen. Schwere Reaktionen nach Verzehr wurden in Großbritannien bei 1,4-1,8 % und in den Niederlanden bei 2 % der erwachsenen Bevölkerung festgestellt. Demgegenüber zeigen Befragungen jedoch, dass 10-20 % der Bevölkerung glauben an einer NMA zu leiden [Hengge, Ruzicka, 2006; Schäfer, Breuer, 2003; Bischoff, Manns, 2001]. Die Prävalenz von IgE-mediierter Nahrungsmittelallergien bei jungen Erwachsenen ist niedrig, nur 1,3 % erwähnten schwere allergische Reaktionen [Wood et al., 2002]. Anhand von Interviews bzgl. Nahrungsmittelallergien- und intoleranzen ergab die Prävalenz für Frauen 27,5 % und für Männer 14,0 % [Schäfer, Breuer, 2003; Schäfer et al., 2001]. Bei Untersuchungen zur internationalen Prävalenz berichteten 12 % der Befragten über eine Nahrungsmittelallergie bzw. -intoleranz mit erheblichen regionalen Unterschieden: Spanien 4,6 % und Australien 19,1 % [Woods et al., 2001; Schäfer, 2008].

Pathogenese

Entsprechend anderer Allergien kann man auch bei der NMA 2 Phasen unterscheiden:

- Sensibilisierungsphase (Immunantwort) vom Antigen (=Allergen)-Erstkontakt bis zur Produktion entsprechender Antikörper bzw. Proliferation spezifisch reaktionsfähiger T-Effektorzellen. Nach dieser Phase ist der Betreffende sensibilisiert, aber noch nicht erkrankt.
- Manifestationsphase, in der beim Sensibilisierten durch erneuten Allergenkontakt eine pathogene Immunreaktion ausgelöst wird, d.h. es kommt zum „Bridging“ mit den IgE-Antikörpern. Die Folge sind Degranulation und Freisetzung von Mediatoren mit entsprechend klinischen Symptomen wie z.B. AB oder RA [Jäger, Wüthrich, 2002; DGE, 2007].

Die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel beginnt im frühen Kindesalter, wobei eine pränatale Sensibilisierung gegen mütterliche Nahrungsmittelallergene (diaplazentar), oder eine orale Sensibilisierung postpartem durch Allergene in der Nahrung oder in der Muttermilch erfolgen kann [Jäger, Wüthrich, 2002; Fritsch, 2004].

Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Schutzfunktion der Darmschleimhaut und die Barrierenfunktion ebenso wie die Verdauungsleistung und das Immunsystem noch nicht völlig ausgebildet. Die schützende Darmschleimhaut entwickelt sich erst in den ersten Lebenswochen. In der Neugeborenenperiode erfolgen in hohem Maße Sensibilisierungen mit einer physiologischerweise gesteigerten Aufnahme von Antigenen. Die erhöhte Durchlässigkeit der Enterozyten ist durch die Entwicklung der mikrovillösen Lumenoberfläche bedingt [Jäger, Wüthrich, 2002; Saloga et al., 2006]. Mit der Reifung des intestinalen Immunsystems und der Entwicklung einer oralen Toleranz bilden sich viele Nahrungsmittelallergien nach entsprechender Eliminationsdiät zurück [Wüthrich, 2005; Sicherer, 2002].

Zur Sensibilisierung kommt es vermutlich über die erhöhte Resorption von unverdauten Makromolekülen. Nach der Aufnahme werden diese in intakter Form von der Mukosaschleimhaut absorbiert und interagieren direkt mit den T- und B- Lymphozyten bzw. mit den Antigen- präsentierenden Zellen. Somit können einzelne Makromoleküle über M- Zellen in den Peyer- Plaques Kontakt mit dem immunkompetenten Gewebe des Darms (GALT = gut associated lymphoid tissue) aufnehmen. Einerseits ist über B- Lymphozyten die Produktion von Immunglobulinen möglich, andererseits tritt auch eine zellvermittelte Immunität auf [Saloga et al., 2006; Sicherer, 2002; Sabra et al., 2003].

Klinische Manifestationen

Manifestationen von Nahrungsmittelallergien sind grundsätzlich in jedem Alter möglich. Eine Häufung lässt sich innerhalb der ersten Lebensmonate feststellen. In den folgenden Jahren bildet sich die NMA in 40-50 % der Fälle zurück. Die zweithäufigste Manifestationszeit ist das Jugend- und Erwachsenenalter (15. und 35. Lebensjahr) mit einer Prävalenz von 2-36 %, wobei lediglich 0,5-14 % generalisierte Symptome zeigen. Die Prävalenz der NMA hängt stark von lokalen Ernährungsgewohnheiten ab, z.B. in Skandinavien häufig Fisch, in Japan häufig Sojabohnen [Brinkmeier, 2006].

Nahrungsmittelallergien werden durch verschiedene Faktoren moduliert:

- Genetische Prädisposition
- Potenz, Frequenz und Menge des Allergens

- Zubereitung (roh, gekocht, gebacken)
- Reaktionslage des Organismus (hormonell (Menstruation), vegetativ, entzündliche Veränderungen an der Darmschleimhaut, Infekte)
- körperliche Triggerfaktoren (Sport)
- psychische Faktoren
- Saisonaler Einfluss (z.B. pollenassoziierte NMA)
- Kumulative Effekte bei polyvalenter Allergie
- Adsorptionsfördernde Substanzen (Gewürze, Alkohol, Coffein)
- Medikamentengabe, z.B. ASS, Prostaglandinsynthesehemmer [Saloga et al., 2006; DGE, 2007; Chandra, 1997].

Das klinische Erscheinungsbild wird einerseits durch den Sensibilisierungsgrad, andererseits aber auch durch physikochemische Eigenschaften des Allergens bestimmt. So erzeugen hitze- und magensaftstabile Allergene (z.B. Erdnuss, Fisch) oft systemische Reaktionen, während thermo- und pH- labile Allergene (z.B. Apfel) eher orale Symptome hervorrufen [Ebener, Breiteneder, 2002].

Das Manifestationsspektrum reicht von lokalen Symptomen über milde Allgemeinreaktionen bis zum anaphylaktischen Schock mit z. T. tödlichem Ausgang. Die klinischen Symptome einer NMA können sich auf ein oder mehrere Organe manifestieren, wobei die Haut als Hauptmanifestationsorgan zu sehen ist.

Tab.4: Manifestationsorgane bei NMA

Saloga et al.,2006	In erster Linie an der Haut, seltener am Gastrointestinaltrakt und andere Organe, minimal bronchiale Obstruktion
Fritsch, 2004; Brinkmeier, 2006; Heppt, et al. 1998	Haut und Schleimhaut 45 %, Atemwege 20-25 %, Gastrointestinaltrakt 20 %, Herz- Kreislaufsystem 10-15 %
Thiel, 1991	Haut 19,7 %, Gastrointestinaltrakt 11 %, Atemwegen 8,1 %
Sampson, 1999; Bahna, 2003	1. Gastrointestinaltrakt, 2. Haut
Schäfer, 2008	Urtikaria 57 %, Angioödeme 26 %, Gastrointestinaltrakt 22 %, Ekzem 10 %, Kopfschmerzen 10 %, Rhinitis und OAS je 6,5 %, Asthma 5,7 %, Anaphylaxie 2,7 %

Im Zeitraum 1990-2000 wurde eine jährliche Inzidenz von 0,006 Todesfällen pro 100.000 Kindern zwischen 0-15 Jahren verzeichnet [Maddougall et al., 2002].

Tab.5: Klinische Symptome bei NMA

Haut	Gastrointestinaltrakt
Urtikaria, Exanthem	Übelkeit, Erbrechen
Angiodem	Diarrhoe
Ekzemverschlechterung	Obstipation, Meteorismus
Pruritus	Leibschmerzen
Flush	Gewichtsverlust, Dystrophie
Respirationstrakt	Diverse Symptome
Bronchiale Obstruktion	Kopfschmerzen (Migräne)
Rhinokonjunktivitis	Müdigkeit, Abgeschlagenheit
Larynxödem, Stridor	Fieber
Husten	Unruhe, Irritabilität
Asthma	Anaphylaktische Reaktionen
Herz- Kreislaufsystem	
Extrasystole, Tachykardie	
Hypotonie	

[Jäger, Wüthrich, 2002; Fritsch, 2004].

Eine Sonderform der NMA ist die körperliche anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (exercise induced anaphylaxis). Im wesentlichen betrifft es Kohlenhydrate, die Stunden nach dem Verzehr Symptome auslösen. Die Nahrungsmittel werden ohne Anstrengung jedoch vertragen [Fritsch, 2004; Thiel, 1991; Bahna, 2003].

Früh- oder Soforttypreaktionen treten als IgE- vermittelte Symptome gewöhnlich innerhalb von Minuten bis 2 Stunden nach Verzehr auf. Die auftretenden Symptome wie Urticaria, Exanthem bis zum anaphylaktischen Schock sind nicht zwangsweise mit einer Exazerbation des AE verbunden. Bei nichtallergischen Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Symptomatik meist innerhalb der ersten 4-6 Stunden zu erwarten, selten mit lebensbedrohlicher Symptomatik. Typisch ist die dosisabhängige Reaktion bei Erstkontakt ohne eine vorausgehende Sensibilisierung. Nach der Exposition treten IgE- vermittelte Spätreaktionen meist nach mehr als 2

Stunden auf, doch auch nach 24-48 Stunden können Reaktionen beobachtet werden, zumeist als Flare- up vorbestehender Ekzeme (sogenannter biphasischer Verlauf) [Niggemann, Wahn, 2002; Wedi, Kapp, 2006]. Im Rahmen des AE treten am häufigsten kombinierte Früh- und Spätreaktionen oder isolierte Frühreaktionen auf. Bei einer doppelt- blinden placebo- kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) traten bei 60 % der AE- Kinder kombinierte Sofort- und Spätreaktionen auf, alleinige Sofortreaktionen zeigten sich in 28 % der Fälle und Spätreaktionen bei 12 %. Kutane Symptome manifestierten sich bei allen Soforttypreaktionen, während zusätzliche gastrointestinale Symptome nur bei 15 % auftraten. Schwere anaphylaktische Reaktionen treten offensichtlich bei Kindern mit einem AE eher selten auf [DGE-Arbeitskreis, 2005; Breuer, Kapp, Werfel, 2003]

Allergene

Zu den häufigsten Nahrungsmittelallergenen zählen: Hühnerei, Kuhmilch, Soja, Nüsse, Fisch und Weizen.

Tab.6: Häufige Nahrungsmittelallergene in Deutschland

	Anteil in %	Auftreten anaphylaktischer Reaktionen
Früchte	32	+
Gemüse	15	(+)
Milch	11	++
Nüsse und. Erdnuss	8	+++
Ei	7	++
Fisch, Schalentiere	7	++
Weizen	5	(+)

[Altmeyer P, Bacharach-Buhles, 2002]

Die Nahrungsmittel, die im Säuglings- und Kindesalter eine Typ-1-Reaktion auslösen, sind Grundnahrungsmittel wie Kuhmilch und Hühnereiweiß, gefolgt von Weizen, Soja, Nüsse und Fisch. Bei Erwachsenen sind Nahrungsmittelallergien selten. Je jünger die Kinder zum Zeitpunkt des ersten Auftretens allergischer Symptome sind, desto größer ist die Chance, dass sich diese bis zum Schulalter wieder verlieren. 85 % der Kinder

zeigen nach 3-5 Jahren eine klinische Toleranz. Dies gilt besonders für Kuhmilch- und Hühnereiallergie; ca. 80 % der Kinder mit Soforttyp- Symptomen verlieren eine Kuhmilchallergie bis zum Schulalter. Auch Weizen und Soja werden dann zumeist wieder toleriert. Später erworbene Sensibilisierungen auf Erdnuss, Nüsse, Fische oder Schalentiere bleiben länger klinisch persistent [Ehlers, 2001; Novak, Bieber, 2004, Thong, Hourihane, 1993; Eigenmann et al., 1998]. Hingegen sind bei Jugendlichen und Erwachsenen pollenassozierte Allergene wie Nüsse, Getreide, Obst- und Gemüsesorten relevant [Heppt et al., 1998; DGE, 2003; Hengge, Ruzicka, 2006; Wood et al., 2002]. Die Mehrheit der Kinder reagiert auf 1-2 Nahrungsmittel: auf ein Nahrungsmittel 21 %, auf 2 Nahrungsmittel 30 % und auf 3 Nahrungsmittel 27 % [Ziegert, Fiedler, 2003]. Bei der Identifizierung von Nahrungsmittelallergien treten multiple Bindungsmuster auf, d.h. einige Patienten sind gleichzeitig gegen mehrere Proteine aus einem Nahrungsmittel sensibilisiert [Hadley, 2006]. Die Kuhmilchallergie betrifft 2,5 % aller Kinder im ersten Lebensjahr, wobei IgE- meditierte Reaktionen deutlich überwiegen (60 % der Milchallergiker). Hühnerei, Milch, Erdnüsse und Soja machen ca. 87 % der dokumentierten NMA aus und lösen 88 % der schweren Symptome aus [Sampson, 2001;]. Positive Provokationstests gab es zu 87 % bei Hühnerei, 84 % bei Milch, 93 % bei Soja und 90 % bei Weizen. Bereits die entsprechende Anamnese (mit schweren anaphylaktischen Reaktionen) war hingegen bei Erdnuss (43 %) bzw. Fisch (33 %) ausreichend zur Diagnosestellung [Sampson, Ho, 1997].

Kreuzreaktionen

Ursache von sogenannten Kreuzreaktionen sind gleiche IgE- bindende Epitope in Aeroallergenen und Nahrungsmitteln (phylogenetische Verwandtschaft). Wichtige Beispiele von Kreuzreaktionen werden in Tab. 7 dargestellt [Hengge, Ruzicka, 2006]. In aller Regel fehlt bei der pollenassozierten NMA die primäre Sensibilisierung auf das Nahrungsmittel. Bei inhalativer Allergenaufnahme treten die Allergene in direkten Kontakt mit immunkompetenten Zellen des Respirationstrakts [Ehlers, 2001]. Diese Kreuzreaktionen manifestieren sich klinisch als orales Allergiesyndrom (OAS), selten gehen sie mit schwerwiegenden Symptomen einher [Saloga et al.,2006].

Die pollenassoziierte NMA gegen frisches Obst, Gemüse und Nüsse ist in den deutschsprachigen Ländern bei Jugendlichen und Erwachsenen die häufigste Nahrungsmittelallergie mit einer geschätzten Prävalenz von 2-4 %.

Die wichtigste Gruppe der kreuzreaktiven Proteine stellen die mit Bet v1 (Hauptallergen des Birkenpollen) verwandten Allergene der Bet-v-1- Familie dar. Mitglieder dieser Allergenfamilie wurden in Apfel, Birne, Haselnuss, Sellerie, Karotte und Sojabohne identifiziert. Die Aminosäuresequenzen der kreuzreaktiven Lebensmittel weisen Sequenzidentitäten von ca. 40-60 % mit Bet-v-1 auf.

Auch die Kohlenhydratanteile von Glykoproteinen (aus verschiedenen Pflanzen) können eine IgE- Antwort auslösen. Bis zu 50 % der Sellerieallergiker weisen IgE- Antikörper gegen diese kreuzreaktiven Kohlenhydratpitope (cross-reaktive carbohydrate determinants; CCD) auf. Die CCD sind „panallergene Strukturen“, mit deren Anwesenheit in sämtlichen Pollenarten und pflanzlichen Lebensmitteln zu rechnen ist.

Als klassische Nahrungsmittelallergene wurden Lipid- Transfer- Proteine (LTP) aus Prunoideae- Früchten (Kirsche, Pflaume, Aprikose, Pfirsich) und Haselnuss, Mais, Tomate, Salat und Spargel charakterisiert. Diese Proteine bilden eine Allergenfamilie mit hoher Kreuzreaktivität zwischen den hoch homologen LTP der verwandten Gruppe von Prunoideae- Früchten. Es sind Fälle von schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Prunoideae bekannt [Saloga et al.,2006].

Kreuzreaktion zwischen Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen

Der inhalative Sensibilisierungsweg wird durch die berufsbedingten Inhalationsallergien in der Lebensmittelindustrie deutlich. Zahlreiche Lebensmittel oder -bestandteile wirken inhalativ stark sensibilisierend und führen zu einer Symptomatik, die auf oralem Weg nur äußerst selten geschieht (z.B. Mehlbestandteile, Backmittel, Enzyme (Trypsin, Pepsin), Knoblauch oder Zwiebeln) [Saloga et al., 2006; Becker et al., 2005].

Tab.7: Kreuzreaktionen von Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen

Inhalationsallergie	Nahrungsmittelallergie	Kreuzreaktive Allergene
<i>Pollen</i>		
Birke	Haselnuss, Mandel, Apfel, Birne, Kirsche, Pfirsich, Nektarine, Aprikose, Pflaume, Kiwi, Sellerie, Karotte, rohe Kartoffel	Bet-v-1-Familie Profiline CCD <u>Bet-v-6-verwandte Allergene</u>
Birke/Beifuß	Sellerie, Karotte, Kartoffel, Gewürze	Profiline CCD <u>60-kD-Proteine</u>
Gräserpollen	Melone, Orange, Tomate, Kartoffel, Mangold, Erdnuss, <u>Soja, Erbse, Getreide (selten)</u>	Profiline CCD
Traubenkraut	Wassermelone u.a., Banane, Zucchini, Gurke	Profiline (möglich) CCD (möglich)
<i>Vogelproteine/Federn</i>	Hühnereigelb	α - Livetin (Serumalbumin)
<i>Milben</i>	Crustaceae, Schnecken	Tropomyosin, Der f 7
<i>Rinderepithelien</i>	Kuhmilch	Rinderserumalbumin Immunglobulin

[Saloga et al., 2006].

Kreuzreaktionen zwischen Nahrungsmittelallergenen

Wichtige Kreuzreaktionen sind u.a. bekannt zwischen Fischarten, Garnelenarten und anderen Schalen- und Weichtieren, Milch und Fleisch, Milch verschiedener Säugetiere, Leguminosen, Nüssen, verschiedenen Getreidearten bei geringer Kreuzreaktion zu Gräserpollen sowie Allergenen aus verschiedenen Steinfrüchten ohne Kreuzreaktion zu Pollen [Saloga et al., 2006].

Kreuzreaktionen zwischen Latex- und Nahrungsmittelallergenen

Die Latexallergie ist mit Unverträglichkeiten gegen bestimmte pflanzliche Lebensmittel assoziiert (Latex- Frucht- Syndrom). Zu diesen zählen Esskastanie, Avocado, Kiwi, Banane, Paprika, Tomate und Kartoffel [Saloga et al., 2006].

Familien der Proteine

Die Proteine der Nahrungsmittel lassen sich in Protein- und Superfamilien nach ihrer Löslichkeit, ihrem strukturellen und molekularen Aufbau und ihrem Sedimentationskoeffizienten (Svedberg- Einheiten (S)) unterteilen [Boldt, 2005]:

1. Allergene aus dem pflanzlichen Verteidigungssystem: Pathogenesis- related Proteine (PR) sind Proteine, deren Synthese durch pathogene Mikroorganismen, Verletzung oder Umweltstress (Gift, Erhitzung, Bestrahlung) induziert werden. Die relevantesten PR-Familien sind die β -1,3-Glucanasen, Chitinasen, taumatinähnliche Proteine, Proteine homolog zu Bet v1 und Lipid- Transfer Proteine (LTP).
2. Allergene der Cupin- Superfamilie: Diese Superfamilie beinhaltet viele Speicherproteine wie Vicilin, Euvicilin und Legumin. Viciline kommen in Keimblättern vor und können oligomere Strukturen (Verpackung im Samenkorn) ausbilden. Im Bereich der Monomer- Monomer- Kontaktpunkte sind ein Großteil aller IgE- bindenden Epitope lokalisiert. Dies schützt vor dem proteolytischen Abbau. Glycine fungieren als Stickstoffquellen in der sich entwickelnden Pflanze.
3. Allergene der Prolamin- Superfamilie: Prolamine sind die Hauptspeicherproteine in vielen Cerealien. Ein Vergleich der Aminosäuresequenzen zeigt, dass die 2S Albumine eine hohe Ähnlichkeit zu den Inhibitoren der α - Amylase und Serin- Proteasen besitzen. Zur Prolamin- Familie gehören Cystein- reiche 2S- Albumin Speicherproteine, nichtspezifische Lipidtransferproteine, α - Amylase und Proteaseinhibitoren.
4. Profiline: Profiline sind Proteine, die über die Bindung an Aktin das Zytoskelett regulieren und in jeder Zelle nachweisbar sind. Sie zählen zu den „Pan- Allergenen“. Kreuzreaktive IgE- bindende Profiline wurden bislang aus Sellerie, Karotte, Birne, Kirsche, Haselnuss, Erdnuss und Sojabohne charakterisiert. Unter Pollenallergikern beträgt die Prävalenz 10-30 %.
5. Peroxidasen und Lektine: Ein Erdnuss- Agglutinin wurde als Lektin identifiziert, auf das nur eine Minderheit von Erdnussallergikern reagiert.

[Breiteneder, Ebener, 2001; 2002; Lehmann, 2003; Sampson, 2005].

Diagnostik

Ein stufenweises Vorgehen unter Berücksichtigung individueller Faktoren ist sinnvoll.

Tab.8: Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf NMA

Anamnese
Symptom- Nahrungsmittel- Tagebuch
In- Vitro- Untersuchungen <ul style="list-style-type: none"> • Spezifisches IgE • Gesamt- IgE • Ggf. Allergen- induzierte Mediator- Freisetzung (Histamin, ECP) • Ggf. Allergen- induzierte Lymphozyten- Stimulation
In- Vivo- Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> • Hauttests (Haut- Prick- Test, Atopy- Patch- Test) • Orale Provokation • Ggf. gastrointestinale Provokationen unter endoskopischer Kontrolle • Eliminationsdiät

[Saloga et al., 2006; Hengge, Ruzicka, 2006]

Anamnese: Die Anamnese stellt den ersten und wichtigsten Schritt in der Diagnostik bei Verdacht auf eine NMA dar. Mit ihrer Hilfe wird der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel hergestellt. Genau geführte (2-3 Wochen) Symptom- Nahrungsmittel- Tagebücher erlauben bereits eine Zuordnung von Symptomen zu bestimmten Nahrungsmitteln [Saloga et al., 2006; Fritsch, 2004; Niggemann et al., 2006].

In- vitro- Diagnostik: Die In- vitro- Diagnostik betrifft den Nachweis des Gesamt- IgE und des spezifischen IgE im Serum (RAST). Die Auswahl der untersuchten spezifischen IgE- Antikörper wird auf einige wichtige Nahrungsmittel beschränkt. Falls kein spezieller Verdacht vorliegt, wird ein Nahrungsmittel- Screening durchgeführt.

In- vivo- Diagnostik: Es werden z. B. Hauttests mit verschiedenen Nahrungsmitteln als standardisierte Pricktests oder als Prick- zu- Prick- Test mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt. Als „Goldstandard“ der NMA- Diagnostik gilt die doppelblind placebokontrolliert durchgeführte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). Ziel ist es, die die Symptome verursachenden Allergene zu detektieren und damit unnötige

Einschränkungen mit der Gefahr einer Mangelernährung zu verhindern. Unabhängig von subjektiven Faktoren wird die klinische Aktualität untersucht [Niggemann et al., 2006]. Wenn sich aus der Anamnese und den Testergebnissen ein konkreter Anhalt für eine NMA ergibt, erfolgt eine gezielte Eliminationsdiät. Bei Fehlen konkreter Anhaltspunkte wird mit einer allergenfreien bzw. -armen (= oligoallergen) Basisdiät begonnen. Eine Nahrungsmittelunverträglichkeit ist unwahrscheinlich, wenn nach 14 Tagen keine Linderung eintritt. Ergeben sich durch die Basisdiät Beschwerdebesserung oder -freiheit, wird eine Additionsdiät angeschlossen [Fritsch, 2004, Heppt, et al., 1998]. Im nächsten Schritt folgt ein Provokationstest. Erst eine erfolgreiche Eliminationsdiät und ein Wiederaufflammen der Symptome bei der Provokation sind Indikationen für eine therapeutische Auslassdiät. Bei einer Allergie muss für 1-1,5 Jahre das Lebensmittel konsequent gemieden und anschließend eine erneute Provokation durchgeführt werden [DGE Arbeitskreis, 2005; Niggemann et al., 2006].

Differentialdiagnosen einer NMA: Essstörungen, allergische eosinophile Gastroenteritis, Zöliakie, Lakoseintoleranz, zystische Fibrose, Immundefekte, gastroösophagealer Reflux, „multiple chemical sensitivity“, Münchhausen- Syndrom [Saloga et al., 2006; Niggemann, Wahn, 2002].

Therapie

Die wichtigste Maßnahme ist die Allergenkenz. Bei Hochrisiko- Neugeborenen ist eine Allergieprävention im Säuglingsalter notwendig. Gezielte Eliminationsdiäten sollten nur nach entsprechender Diagnostik (s. oben) erfolgen. Eine Pharmakotherapie (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide) kann als kurzfristige Therapie eingesetzt werden. Zur oralen Hyposensibilisierung liegen zur Zeit zu wenige Daten vor, als dass eine Aussage zur Effektivität getroffen werden kann [Saloga et al., 2006; Fritsch, 2004]. In manchen Fällen wird nach mehrmonatiger Kenz das Nahrungsmittel wieder toleriert. Bei Typ-I-Reaktionen sind erneute Provokationen jedoch immer risikobehaftet. Da pflanzliche Allergene im Gegensatz zu tierischen Allergenen eher thermolabil sind, können Obst und Gemüse durch kurzes Kochen (2-4 min) oder Einfrieren (2-3 Wochen) ihre allergene Potenz verlieren [Hengge, Ruzicka, 2006].

Nahrungsmittelallergie (NMA) bei atopischem Ekzem (AE)

Die NMA stellt die erste Manifestation des sogenannten „atopischen Marsches“ dar. Nahrungsmittelallergien im frühen Kindesalter zeigen einen prognostisch ungünstigen Faktor für die weitere Entwicklung des AE und sind als Prädiktator für die später sich manifestierende Inhalationsallergie zu werten [Fölster- Holst et al., 2000; Hinz et al., 2006; Guillet, Guillet, 1992]. Nahrungsmittelunverträglichkeiten können sich als Exazerbation des AE äußern [DGE, 2007; Noh et al., 2007]. Breuer et al. und Sampson konnten bei ca. 33-40 % hospitalisierter Kinder durch Nahrungsmittelprovokationen einen Ekzemschub auslösen. Vergleiche von Patientenkollektiven aus 1988/89 und 1998/99 zeigen, dass sich das relevante Allergenspektrum in dem Zeitraum kaum verändert hat und rund 87 % bzw. 90 % der klinischen Reaktionen auf Hühnerei, Kuhmilch, Weizen, Soja, Erdnuss, Baumnüsse und Fisch zurückzuführen sind [Schäfer, Breuer, 2003; Sampson, 2001; Motola, 2003]. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Kleinkinder mit AE, die unter einer manifesten NMA leiden, bei ca. 30 % liegt. Einige Autoren gehen sogar von einer Prävalenz von bis zu 80 % aus [Breuer, Kapp, Werfel, 2003; Kaulfersch, 2003; Werfel, Breuer, 2004]. 35 % der Kinder mit einem mittel- bis schwerem AE weisen eine IgE- meditierte Nahrungsmittelallergie auf [Saloga et al., 2006; Sampson, 2004; 1999]. Kinder, welche an einem schweren Ekzem leiden, sind zu 69 % gegen Nahrungsmittel sensibilisiert, wohingegen bei mildem Ekzem mit 53 % sensibilisierter Kinder zu rechnen ist [Sturgill, Bernard, 2004]. Von den Sensibilisierten zeigen 75 % eine klinische Relevanz. Auffällig ist die hohe Rate von Hühnerei- oder Kuhmilchallergien bei Kindern mit einem schweren AE. Im Umkehrschluss konnte eine Hühnerei- oder Kuhmilchallergie als prädikativer Wert für einen schweren Verlauf der Erkrankung ermittelt werden [Fischer, Ring, Abeck, 2003]. Kriterien, die bei einem AE auf eine NMA hinweisen, beinhalten das Vorhandensein von Typ-1-Symptomen, den Nachweis von spezifischen IgE- Antikörpern gegen Nahrungsmittel, orales Allergiesyndrom, Gedeihstörungen oder erfolglose konservative Therapie [Saloga et al., 2006; Niggemann, 2003]. Es gibt Hinweise, dass die intestinale Permeabilität bei AE- Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist, welche die Resorption von Nahrungsmittelproteinen erleichtert. Ursache sind möglicherweise entzündliche Reaktionen der Darmschleimhaut, die den nutritiven Allergenen den Eintritt in die Darmschleimhaut erleichtern. Auf hämatogenem Weg gelangen sie in die Haut, wo sie mit dem spezifischen IgE, das an Fc-Rezeptoren gebunden ist, mit basophilen Granulozyten, Mastzellen oder Langerhanszellen interagieren. Es resultiert

eine Mastzelldegranulation mit Freisetzung entzündlicher Mediatoren [Novak et al., 2003; Sziliska et al., 1997]. Nahrungsmittelallergene stimulieren T-Zellen von AE-Patienten zur vermehrten IL-4-Ausschüttung und Supprimierung der INF- γ -Produktion, was die Exazerbation des AE erklärt [Kaulfersch, 2003; Sziliska et al., 1997; Sicherer, Sampson, 1999]. Offensichtlich ist eine Toleranz gegen Kuhmilch mit einem Wechsel von Th2- zu Th1- Zytokinen verbunden [Werfel, 2001; Leung, Bieber, 2003].

2.3 Erdnussallergie

Die Erdnuss- *Arachis hypogaea*

Botanik: Die Erdnuss, *Arachis hypogaea*, (Synonyme: Aschanti-, Arachis-, Kamerun-, Mandubi-Nuss, Erdmandel, Erdbohne und Erdeichel) ist- botanisch gesehen- keine Nuss, sondern eine Bohne und gehört daher zur Familie der Leguminosen (Hülsenfrüchte) mit der Unterfamilie Fabaceae (Schmetterlingsblütler). Die Gattung *Arachis* umfasst 30-40 Arten. Weitere Leguminosen sind Sojabohne, Erbsen, Linsen und Bohnen.

Die Erdnuss wächst an bis 70 cm hoch werdenden, einjährigen Kräutern. Die Blätter sind eiförmig und paarig gefiedert. Die ästigen Stengel in den Blattachseln tragen die Blüten, wobei nur die untersten fruchtbar sind. Die Blühdauer beträgt 1-2 Monate. Von den 600-1000 Blüten je Pflanze bilden höchstens 20 % Früchte. Nach der Befruchtung neigen sich die Stengel zum Boden und graben sich mit der an ihrer Spitze sitzenden Frucht 5-10 cm tief in den Boden, wo sie ausreifen. Dabei passen sie sich der Farbe des Bodens an, z. B. gelb bis ockerfarben im Sandboden, dunkle Schale in humusreichen Böden. Die walzige, höckerige und in der Mitte ein- bis zweimal eingeschnürte, 2-6 cm lange, blassgelbe, bräunliche oder rötliche Hülse enthält meistens 2 15-25 mm lange Kerne. Diese sind von einer dünnen, rotbraunen Schale umgeben, die sich leicht abstreifen lässt [Roth, Kormann, 2000; Liebster, 1990].

Herkunft: Die Erdnuss ist eine 2000 Jahre alte Kulturpflanze der Indios Südamerikas, die aus 2 Wildarten gezüchtet wurde [Roth, Kormann, 2000].

Produktion: Sie ist ein unentbehrlicher Eiweißlieferant für Millionen Menschen. Die jährliche Weltproduktion beträgt ca. 20 Mio. Tonnen. Der Anbau erfolgt im sub- und tropischen Gürtel der Erde- außer Australien. Die größten Erzeugerländer sind Indien, China, die USA, Brasilien, Mexiko, viele afrikanische Staaten, Israel, die Türkei und in

Europa Italien und Spanien. Die Erdnussproduktion in Europa macht nur 1-2 % des totalen europäischen Konsums aus. Die USA sind die größten Produzenten „essbarer“ Erdnüsse [Liebster, 1990; Koppelman et al., 2001].

Verwendung: Erdnussöl wird als Speiseöl und zur Margarineherstellung verwendet. Ebenso wird es als Emulgator/ Gleitmittel für die Herstellung von Kosmetika, in einigen Medikamenten und Badezusätzen eingesetzt. Erdnüsse werden in den Erzeugerländern zu Brei, Fladen, Erdnussmehl oder -milch verarbeitet. In den USA ist Erdnussbutter beliebt. Roh schmecken Erdnusskerne ähnlich wie Bohnen, erst durch das Rösten erhalten sie ihr typisches Aroma. Ganze Samen werden häufig in gerösteter und gesalzener Form verzehrt. Oft ist Erdnuss auch in Frühstückscerealien, Eiscreme, Sirup, Saucen oder Suppen (Proteinzusatz) enthalten. Die Menge der Proteine ist bei rohen Erdnüssen verschiedener Varietäten ähnlich (ca. 20 % der gesamten Erdnuss), sinkt aber bei stark gerösteten Erdnüssen auf bis zu ca. 10 %. Aus trocken gerösteten Erdnüssen ist deutlich weniger Protein extrahierbar als aus in Öl gerösteten [Kiening, 2006].



Abb.2: Erdnuss

[www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/schaugarten; www.biologie.uni-ulm.de/lehre/botanik/nutzpflanzen]

Ernährung: Die rohe Erdnuss enthält durchschnittlich 5,2 % Wasser, 25,3 % Proteine, 48,1 % Fett, 12,1 % Kohlenhydrate, 7,1 % Ballaststoffe und 2,2 % Mineralstoffe. In der gerösteten Erdnuss sind durchschnittlich 1,6 % Wasser, 25,6 % Proteine, 49,4 % Fett, 13,4 % Kohlenhydrate, 7,4 % Ballaststoffe und 2,6 % Mineralstoffe enthalten [Kiening, 2006]. Genaue Angaben zu den Nährstoffgehalten bietet die Tabelle.

Tab.9: Nährstoffgehalt der Erdnuss pro 100 g (nach Souci, Fachmann, Kraut)

Energiewert	564 kcal / 2336 kJ	Wasser	5,21 g
Protein	25,3 g	Fett	48,1 g
Verwertbare Kohlenhydrate	7,48 g		
Ballaststoffe	11,7 g		
<u>Mineralstoffe und Spurenelemente</u>			
Natrium	11 mg	Kalium	661 mg
Magnesium	160 mg	Calcium	41 mg
Mangan	1,6 mg	Eisen	1,8 mg
Kobalt	34 µg	Kupfer	764 µg
Zink	2,8 mg	Nickel	200 µg
Chrom	8,0 µg	Molybdän	43 µg
Phosphor	341 mg	Chlor	7,0 mg
Fluor	130 µg	Brom	1,2 mg
Selen	5,7 µg		
<u>Kohlenhydrate</u>			
Stärke	5500 mg	Cellulose	1300 mg
Phytinsäure	1336 mg		
<u>Aminosäuren</u>			
Alanin	810 mg	Arginin	3460 mg
Asparaginsäure	3310 mg	Cystin	430 mg
Glutaminsäure	5630 mg	Glycin	1640 mg
Histidin	710 mg	Isoleucin	1230 mg
Leucin	2030 mg	Lysin	1100 mg
Methionin	310 mg	Phenylalanin	1540 mg
Prolin	1430 mg	Serin	1830 mg
Threonin	850 mg	Tryptophan	320 mg
Tyrosin	1190 mg	Valin	1450 mg

<u>Fettsäuren</u>			
Palmitinsäure	5100 mg	Stearinsäure	1300 mg
Arachinsäure	560 mg	Palmitoleinsäure	0
Ölsäure	22,1 g	Linolsäure	13,9 g
Linolensäure	530 mg		
<u>Vitamine</u>			
Retinoläquivalent	333 ng	Gesamt Carotinoide	2,0 µg
β- Carotin	2,0 µg	Vitamin E- Aktivität	11 mg
Gesamt Tocopherol	19 mg	α- Tocopherol	10 mg
β- Tocopherol	270 µg	γ- Tocopherol	8,3 mg
δ- Tocopherol	170 µg	Vitamin B1	900 µg
Vitamin B2	155 µg	Pantothensäure	15 mg
Vitamin B6	440 µg	Biotin	34 µg
Folsäure	169 µg	Vitamin C	-

[www.sfk-online.net]

Die Erdnussorten, die für den menschlichen Konsum eingesetzt werden, umfassen Virginia: *A. hypogaea*, Subspezies *hypogaea*, Spanien und Valencia: Subspezies *fastigiata*, weisen keine unterschiedlichen Allergene bzgl. Sensibilisierung und Serologie auf [Koppelman et al., 2001; Plessis, Steinmann, 2004]. Die Aktivität des Allergens hängt von der Herkunft der Erdnuss ab und kann um den Faktor 5 schwanken [Jäger, Wüthrich, 2002].

Erdnussallergie

Epidemiologie

Während der letzten Jahre wird eine steigende Inzidenz der Erdnussallergie beobachtet. Folgende Faktoren können zu einer Erdnussallergie bzw. deren aktuellen Zunahme führen: positive Familienanamnese bzgl. Erdnussallergie, atopisches Ekzem, erdnussöhlhaltige Medikamente, pränataler mütterlicher Erdnussverzehr, Aufnahme von Sojamilch und Formuladiäten, steigende Allergenität durch Röstung, zunehmender

Zusatz von Erdnussanteilen in Lebensmitteln (günstiger Rohstoff) und Vormarsch der Fast- Food- Kultur [Helm, 2004; Scurlock, Burks, 2004]. Zudem trägt die steigende Zahl von Vegetariern zur Zunahme bei [Grundy et al., 2002]. Es wird über einen genetischen Einfluss bei der Erdnussallergie berichtet. Die Konkordanzrate liegt bei eineiigen bei 64 % und bei zweieiigen Zwillingen bei nur 7 %. Die Prävalenzrate bei Erdnussallergikern beträgt bei Zwillingen 7 % verglichen mit der britischen Normalbevölkerung mit 0,5 % [Sicherer, 2004; Sicherer et al., 2000]. Es besteht eine genetische Prädisposition (Geschwister vs. Gesamtbevölkerung 7 % vs. 1,3 %) [Hourihane et al., 1996].

Die Prävalenz der selbst berichteten Erdnussallergiker wird bei Erwachsenen und Kindern auf 0,5-1,0 % in den westlichen Ländern geschätzt [Grundy et al., 2002]. Die Prävalenz der Erdnussallergie liegt in Großbritannien bei 1,8 %, in Frankreich bei 0,3-0,75 %, in Dänemark bei 0,2-0,4 % und in den USA bei 0,6 % [Sicherer, Sampson, 2007]. Eine britische Kohortenstudie bei Kindern bis 4 Jahren besagt, dass 1 % an einer Erdnussallergie leidet und die Hälfte klinische Symptome aufweist [Sicherer et al., 2000].

Auf einer Allergiestation in Zürich wurde in der Zeit von 1978-98 festgestellt, daß seit den 90iger Jahren eine deutliche Zunahme der Allergie auf Erdnuss zu verzeichnen ist [Wüthrich, 2005]. Die Sensibilisierung hatte sich von 1989 bis 1994-96 verdreifacht (1,1 % auf 3,3 %) und die klinischen Reaktionen von 0,5 % auf 1,0 % verdoppelt [Grundy et al., 2002; Sicherer et al., 2003]. Die Erdnussallergie bei den US- Kindern hat sich von 1997-2002 verdoppelt (0,4 auf 0,8 %), ohne dass der Erdnussverzehr in dieser Zeit signifikant gestiegen war. Änderungen in der Lebensmittelverarbeitung werden als Ursache angegeben [Hadley, 2006; Scurlock, Burks, 2004]. Europäische Studien ergaben, dass mehr Kinder als Erwachsene betroffen sind [Hourihane, 2002].

Klinik der Erdnussallergie

Die Erdnuss gilt als hochpotentes Allergen. In den USA gilt Erdnuss als einer der häufigsten (25-35 %) Auslöser einer nahrungsmittelinduzierten anaphylaktischen Reaktion [Hansen, Vieluf, 1997; Senti et al., 2000]. Erdnüsse und Baumnüsse sind für 80 % der anaphylaktischen Reaktionen durch Nahrungsmitteln verantwortlich [Scurlock, Burks, 2004]. Ein Register von Nahrungsmittelanaphylaxien gibt Erdnuss in 63 % als Ursache an [Sicherer, 2002; Bock et al., 2001].

Bei empfindlichen Patienten reichen bereits Berührungen mit dem Nahrungsmittel (direkt oder über Küsse oder Berührungen mit Personen, die das entsprechende Nahrungsmittel verzehrten), um allergische Reaktionen zu verursachen [Helm, 2004; Scurlock, Burks, 2004]. In einer britischen Untersuchung gaben 17 % der Erdnussallergiker an, bereits auf den Geruch zu reagieren, und von 66 % werden Reaktionen auf Erdnusskontakt berichtet, ohne dass diese gegessen werden müssen [Hourihane, 2001]. Eine Befragung unter Flugzeugpassagieren, die Erdnussallergiker waren, ergab, dass von 42 positiven Reaktionen 20 nach einer oralen Aufnahme, 14 aufgrund der Inhalation aus Belüftungssystemen und 8 nach Hautkontakt auftraten [Hourihane, 2001; Sicherer et al., 1999].

Die Anzahl der Patienten, bei denen Erdnuss systemische Reaktionen auslösen soll, variiert je nach Autor von 1,5 - 35,5 % der Patienten. Bei Atopikern beträgt die Sensibilisierungsfrequenz im Hauttest 4 % bis 70 %. So gilt die Erdnuss neben Kuhmilch und Hühnerei als häufigstes Nahrungsmittelallergen, das bei Kindern mit AE zu einer perioralen Kontakturtikaria führt [Hansen, Vieluf, 1997].

Bereits Erdnussallergene im Uterus, über die Muttermilch oder Anwendungen erdnusshaltiger Externa können zu einer Sensibilisierung mit Nachweis entsprechender IgE- Antikörper führen. So wurden Ara h1 und Ara h2 in Muttermilch identifiziert [Grundy et al., 2002]. Die Mehrheit der allergischen Reaktionen (81 %) erfolgt mit der ersten Aufnahme der Erdnuss. 75 % erfahren die Zufuhr zufällig, d.h. durch versteckte Lebensmittel, Kreuzkontaminationen u.ä. [Sicherer et al., 1998; Hourihane, 2002]. Bei 8 % der Säuglinge konnten bis zum Alter von 4 Monaten Sensibilisierungen gegen Erdnuss nachgewiesen werden. Ca. die Hälfte der Kinder mit einer Erdnussallergie zeigt allergische Reaktionen vor dem 1. Lebensjahr, 80 % sind bei den ersten Symptomen jünger als 3 und 93 % jünger als das 15 Jahre. Lediglich bei 30-40 % der Patienten mit spezifischen IgE- Antikörpern kommt es zur Erkrankung [van Odijk et al., 2001; Roder, 1999]. Dabei sind die ersten allergischen Reaktionen in 50 % der Fälle schwer [Hourihane et al., 1996].

Kinder, die in frühen Jahren eine Erdnuss- Sensibilisierung entwickeln, besitzen ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer Allergie gegen Nuss- Sorten. 96 % der Vierjährigen mit Erdnussallergie sind Atopiker, wobei 60 % an einem AE, 76 % an einem AB und 73 % an einer RA leiden. Monret Vautrin gibt eine Häufigkeit von AE bei 40 % der Erdnussallergiker an [Roder, 1999; Clark, Ewan, 2005]. Bei Kindern mit einem AE kommt die Erdnussallergie bei 16-18 % vor [Sicherer et al., 2000].

Als häufigste Manifestationsorgane wurden die Schleimhaut mit 75,8 % (OAS), die Haut mit 69,7 %, die Atemwege mit 45,5 %, Magen/Darm mit 33,3 % und Kreislauf mit 9,1 % beschrieben. Ein Vergleich von 87 Nahrungsmittelallergikern auf einer Züricher Allergiestation zeigte, dass 11,5 % auf Erdnuss reagierten [Blötzer, Wüthrich, 2004]. Beim ersten Erdnusskontakt ist am häufigsten das Organ Haut (89 %) betroffen, es folgen: Atemsystem 42 %, Gastrointestinaltrakt 26 % und Kreislaufsystem 4 % [Al-Muhsen et al., 2003]. Bei Kindern zeigt sich die Erdnussallergie hauptsächlich an der Haut; die Symptome 46 % als AE, 32 % als Urtikaria/ Angioödem stehen im Vordergrund. Lediglich 15 % der Patienten reagieren mit Asthma, 5 % mit generalisierter Anaphylaxie und 3 % mit gastrointestinalen Beschwerden [Sicherer, 2002].

Die akuten Reaktionen einer Erdnussallergie sind bereits bei Aufnahme oder kurz danach vorhanden. So reagieren 95 % der Kinder innerhalb der ersten 20 Minuten auf Erdnüsse, wobei erneut die Hautsymptome im Vordergrund standen. Bei der Hälfte der Kinder war ein Organ, bei 30 % 2 Organe und bei 10-15 % 3 Organe betroffen [Al-Muhsen et al., 2003; Lee et al., 2008]. Moderate und schwere Reaktionen gehen zur Hälfte mit Atem- und Kreislaufbeschwerden einher, die besonders im jungen und mittleren Erwachsenenalter zu verzeichnen sind [Sicherer et al., 2000]. Kinder hingegen bieten häufiger milde Symptome. Essen außer Haus ist besonders mit dem Risiko schwerer Reaktionen behaftet (60 %) [Sicherer et al., 2000; Ewan, Clark, 2001].

50 mg Erdnuss ist die niedrigste Dosis, bei der objektive Reaktionen auftreten. Wenige Patienten entwickeln bereits bei 100 µg subjektive Symptome, welche meist von kurzer Dauer sind und noch gut toleriert werden [Sicherer et al., 2000, Al-Muhsen et al., 2003; Hourihane et al., 1997]. Eine Provokationsstudie zeigte, dass die Hälfte der Probanden bei einer Aufnahme von 3 mg Erdnussprotein allergische Reaktionen aufweisen. Dabei lässt sich eine Korrelation der Schwere der Reaktion und der verabreichten Dosis feststellen [Wensing et al., 2002]. In einer aktuellen Provokationsstudie wurden die tolerierbaren Mengen ermittelt. Kinder zeigten bei 1 mg Erdnussmehl keine Reaktionen, subjektive bei 10 mg bis 3 g und objektive Reaktionen bei 100 mg bis 3 g. Erwachsene entwickelten bei 0,01 mg keine Reaktionen, subjektive bei 0,1 mg bis 300 mg und objektive bei 10 mg bis 3 g [Sicherer, Sampson, 2007]. Zu den ersten Symptomen nach Erdnussverzehr zählen Kribbeln im Mund- Rachen- Raum, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hautrötungen, Urtikaria und Angioödem. Atemprobleme, Blutdruckabfall, Arrhythmien sind lebensgefährlich. Biphasische Reaktionen treten bei einem Drittel der

Patienten auf [Sampson, 2002]. Den anfänglich milden Reaktionen folgen in 70 % weitere, in 44 % schwere Hautreaktionen [Hourihane, 2002].

Es besteht eine Assoziation zwischen Asthma und fatalen Reaktionen [Bock et al., 2001], die besonders häufig auf eine Hühnereiweiß- [Hourihane, 2001; Spergel et al., 2000] oder Kuhmilchallergie zurückzuführen ist. Für Allergie bedingte Todesfälle ist die Erdnuss seltener verantwortlich [Macdougall et al., 2002].

Lediglich 20 % der Erdnussallergiker verlieren ihre Sensibilisierung. Auch nach dem Verlust der Sensibilisierung ist ein erneutes Auftreten einer Allergie möglich (Rückfallquote 8 %). [Buhl, 2006; Fleischer et al., 2004; Dai, 2007]. Ein Verschwinden der Erdnussallergie ist um so wahrscheinlicher, je früher die Kinder diese erleiden [Sicherer et al., 2000]. Bei Asthmatikern und Personen, die vorher einen anaphylaktischen Schock bzw. schwere allergische Symptome erlitten, ist die Wahrscheinlichkeit Erdnüsse wieder zu vertragen geringer [Rangaraj et al., 2004]. Die beste Prognose hinsichtlich einer Toleranzentwicklung besteht bei Patienten, die niedrige spezifische IgE- Werte (< 5 kU/l) [Sampson, 2002], kleine Quaddeldurchmesser im Prick- Test, milde allergische Reaktionen, keine oder weniger Allergien gegen weitere Nahrungsmittel und keine oder weniger atopische Erkrankungen aufweisen [Al-Muhsen et al., 2003; Wood, 2003]. Anfängliche Reaktionen auf Erdnussverzehr sagen nichts über künftige Ausgänge bei Provokationen aus. So können einige Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen später durchaus wieder Erdnüsse reaktionslos verzehren [Fleischer et al., 2004]. Kinder mit Erdnuss-spezifischen IgE- Spiegel von ≤ 5 kU/l zeigen eine 50 %ige Chance die Allergie zu verlieren [Thong, Hourihane, 1993; Eigenmann et al., 1998]. 20-25 % der Jugendlichen, die zuvor eine Allergie aufwiesen, erreichen eine Toleranz auf Erdnuss. Reproduktionen nach einem Jahr waren negativ und in den folgenden 3 Jahren traten keine Reaktionen auf, obwohl noch positive Prick- Tests nachzuweisen waren [Hourihane, 2002].

Allergene der Erdnuss

Tab.10: Antigencharakterisierung

Allergen	MW (kDa)	pI	Aufbau des Proteins	Funktion und Besonderheiten
<i>Albumine (synonym Conglutine (2S))</i>				
Ara h2	17,3	5,7	Monomere Proteine	Trypsin- und Amylase-Inhibitor
Ara h6	14,5	5,2	Heterodimere Proteine, 2 Polypeptidketten (3 kDa und 9 kDa) über Disulfidbrücken verknüpft	Stabil gegen proteolytische Spaltung, Lipidbindung
Ara h7	15,8	5,6		
<i>Viciline (7S)</i>				
Ara h1	63,5	5,4	Bildung von sehr stabilen Di- und Trimeren von 210 kDa	N- Glykosilierung vom High- Mannose- Typ
<i>Legumine (Glycinine (11S))</i>				
Ara h3/4	61,7	5,5	Hexamere hetero- oligomere Proteine von 300-450 kDa, über Disulfidbrücken verknüpfte monomere Untereinheiten aus sauren (40 kDa) und basischen (20 kDa) Anteilen	Synthese eines Polypeptides, Untereinheiten werden über konservierte Protease- Schnittstelle posttranslationale geschnitten, selten glykosiliert
Gly 1	60,5	5,5		
Iso-Ara h3	58,1	5,4		
Ara h3	58,4	5,7		
Ara h4	61,0	5,5		
Trypsin-Inhibitor	25,5	6,7		
<i>Profiline (Bet v 2-Homologe)</i>				
Ara h5	14,0	4,6	Komplexer Aufbau, Actin im Verhältnis 1:1 verbunden, Actin-monomere bindendes Protein	Reguliert Actin- Polymerisation nach extrazellulären Signalen
<i>Pathogenesis- related (PR)- Proteine</i>				
Ara h8	16,9	5,0	Familie der Bet v 1-Homologen PR-10 Proteine, intrazellulär ohne Signalpeptid	Abwehr gegen Pathogene, unbekannte enzymatische Funktion

MW: Molekulargewicht

pI: isoelektrischer Punkt

[Boldt, 2005]

Bei der Erdnuss werden aus der Klasse der Samenspeicherproteine 3 Hauptallergene (Ara h 1-3) unterschieden. Daneben werden 4 als Minorallergene bezeichnete Erdnussallergene (Ara h 4-7) beschrieben.

Ara h1 (Conarachin) ist ein Glykoprotein mit zahlreichen IgE- Bindungsstellen, sowohl im Protein- als auch im Kohlenhydratanteil. Es ist ein 7S- Speicherprotein vom Vicilintyp und gehört zur Proteinsuperfamilie der Cupine. Es besteht aus 626 Aminosäuren und enthält 23 lineare IgE bindende Epitop, von denen 4 immunodominant sind. Der allergene Charakter bleibt sowohl nach der Lebensmittelverarbeitung (hitzestabil bis 75 °C) als auch gegenüber der Verdauung (stabil gegen Proteasen wie Pepsin) stabil. Der Gehalt von Ara h1 bezogen auf das Gesamtprotein in Erdnuss beträgt ca. 12-16 %.

Das Protein Ara h2 ist ein Mitglied der Prolamin- Familie (2S) der Speicherproteine (Conglutin). Es besteht aus 156 Aminosäuren mit 10 linearen IgE bindenden Epitopen. Patientenseren reagieren mit multiplen Ara h2- Epitopen, drei der IgE- bindenden Epitope werden von nahezu allen Patientenseren erkannt und sind daher immunodominant. Durch den Austausch einzelner Aminosäuren kann ein vollständiger Verlust der Erdnuss- spezifischen IgE- Bindung erreicht werden. Hitzebehandlung führt zu einer Stabilität gegen Verdauungsenzyme. Analysen ergaben die Existenz eines Signalpeptids, welches bei der Translokation von Proteinen aus dem Zytosol in die Zellorganellen eine Rolle spielt. Der Gehalt von Ara h2 bezogen auf das Gesamtprotein in Erdnuss beträgt 5,9-9,3 %.

Das Ara h3 (Arachin) ist ein Glycinin der Cupin- Familie (11S) der Speicherproteine. Es besteht aus 510 Aminosäuren und 4 IgE- bindenden Epitopen. Als Untereinheiten wurden saure und basische Untereinheiten identifiziert. Es ist thermostabil bis 92 °C. Der Austausch kritischer Aminosäuren, v.a. im Epitopzentrum, führt zu einer 35-85 % reduzierten IgE- Bindung. Modifiziertes Ara h3 wird als potentielles Immunotherapeutikum diskutiert [Burks et al., 2001; Lehmann, 2003; Kiening, 2006].

Ara h4 gehört zur Familie der Glycine. Es ist eine Isoform von Ara h3 mit einer Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz von 91 %.

Das Erdnussallergen Ara h5 ist ein Profilin (Actin- bindendes Protein), auf das lediglich 13 % der Patientenseren reagieren.

Ara h6 ist ein 2S- Albumin der Prolamin- Superfamilie und homolog zu Conglutin. Es ist resistent gegen Verdauung und stabil bei Erhitzung.

Ara h7 ist ein 2S- Albumin und gehört zur Prolamin- Superfamilie (homolog zu Conglutin). Es ist bisher nicht gelungen, Ara h7 im Erdnussextrakt nachzuweisen.

Ara h8 ist ein PR-10-Protein und homolog zum Birkenpollenallergen Bet v 1.

Lecitine (Agglutinine) binden selektiv an den Kohlenhydratseitenketten von Glykoproteinen. Die Lecitine der Erdnuss haben ein Molekulargewicht von 31 kDa.

Erdnusshämagglutinin (PNA) wurde als Minorallergen beschrieben. Es ist ein Tetramer mit 30 kDa, das im Westernblot keine IgE- Reaktivität zeigt.

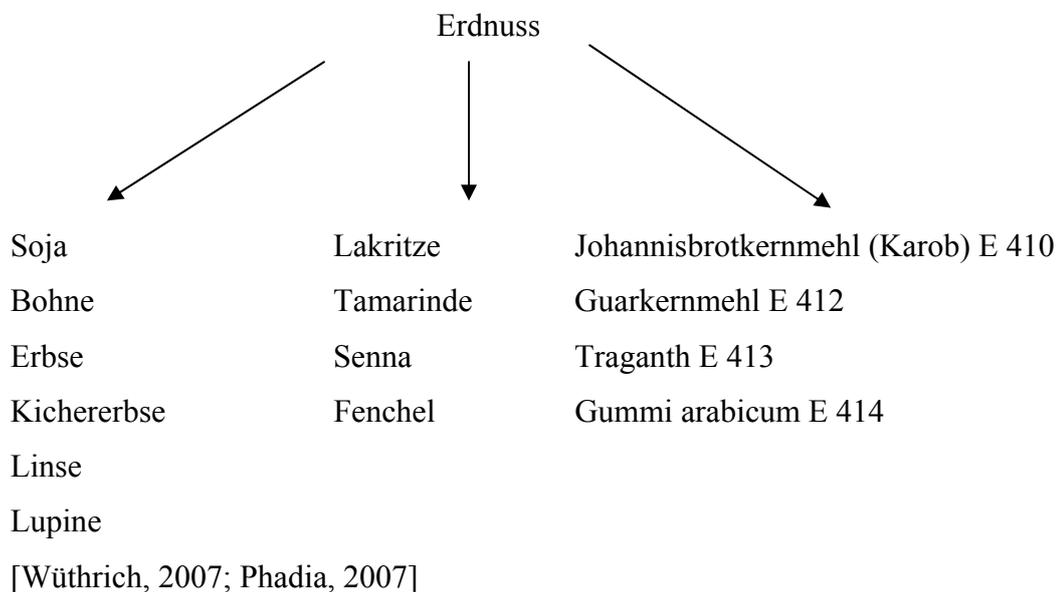
Erndussoleosin (18 kDa) wurde ebenfalls als Minorallergen beschrieben, wobei seine Rolle als Allergen unklar ist.

Es wird vermutet, daß auch Erdnuss ein LTP (9 kDa) enthält, welches nur in geringen Konzentrationen vorliegt [Lehmann, 2003; Kiening, 2006; Becker et al., 2005].

Im Forschungszentrum Borstel wurden bei der Allergenbestimmung per Western- Blot Banden mit dem Molekulargewicht von 21 kD, 28 kD, 31 kD, 45 kD und 46 kD bestimmt, die aber bisher noch nicht genauer klassifiziert sind.

Kreuzreaktionen

Kreuzreaktionen bei Hülsenfrüchten



Serum mit IgE- Antikörpern von Nahrungsmittelallergikern reagieren auch auf ähnliche Proteinfractionen in der Leguminosenfamilie, jedoch selten auf mehrere Allergene dieser Familie [Eigenmann et al., 1996]. Eine klinische Studie an 57 Patienten mit einer Leguminosensensibilisierung gegen Erdnuss, Sojabohne, Erbsen und Limabohnen

zeigte extensive in- vitro IgE- Kreuzreaktionen, aber minimale in- vivo klinische Kreuzreaktionen. Nach einer oralen Provokation reagierten 59 % der Patienten mit positivem Hauttest auf eine und nur 5 % auf mehr als eine Leguminose [Burks et al., 2001; Burks, 2003]. Eine Provokation unter Kindern mit AE ergab, daß nur 1 % klinische Reaktionen auf sowohl Erdnuss als auch Sojabohne aufwies, hingegen boten 19 % positive Reaktionen isoliert auf Erdnuss und 5 % auf Sojabohne [Sicherer, 2001]. Lupine ist eine Bohne, die eine höhere Kreuzreaktion zu Erdnuss aufweist als die anderen Leguminosen. Bei 50 % der Erdnussallergiker kam es nach geringen Mengen von Lupinenverzehr zu schweren Reaktionen [Sicherer, Sampson, 2007; Brennecke et al., 2007]. Nussarten, wie Walnuss, Paranuss oder Cashewnuss, die zu einer anderen botanischen Familie gehören, beinhalten keine zu Erdnussproteinen signifikant homologen Proteine. Dennoch leiden viele Erdnussallergiker auch an Allergien gegen Baumnüsse und umgekehrt. Es handelt sich dabei aber um eine Koallergie, deren Ursache nicht in kreuzreagierenden Proteinen als vielmehr in einer atopischen Veranlagung zu suchen ist [Lehmann, 2003; Lepp et al., 2002]. So muss ein Erdnussallergiker nicht zwangsläufig auf Baumnüsse verzichten, es sei denn es besteht eine zusätzliche Sensibilisierung [Sicherer, 2002]. Es reagieren weniger als 15 % der Patienten auf andere Mitglieder der Leguminosen. 25-35 % der Erdnussallergiker zeigen allergische Reaktionen gegen Baumnüsse [Sampson, 2002; Plessis, Steinmann, 2004]. Sicherer fasst zusammen, dass eine Elimination von allen Leguminosen nicht notwendig ist, auch wenn der Patient auf eine Leguminosenart klinisch reagiert [Sicherer, 2002].

Verarbeitung

Die große Hitze beim Rösten (150-170 ° C) und der Prozess der Reifung und Trocknung erhöhen die Allergenität der Erdnussproteine [Sampson, 2004; Scurlock, Burks, 2004; Beyer et al., 2001]. Bei gerösteten Erdnüssen ist die Menge der extrahierbaren Proteine aufgrund der stattfindenden Maillard- Reaktion bzw. Denaturierungsprozesse geringer. Die Maillardreaktion führt zu einer Resistenz gegen Verdauungsenzyme. Eine 90fach erhöhte IgE- Bindungskapazität von Proteinen aus gerösteten Erdnüssen gegenüber denen aus rohen Erdnüssen wird erreicht. Die stärkere Bindung von Proteinen aus gerösteten Erdnüssen wird mit einer verbesserten Exposition entsprechender Epitope bzw. Bildung von neuen IgE- Bindungsstellen erklärt. Die IgE- Bindung von Ara h1, Ara h2 und Ara h3 aus frittierten oder gekochten Erdnüssen ist signifikant schwächer

als bei denen aus gerösteten Erdnüssen. Frittieren oder Kochen bei 120 bzw. 100 °C verringert die Allergenität. Beim Kochen von Erdnüssen wurde ein signifikanter Übertritt von niedermolekularen Proteinen ins Kochwasser beobachtet, was vermutlich die verminderte Allergenität erklärt [Kiening, 2006; Plessis, Steinmann, 2004; Maleki et al., 2000].

Auf unraffinierte Erdnussöle reagieren die Patienten positiv, während raffinierte Öle keine Reaktionen nach Provokationen hervorrufen, offenbar wegen der Entfernung der Proteine während des Raffinationsprozesses. Die Fettzusammensetzung scheint keinen Einfluss auf die Allergenität zu haben [Hourihane, 2001; Kiening, 2003]. Eine Rückfrage bei der Firma Hermal, die Balneum Hermal F herstellt, welches Erdnussöl enthält, ergab, dass sie nur raffiniertes Erdnussöl verarbeiten, welches bisher zu keinen allergischen Reaktionen geführt hat.

Problem der versteckten Allergene

Versteckte Allergene stellen für den Allergiker ein erhebliches Problem dar, da bereits Milligrammdosen schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen können.

In einer diesbezüglichen Umfrage gab die Hälfte der Erdnussallergiker an, dass sie innerhalb des letzten Jahres ungewollt Erdnuss konsumiert hatten und 92 % berichteten über eine unbeabsichtigte Einnahme während der letzten 5 Jahre [Ballmer-Weber, Wüthrich, 2001]. Von 46 getesteten Proben (Cerealien, Müsliriegeln, Keksen und Snacks) enthielten 19 undeklarierte Erdnussproteine [Schäppi et al., 2001].

In den USA schätzt man, daß 94 % der 150 jährlichen Todesfälle infolge nahrungsmittelallergischer Reaktion durch nicht erkannte Allergene verursacht werden. In Mitteleuropa verlaufen die Zwischenfälle mit Erdnussallergikern nicht so schwer. In Norddeutschland kam es bei 12 Fällen einer Erdnussallergie fünfmal zu Schockreaktionen [Raab, 2006]. Bei einer 15 jährigen Schülerin (CAP 6 Erdnuss) führte ein anaphylaktischer Schock zum Tod. Sie hatte einen Müsliriegel gegessen, dessen Einzelverpackung keinen Hinweis auf die Zutat von Erdnuss enthielt [Buhl, 2006].

Ursachen für den unbeabsichtigten Verzehr versteckter Allergene ist in erster Linie eine unzulängliche Deklaration. Die Kennzeichnung von Fertigprodukten ist für den Laien oft unklar. Lose Waren, die nicht als Fertigpackung an den Verbraucher gehen, brauchen nicht deklariert werden. Als problematisch erweist sich zudem, dass es auch im Herstellungsprozess zu ungewollten, selbst beim Hersteller nicht bekannten

Kontaminationen durch Verschleppung allergener Restmengen in gemeinsam benutzten Produktionslinien kommen kann [Lorenz et al., 2001; Koch, 2005].

Die EU- Richtlinie 2003/89/ EG und die Codex Alimentarius der WHO/FAO sehen vor, dass bestimmte allergene Lebensmittelbestandteile grundsätzlich im Verzeichnis der Zutaten zu führen sind. Nach dem EU- Entwurf (im November 2004 in Deutsche LMKV umgesetzt) zählen hierzu auch Erdnüsse und Erdnusserzeugnisse. Allergene Zutaten müssen nun stets angegeben werden. Darüber hinaus wird voraussichtlich die 25 % Regel (LMKV 2000, § 6, Abs. 2 Nr. 6) für zusammengesetzte Zutaten gestrichen [Vieths et al., 2001; Koch 2006].

3. Methodik

3.1 Anamnese

In die vorliegende Untersuchung wurden Patienten der Neurodermitis- Ambulanz der Universitäts- Hautklinik in Kiel eingeschlossen. Die Diagnose wurde anhand der Anamnese (Atopie wie AE, AB, RA, NMA, Familienanamnese, Sensibilisierung gegen Tiere, Hausstaubmilben, berufliche und private Exposition u.a.) und der anschließenden dermatologischen Untersuchung (Kriterien lt. Hanifin & Rajka; s. theoretischer Hintergrund) gestellt. Zu 70 % handelt es sich um betroffene Kinder, da das Hauptmanifestationsalter des atopischen Ekzems in den ersten 5 Jahren liegt und ca. die Hälfte der Patienten die Erkrankung zum Erwachsenenalter verloren hat.

Insgesamt wurden 790 Patienten im Zeitraum Januar 2004 bis Dezember 2007 eingeschlossen, wobei es sich um die Jahre 2004 und 2005 um eine retrospektive Untersuchung handelt. Bei der Untersuchung wurden die Patienten berücksichtigt, bei denen eine Sensibilisierung gegenüber Erdnuss ($CAP \geq 1$) vorlag.

Im Anamnesebogen wurde gezielt nach atopischen Erkrankungen wie AB, RA und NMA gefragt. Wenn ein Vorliegen von NMA bekannt war, so wurde die Art des Nahrungsmittels spezifiziert. Eine wesentliche Frage im Rahmen der Untersuchung bezog sich auf den Verzehr von Erdnüssen. Werden Erdnüsse nicht vertragen, wurde gezielt nach den Reaktionen und dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Verzehr und Reaktion gefragt. Der zeitliche Zusammenhang wurde differenziert in: Auftreten in den ersten 30 Minuten, den ersten 12 Stunden oder nach 12 Stunden sowie die Reaktionen: Urtikaria, Verschlechterung der Neurodermitis, Asthma/ Luftnot oder Rhinitis, brennendes, juckendes, pelziges Gefühl im Mund- Rachenraum, Quincke- Ödem, Bauchschmerzen oder Durchfall sowie anaphylaktischer Schock.

Zur Bestimmung des Schweregrads des atopischen Ekzems wurde der SCORAD (Score of Atopic Dermatitis) durchgeführt, der 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis eingeführt wurde. Dabei werden neben den objektiven Parametern wie Ausdehnung und Intensität die subjektiven Kriterien wie Juckreiz und Schlaflosigkeit mit einbezogen. Die Beurteilung der Ausdehnung folgt der Neunerregel unter Berücksichtigung des Alters. Die Intensität umfasst die 6 morphologischen Kriterien

Erythem, Ödem/ Papeln, Nässen/ Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit (beurteilt an der nicht- befallenen Haut). Die Beurteilung erfolgt auf einer Skala von 0-3 (0: nicht vorhanden, 3: maximale Ausprägung). Die subjektiven Symptome von Schlafverlust und täglichen Juckreiz werden vom Patienten auf einer visuellen Analogskala von 0-10 (0: nicht vorhanden, 10: maximale Ausprägung) für die letzten drei Tage und Nächte im Durchschnitt beurteilt. Anhand einer Formel, die die unterschiedlichen Gewichtungen der Parameter reflektiert, wird der SCORAD errechnet ($SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$; A: Ausmaß, B: Intensität, C: subjektive Symptome). Der Maximalwert kann 103 Punkte betragen. Ausdehnung und subjektive Symptome repräsentieren jeweils ca. 20 % des Gesamtscore. Die Intensität beträgt ca. 60 %. Der objektive Score, der sich zur reinen Beurteilung des Hautzustandes empfiehlt, berücksichtigt nur Ausdehnung und Intensität [Fölster- Holst, 2007; Schäfer, Dockery et al., 1997; Wolkerstorfer et al., 1999]. Der SCORAD lässt sich nach der Schwere des Ekzems unterteilen in eine leichte (< 25), mittlere (25-50) und eine schwere (> 50) Form [Oranje et al., 2007].

3.2 CAP- Bestimmung

Die Antikörper entsprechen chemisch den so genannten Immunglobulinen (Ig). Nach der unterschiedlichen Konzentration im Plasma und der Aminosäuresequenz unterscheidet man 5 Klassen: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Das IgE ist mastzellgebunden und vermittelt allergische Reaktionen. Die Immunglobuline bestehen aus 2 leichten (light; κ und λ) L- und 2 schweren (heavy; α) H- Ketten. Durch verschiedene Enzyme lässt sich das Ig- Molekül an verschiedenen Stellen spalten. Es entstehen das Fab- Fragment, welches die so genannten hypervariablen Regionen (V-Domäne), die auch die entscheidenden Strukturen der Antigenbindungsstelle enthalten, und das Fc- Fragment der schweren Kette, welches dem konstanten Teil des Antikörpermoleküls (C- Domäne) entspricht und für biologische Funktionen verantwortlich ist [Ring, 2004].

Nach der Blutentnahme (1-2 Serum- Röhrrchen) erfolgt die Bestimmung des Gesamt-IgE- Spiegels und der spezifischen IgE- Antikörper. Das Blut wird zunächst in der Zentrifuge Universal 30 F der Firma Hettich (Tuttlingen) bei 2700 Umdrehungen für 10 min zentrifugiert. Mit dem Immuno CAP 250 (CAP: *capacity*; früher RAST: Radio-

allergo- sorbent- Test) Version 1.04 (Pharmacia Diagnostics GmbH, Freiburg) wird dann der In- Vitro- Test durchgeführt. Es handelt sich um ein sensitives fluometrisches Enzym- Immuno- Assay (FEIA). Es ist ein vollautomatisches, continuous Random Access- Gerät mit einer Software (Information Data Manager, IDM) für immundiagnostische Labortests. Es verteilt Proben, ImmunoCAPs und Reagenzien und führt alle Schritte von Inkubation, Waschen und Messen bis Berechnen und Drucken der Ergebnisse durch.

Die ermittelten IgE- Spiegel werden in kU/L angegeben (lt. WHO 1 IE = 2,4 ng IgE).

Das ImmunoCAP ist ein flexibler hydrophiler Polymerträger, der in eine Kapsel eingeschlossen ist. Der Träger besteht aus aktiviertem Zellulosederivat.

Das Anti- IgE bzw. das Allergen, kovalent gebunden an das ImmunoCAP, reagiert mit dem Gesamt- IgE bzw. dem spezifischen IgE in den Serumproben der Patienten. Nach dem Waschvorgang (bei den spezifischen IgEs werden die unspezifische IgEs abgewaschen) werden enzymmarkierte Antikörper gegen IgE hinzugefügt, um einen Komplex zu bilden. Nach der Inkubation wird ungebundenes Enzym- Anti- IgE ausgewaschen und der gebundene Komplex mit einer Entwicklerlösung inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion wird die Fluoreszenz des Eluats gemessen. Beim Gesamt- IgE ist die Fluoreszenz proportional zu der Konzentration des IgE im Patientenserum. Proben, die höhere Werte als 5000 kU/l IgE erwarten lassen, werden verdünnt. Je höher der Fluoreszenzwert, um so mehr spezifisches IgE ist in der Probe vorhanden.

Sowohl für das spezifische als auch das Gesamt- IgE gilt, dass zur Auswertung der Testergebnisse das Signal für die Patientenproben mit Hilfe der Eichkurve in Konzentrationen umgerechnet wird.

Der Verfahrensablauf sieht folgendermaßen aus:

1. Immuno- CAP verteilen: Das ImmunoCAP- Röhrchen wird aus dem Vorrat entnommen und in die Inkubationskammer gesetzt.
2. ImmunoCAP vorwaschen: Waschvolumen > 400 µl Waschlösung
3. Probe pipettieren: Die Probenpipette bewegt sich zum Probenröhrchen, nimmt die Probe auf und bewegt sich zum ImmunoCAP um 40 µl der Probe zu verteilen.
4. Probeninkubation: Sie erfolgt in 30 min bei 37 ° C.
5. Probe waschen: Waschvolumen > 1000 µl Waschlösung

6. Konjugat pipettieren: Die Pipette nimmt Konjugat auf und geht zur Inkubationskammer, wo sie 50 µl Konjugat verteilt.
7. Konjugat Inkubation: Die Inkubation erfolgt innerhalb von 24 min bei 37 ° C.
8. Das Konjugat wird drei mal gewaschen (Waschvolumen > 1100 µl, > 1100 µl, > 800 µl Waschlösung).
9. Bewegung zur Entwicklerkammer: Das ImmunoCAP wird von der Inkubationskammer zum Entwicklungskarussell transportiert.
10. Entwickler pipettieren: Die Pipette nimmt Entwicklerlösung auf und geht zur Entwicklerkammer, wo sie 50 µl Entwicklerlösung verteilt.
11. Entwicklung: Sie erfolgt in 9 min bei 37 ° C. Eine Pipette nimmt aus der Stopplösungsflasche nacheinander 1: 200 µl, 2: 200 µl und 200 µl.
12. Messung: Es wird Eluat in das Fluorometer pipettiert, dass abschließend gespült wird.
13. Entsorgung von ImmunoCAP: Die überschüssige Flüssigkeit wird aus dem ImmunoCAP pipettiert.
14. Entwicklungskarussell spülen
[Phadia, 2007].

Einen Überblick zur Aussagekraft der Gesamt- IgE und spezifischen IgE- Spiegel im Serum und der Normwerte vermitteln die folgenden Tabellen.

Tab.11: Gesamt- IgE- Serumspiegel bei Kindern- Normwerte

Alter	Normbereich (90 % Perzentile)
Nabelschnurblut	< 0,70 kU/L
0-0,5 Jahre	<2,75 kU/L
0,5-2 Jahre	<3,75 kU/L
2-5 Jahre	<16,0 kU/L
5-8 Jahre	<26,2 kU/L
8-12 Jahre	<34,6 kU/L
12-16 Jahre	<26,3 kU/L

Tab.12: Gesamt- IgE- Serumspiegel bei Erwachsenen- diagnostische Bedeutung

Gesamt- IgE- Spiegel	Beurteilung
< 20 kU/L	Allergie unwahrscheinlich
20-100 kU/L	Allergie möglich
> 100 kU/L	Allergie wahrscheinlich

[Phadia, 2006]

Tab.13: Beurteilung von ImmunoCAP Ergebnissen

Konzentration an spezifischem IgE (kU/l)	CAP- Klasse	Beurteilung
< 0,35	0	Negativ
0,35 – 0,70	1	Grenzwertig positiv
0,70 – 3,50	2	Schwach positiv
3,50 – 17,5	3	Positiv
17,5 – 50,0	4	Stark positiv
50,0 – 100	5	Sehr stark positiv
> 100	6	Sehr stark positiv

[Phadia, 2006]

Ab CAP- Klasse 2 ist eine Sensibilisierung (Nachweis spezifischer AK) nachgewiesen. CAP- Klasse 1 bedeutet eine fragliche Sensibilisierung [Fölster- Holst, 2002]. Je größer der Messwert, desto höher ist die Konzentration der allergenspezifischen IgE- Antikörper im Blut des Patienten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von klinischen Symptomen steigt mit zunehmender Konzentration der allergenspezifischen IgE- Antikörper [Phadia, 2006].

Bei positivem fx 5- Befund findet eine Differenzierung der Einzelgene wie folgt statt:

Tab.14: Screeningtest fx 5 (Nahrungsmittelscreen)

f1	Hühnereiweiß
f2	Milcheiweiß
f3	Kabeljau (Dorsch)
f4	Weizenmehl
f13	Erdnuss
f14	Sojabohne

[Phadia, 2006]

Die Vorteile des CAP- Systems liegen in der Gefahrlosigkeit der Untersuchung sowie der im Vergleich zur Hauttestung Unabhängigkeit vom aktuellen Hautzustand und der Medikation des Patienten.

3.3 SDS- Page und Western- Blot

Die Seren des Patienten wurden bei CAP- Klassen ≥ 1 für Erdnuss an das Forschungszentrum Borstel weitergeleitet. In der Abteilung für Klinische Medizin, Bereich Allergologie unter Leitung von Dr. W.M. Becker wurden ein SDS- Page und Western- Blot durchgeführt, um die Proteine der Erdnuss zu identifizieren. Die Grundlage der Untersuchungen war ein Erdnussextrakt, also natürliche Erdnussallergene.

Western- Blot (engl. to blot = klecksen) ist die Identifizierung und /oder Quantifizierung spezifischer Proteine innerhalb eines Proteingemisches. Die Detektion erfolgt gewöhnlich mittels Antikörper, die spezifisch an Epitope des auf der Membran fixierten Zielproteins binden. Man spricht daher auch von einem Immunoblot.

Ein Western- Blot lässt sich in drei grundlegende Arbeitsschritte einteilen:

- Auftrennung eines Proteingemisches mittels Gelelektrophorese
- Transfer der Proteine auf eine Membran (eigentlicher Blot)
- Proteindetektion

Bei der diskontinuierlichen SDS (sodium dodecylsulfate)- Gelelektrophorese erfolgt die Auftrennung des Proteingemisches nach der Molekularmasse. Polyacrylamid ist ein wichtiger Bestandteil des Gels („SDS- Polyacrylamid-Gelelektrophorese“). Nach Anlegung der Spannung wandern kleinere Proteinmoleküle schneller, als die größeren. Dadurch erhält man voneinander abgegrenzte der Größe nach geordnete Proteinbanden. Die negativ geladenen Proteine werden abhängig von ihrer Molekularmasse im elektrischen Feld aufgetrennt. Die Proteine passieren zuerst ein Sammelgel. In diesem werden sie zu einer scharfen Bande fokussiert, bevor sie in das eigentliche Trenngel einwandern. Dies garantiert eine exakte Auftrennung und Schärfe der Proteinbanden [Luttmann, et al., 2004].

Im folgenden wird die Durchführung der SDS- Page, die im Forschungslabor Borstel erfolgt, erläutert. Für die Herstellung der Gelkassetten wurden zwei Glasplatten

aufeinander gelegt, mit Klammern umspannt und dann mit der in der Tabelle aufgeführten Trenngellösung beschickt.

Tab.15: Angaben für die Herstellung zweier SDS- Gele:

Reagenz	Trenngel T = 12 %, C = 2,7 %	Sammelgel
Bidest. Wasser	5,5 ml	2,9 ml
Acrylamid (T = 30 %, Bis = 0,8)	6,5 ml	850 µl
Trenngelpuffer (4x)	4 ml	-
Sammelgelpuffer (4x)	-	1,3 ml
Glycerin	-	-
Pyronin (Farbstoff)	-	16 µl
SDS (10%)	163 µl	51µl
Tetramethylethyendiamin	16 µl	5 µl
Ammoniumpersulfat (10%)	100 µl	30 µl

Anschließend wurde die Gekassette mit n- Butanol (verhindert Kettenabbruch) überschichtet. Nach der ca. halbstündigen Polymerisation wurde das Butanol abgegossen und das Gel mit bidest. Wasser gespült. Das Sammelgel wurde auf das Trenngel gegossen, in das ein Gelkamm eingesetzt wurde. Nach der Härtung des Sammelgels wurde der Kamm entfernt und die Taschen mit bidest. Wasser ausgespült. Die Proteine wurden im Wasserbad denaturiert. Nach dem Befüllen mit Elektrodenpuffer wurden die Proben in die Geltaschen appliziert und das Gerät gestartet (Lauf: zunächst 50 V, dann 200 V).

Nach der elektrophoretischen Trennung wurden die Gele in Coomassieblaulösung gefärbt. Überschüssiger Farbstoff wurde entfernt. Zur Aufbewahrung der Gele wurden sie in Glycerinpuffer inkubiert und dann zwischen 2 Lagen in Aqua bidest befeuchteter Folie getrocknet.

Es folgt der Transfer der getrennten Proteine auf eine Membran nach dem Prinzip des Semi- Dry- Blottings. Nach der Elektrophorese wurde eine Schale mit 100% Methanol gefüllt. Die PVDF- Membran (Polyvinylidendifluorid) wurde zur Aktivierung eingelegt. Eine zweite Schale wurde mit einem Transferpuffer gefüllt. Anschließend wurden 6 Wathman- Papiere hinein gelegt, um sich mit dem Puffer voll zu saugen. Aus

dieser wurden dann 3 Blätter Wathmann- Papier entnommen, ausgedrückt und auf die untere Elektrodenplatte des Blotapparats der Firma Biometra (Anode) gelegt.

Das Gel wurde aus der Elektrophorese genommen und das Sammelgel abgezogen. Das Gel wurde auf die PVDF- Membran in der Methanolschale gegeben, fixiert und auf die Wathmann- Papiere des Blotgeräts gelegt. Weitere 3 Wathmann- Papiere wurden darauf gelegt. Die obere Elektrodenplatte des Blotapparats (Kathode) wurde aufgelegt und angeschlossen. Nach dem Lauf (30 min bei 40 V) wurde die PVDF- Membran entnommen und getrocknet.

Die mit den fixierten Proteinen versehene PVDF- Membran wird nach dem Transfer in Färbelösung geschwenkt. Es wird der erste Streifen vom Streifentest mit India- Ink angefärbt. Die Inkubationsdauer beträgt 2-3 h.

Daran schließt sich der immunologische Nachweis von Proteinen an. Nach der Aktivierung in 100 % Methanol wird die PVDF- Membran in Streifen geschnitten und in TBS-T (pH 7,4) blockiert. Es folgt ein Waschschrift mit TBS-T und die Inkubation in einer Verdünnung des ersten Antikörpers in 0,1 % BSA in TBS. Es folgen drei Waschschriffe in TBS-T, bevor die Membran mit der Lösung des AP (alkalische Phosphatase)- konjugierten sekundären Antikörpers inkubiert wird. Die Membranen wurden dann zweimal in TBS-T (pH 7,4) und in TBS- Puffer pH 9,5 gewaschen. Die Visualisierung der Antikörper erfolgte durch Inkubation mit der Chromogen-Substratlösung BCIP/NBT. Die Farbreaktion wird mit Aqua bidest gestoppt.

Eine Alternative zum Western- Blot stellt das Chemilumineszens- Verfahren dar. Das Chemilumineszens ist ein sensitiveres Verfahren, bei dem die Lichtstrahlen fotografiert werden. Auf die Streifen wurde im Kammersystem Essigpuffer gegeben. CDP- Star wird auf die Streifen pipettiert und die Streifen zwischen 2 Overheadfolien gelegt (gleichmäßige Verteilung). Um die Signale verstärkt darstellen zu können, wurden die Streifen zwischen Development- Folder gelegt. In der Dunkelkammer der Radiologie der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel werden die Streifen auf Hyperfilm- Amersham von Bioscience- gelegt und die Filme für 30 sec und 2 min entwickelt. Auf dem Ausdruck sind direkt die verschiedenen Banden zu erkennen.

3.4 Statistische Methoden

Die Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 15.0 durchgeführt.

Zuerst wurden die Daten mittels Kolmogorov- Smirnov- Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Der Qui- Quadrat- Test dient zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden bezüglich der Ausprägung eines oder mehrerer Merkmale. Ein Maß für den zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten bestehenden Unterschied ist durch die Maßzahl Chi- Quadrat gegeben. Wenn die erwarteten Häufigkeiten zu klein sind, wurde der Fisher- Test angewendet, der für eine Vierfelder- Tabelle gilt. P- Werte von $< 0,05$ wurden als signifikant beurteilt [Weiß, 2001].

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 2004-2007 wurden in der Neurodermitis- Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Kiel bei 790 Patienten mit atopischem Ekzem Allergietests durchgeführt. Die Bestimmung spezifischer IgE- Antikörper gegen Erdnuss erfolgte bei 755 Patienten. Von diesen weisen 533 (70,6 %) die CAP- Klasse 0 ($< 0,35$ kU/l) für Erdnuss auf, d.h. sie zeigen keine Sensibilisierung.

In der folgenden Auswertung werden nur die 222 (29,4 %) gegen Erdnuss sensibilisierten Patienten mit CAP- Klassen ≥ 1 betrachtet.

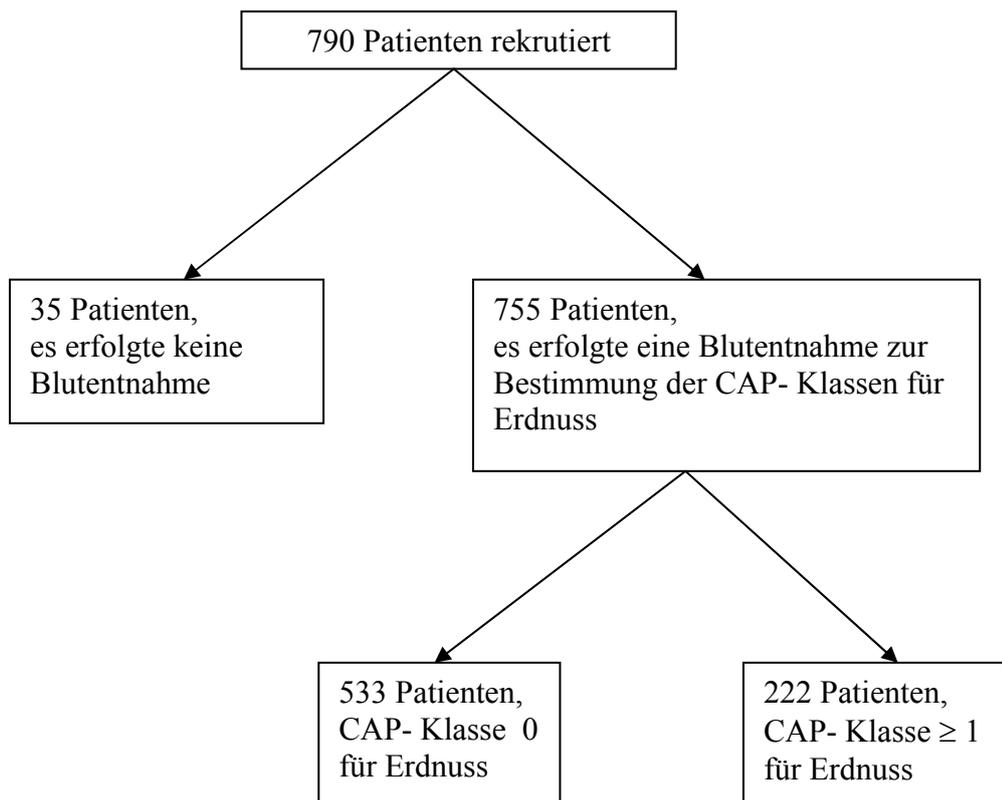


Abb. 3: Flow Chart der Rekrutierung der Patienten mit einem atopischen Ekzem und einer Sensibilisierung gegen Erdnuss (CAP ≥ 1)

Es handelt sich um 123 Männer (55,4 %) und 99 Frauen (44,6 %).

Das durchschnittliche Alter liegt bei 22,2 Jahren zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung. Der jüngste Patient ist ein halbes Jahr und der älteste 78,2 Jahre alt. Der Median beträgt 20,3 Jahre, das 25. Perzentil 6,6 und das 75. Perzentil 34,2. Die Standardabweichung liegt bei 16,7 Jahren. 99 (44,6 %) Patienten sind unter 18 Jahre alt, 123 (55,4 %) Erwachsene.

Bei diesen 222 Patienten wurde ergänzend eine spezielle Anamnese durchgeführt (s. Fragebogen im Anhang). Von 168 (75,7 %) Patienten lag genug Serum für die Analyse der Erdnussallergene (Ara h) (Western- Blot) vor (Forschungszentrum Borstel).

Es ist bei Kleinkindern nicht immer möglich, genügend Blut zu entnehmen, so dass diagnostisch der Nahrungsmittel- und der Inhalationsscreen sowie das Gesamt- IgE im Vordergrund stehen. Zeigt die Screening- Untersuchung ein positives Ergebnis, so erfolgt eine Aufschlüsselung der Antigene, für die ebenfalls zusätzliches Serum benötigt wird. Das erklärt, dass die anschließende Untersuchung in Borstel lediglich bei 168 (75,7 %) Patienten durchgeführt wurde.

Bei der Anamnese wurde bei den Patienten nach zusätzlich bestehenden atopischen Erkrankungen gefragt. Von 201 Patienten liegen Daten vor. Ein Asthma bronchiale besteht bei 97 (48,3 %), eine Rhinitis allergica bei 125 (62,2 %) und eine Nahrungsmittelallergie bei 164 (81,6 %) Patienten. Somit weist über die Hälfte der Patienten mit einem atopischen Ekzem noch eine weitere atopische Erkrankung auf.

Bei den Angaben zu den Häufigkeiten anderer atopischer Erkrankungen ist jedoch zu bedenken, dass im Vergleich zu den atopischen Respirationserkrankungen von Asthma bronchiale und Rhinitis allergica die Nahrungsmittelallergie häufig von den Patienten zu hoch angegeben wird.

Bei den Patienten wird bei den Visiten der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) bestimmt, um den Krankheitszustand bzw.- verlauf beurteilen zu können. Von 173 Patienten sind diese nachvollziehbar dokumentiert. Da für den SCORAD die momentane prozentuale Ausdehnung des atopischen Ekzems, die Intensität und die subjektiven Parameter (Schlaflosigkeit, Juckreiz) entscheidend sind, ist eine retrospektive Feststellung (per Akteneinsicht) der Schweregrad nicht möglich.

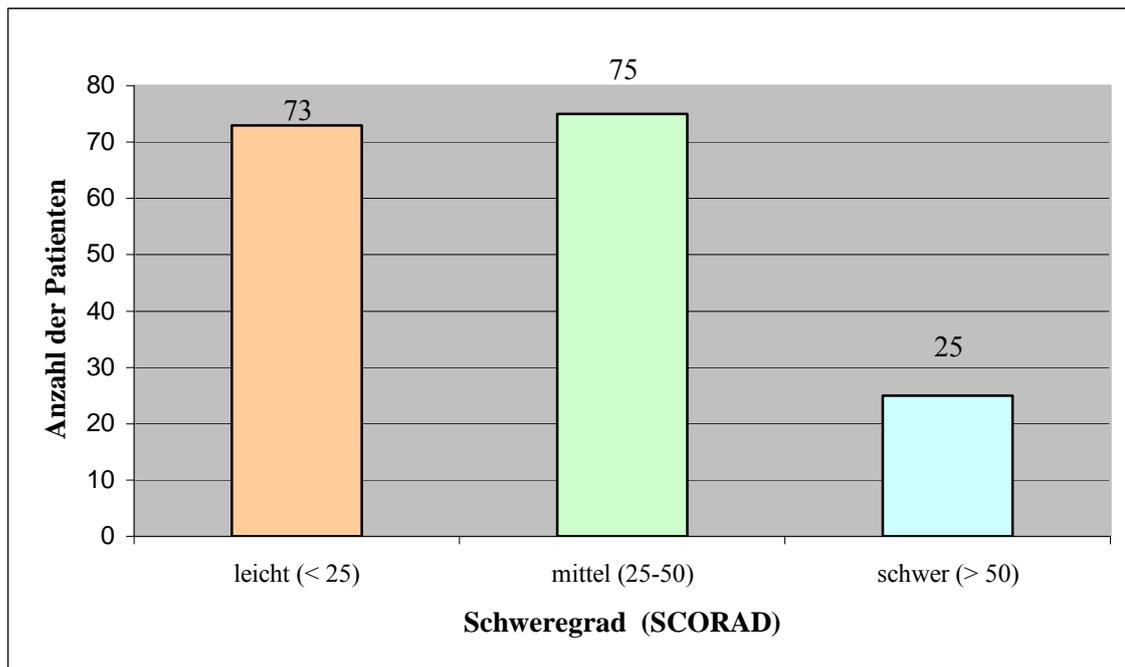


Abb. 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs nach dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 173)

Der Mittelwert des Schweregrades (SCORAD) beträgt 30,68 und der Median 27,5 (25. Perzentil 17,25; 75. Perzentil 39,75). Das untersuchte Patientenkollektiv weist hauptsächlich ein AE leichten und mittleren Schweregrades auf. Das Minimum liegt bei 4,0 und das Maximum bei 81,5. Bei der SCORAD- Einteilung in verschiedene Schweregrade (< 25 leicht, 25-50 mittel, > 50 schwer) ergibt sich folgendes Bild: 73 (42,2 %) zeigen eine leichte, 75 (43,4 %) eine mittlere und 25 (14,5 %) eine schwere Form des atopischen Ekzems. Die Standardabweichung beträgt 17,6.

Bei der Allergiediagnostik wird die Gesamtkonzentration des IgE im Serum bestimmt. Ein Wert von > 100 kU/l kann in Verbindung mit den anderen Kriterien als Hinweis auf das Vorliegen einer Allergie dienen. Bei 216 Patienten konnten Gesamt- IgE- Serumspiegel ermittelt werden.

In der Abbildung 5 sind Gesamt- IgE- Serumspiegel nach Konzentrationen unterteilt.

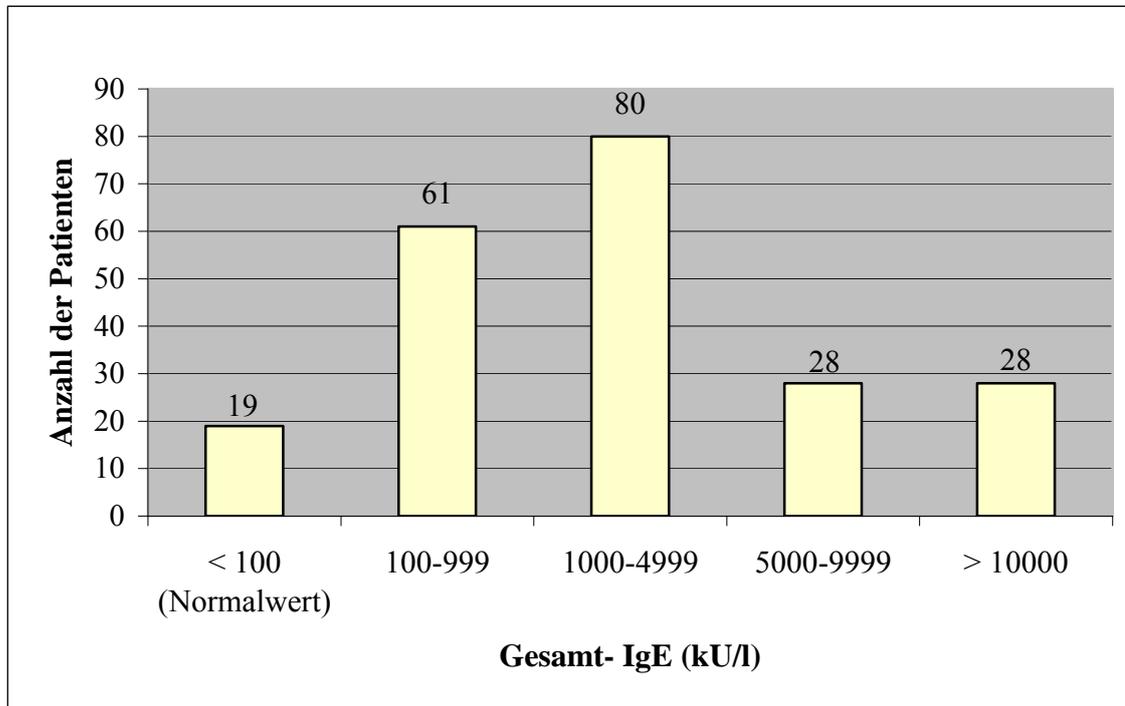


Abb. 5: Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand des Gesamt- IgE- Serumspiegels (kU/l) (n = 216)

Das Minimum des Gesamt- IgE- Serumspiegels liegt bei 8,7 und das Maximum bei 33172 (Ausreißer 98723). Der Mittelwert beträgt 3938,3 (4377,1) und der Median 1739,5 (1861) (25. Perzentil 457; 75. Perzentil 5370). Die Standardabweichung liegt bei 5327,4 (10448,4). Die überwiegende Anzahl der Patienten weist Gesamt- IgE- Serumspiegel von 1000-4999 kU/l auf. Lediglich 19 (8,3 %) Patienten zeigen Gesamt- IgE- Serumspiegel im Normbereich (< 100 kU/l). Gesamt- IgE- Spiegel von über 10000 kU/l kommen bei 28 (13,0 %) Patienten vor.

Die Abb. 6 zeigt die Assoziation zu anderen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (AB, RA, NMA) bei Kindern/ Jugendlichen und Erwachsenen .

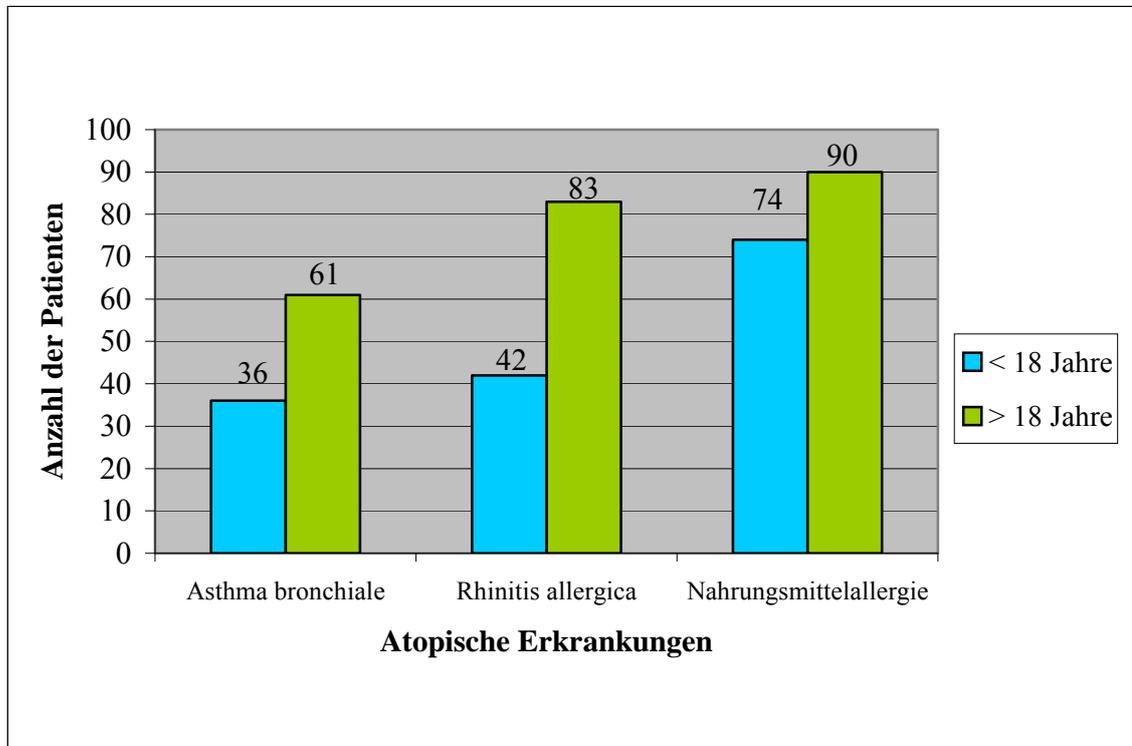


Abb. 6: Vorkommen atopischer Erkrankungen bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen (Mehrfachnennungen möglich)

Die Erwachsenen (n = 123) sind verglichen mit den Kindern und Jugendlichen (n = 99) häufiger von weiteren atopischen Erkrankungen betroffen. So treten Asthma bronchiale und Rhinitis allergica ungefähr doppelt so häufig (signifikant $p < 0,05$) im Vergleich zu Kindern auf. Bei den Nahrungsmittelallergien ist der Unterschied nicht so deutlich (nicht signifikant).

In den folgenden Abbildungen gilt für die Einteilung des Schweregrades des atopischen Ekzems (SCORAD): leicht < 25 , mittel 25-50 und schwer > 50 .

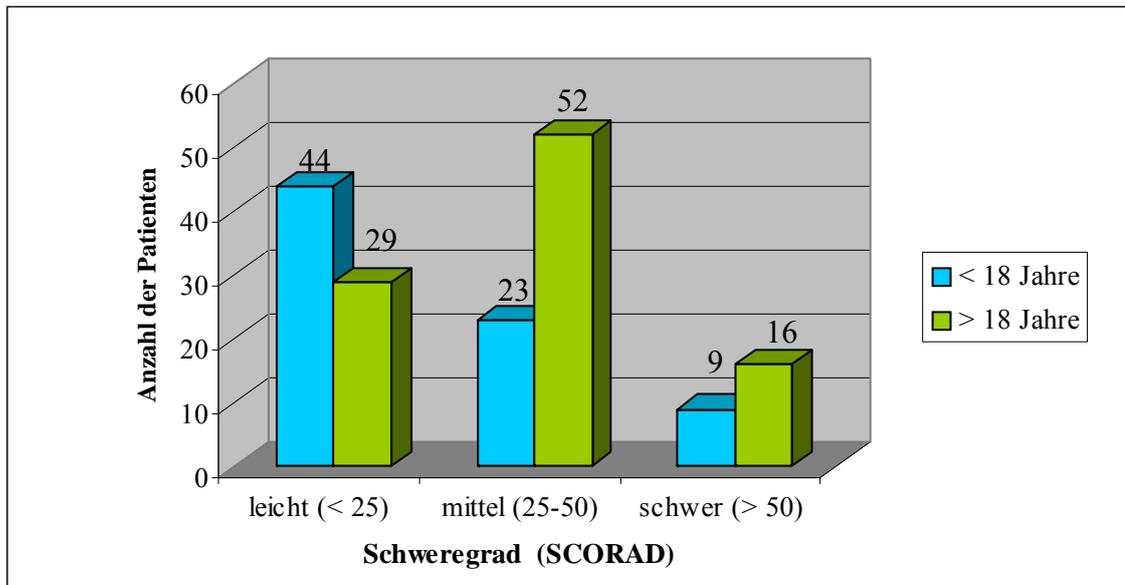


Abb. 7: Die Verteilung des Schweregrades des atopischen Ekzems (SCORAD) bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen (n = 173)

Der SCORAD weist bei den untersuchten Patienten zu mehr als drei Viertel eine leichte bis mittlere Schweregrad- Form auf (< 18 Jahre 88,2 %, n = 76; > 18 Jahre 83,5 %, n = 97). Die erwachsenen Patienten haben ein schwereres atopisches Ekzem.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) und dem Alter ($p < 0,05$).

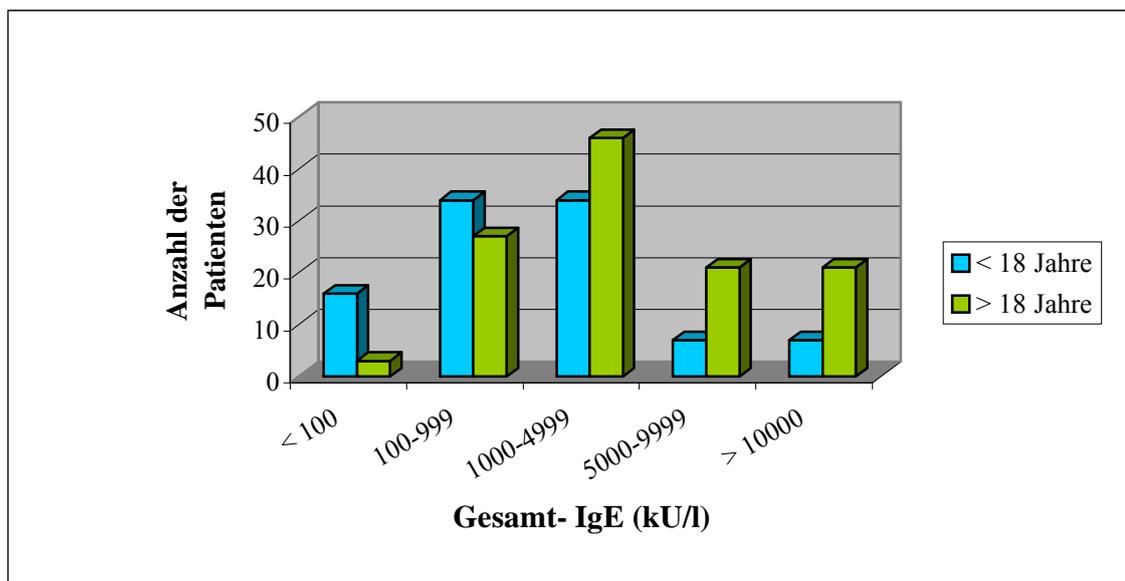


Abb. 8: Die Verteilung der Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem (n = 216)

Ausgehend von den Normwerten für das Gesamt- IgE bei Erwachsenen unter 100 kU/l und bei Kindern und Jugendlichen differenziert nach den Altersgruppen (s. Methodik) ist für unser Patientenkollektiv festzustellen, dass lediglich 3 Erwachsene und kein Kind/Jugendlicher Normwerte des Gesamt- IgEs aufweisen (1,4 % des Gesamtkollektivs bei dem der Gesamt- IgE- Spiegel bestimmt wurde).

Kinder und Jugendliche weisen tendenziell eher niedrigere Gesamt- IgE- Spiegel auf als die Erwachsenen. Bei den Gesamt- IgE- Spiegeln unter 5000 kU/l überwiegen die Kinder, während die Werte ab 5000 kU/L eher bei Erwachsenen vorkommen. Der Mittelwert ist bei den letztgenannten doppelt so hoch, wie aus der Tabelle 16 ersichtlich wird.

Tab. 16: Die Verteilung der Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

	< 18 Jahre (n = 98)	> 18 Jahre (n = 118)
Minimum	9,48	8,69
Maximum	26567 (98723)	33172
Mittelwert	2688,8 (3668,8)	4965,4
Median	941 (958,5)	2755
Standardabweichung	4742,4 (10787,3)	5576,6

Erläuterung: Zahlen in Klammern: der Wert 98723 wird als Ausreißer gewertet, daher in Klammern differenzierter Betrachtung; $p < 0,001$

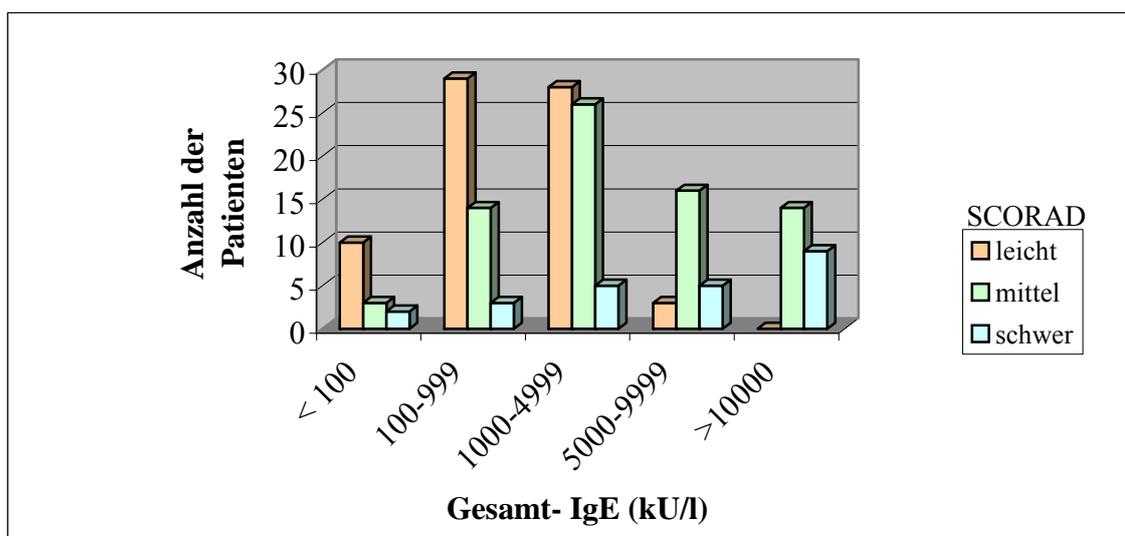


Abb. 9: Der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) bei Patienten mit unterschiedlichen Gesamt- IgE- Serumspiegeln (kU/l)

Der SCORAD als Maßstab für den Schweregrad des atopischen Ekzems korreliert mit dem Gesamt- IgE- Serumspiegel. Wie in der Tabelle 17 dargestellt, weisen besonders Patienten mit einem schweren atopischen Ekzem extrem hohe Gesamt- IgE- Spiegel (> 10000 kU/l) auf (37,5 % verglichen mit 19,2 % bei der mittleren und 0 % bei der leichten Form). Bei Patienten mit Gesamt- IgE- Spiegel bis 5000 kU/l ist hingegen die leichte (95,7 % der Patienten) bis mittlere (58,9 %) Form vorherrschend.

Tab. 17: Der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) bei Patienten mit unterschiedlichen Gesamt- IgE- Serumspiegeln (kU/l)

	leicht (< 25)	mittel (25-50)	schwer (> 50)
Minimum	8,69	9,48	20
Maximum	8051	33172	26567 (98723)
Mittelwert	1395,9	5530,5	7873,51 (11507,5)
Median	797	2526	5719,5 (5977)
Standardabweichung	1656,4	6265,5	7415,6 (19566,4)

Erläuterung: Zahlen in Klammern: der Wert 98723 wird als atypisch gewertet, daher in Klammern differenzierte Betrachtung;

$p < 0,001$ mit Vorbehalt zu bewerten, da die erwartete Häufigkeit relativ klein ist

4.2 Erdnussensibilisierung bei AE- Patienten

29,4 % (n = 222) der Patienten zeigen spezifische IgE- Spiegel, die zwischen den CAP –Klassen 1 und 6 liegen. Die CAP- Klassen werden nach kU/l in 6 Einheiten unterteilt (1: 0,35-0,7; 2: 0,7-3,5; 3: 3,5-17,5; 4: 17,5-50,0; 5: 50,0-100; 6: > 100; s. Methodik).

Der Mittelwert der CAP- Klassen für Erdnuss beträgt 2,46 und der Median 2, was jeweils der CAP- Klasse 2 (0,7-3,5 kU/l) entspricht. Die Standardabweichung liegt bei 1,05.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die Verteilung der CAP- Klassen für Erdnuss bezogen auf das untersuchte Patientenkollektiv.

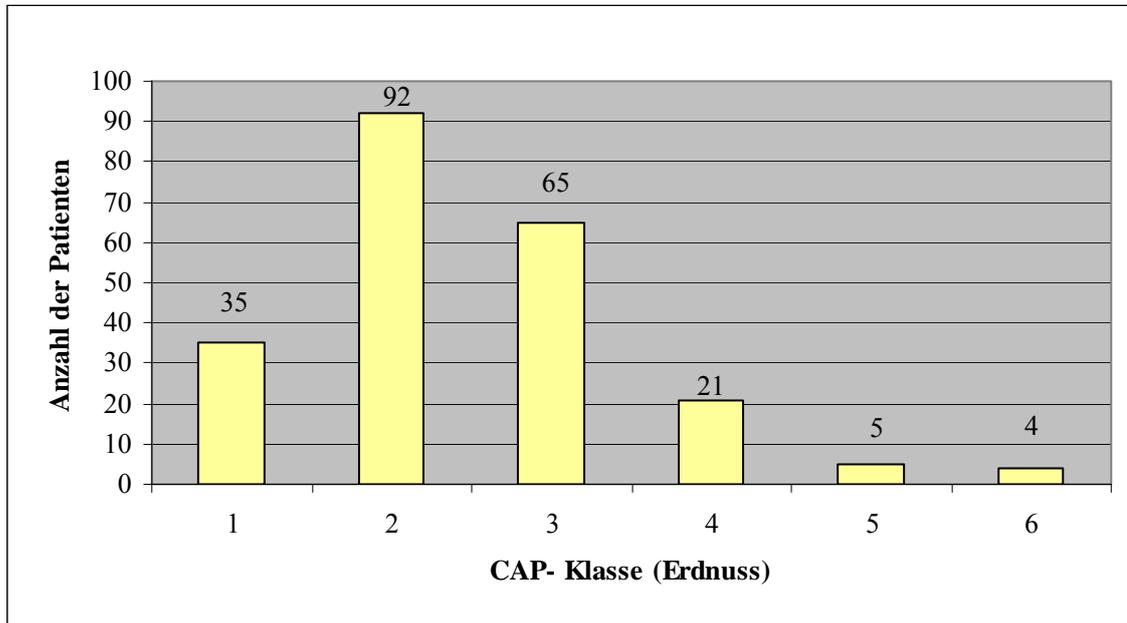


Abb. 10: Die Verteilung der CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 222 Patienten mit einem atopischen Ekzem

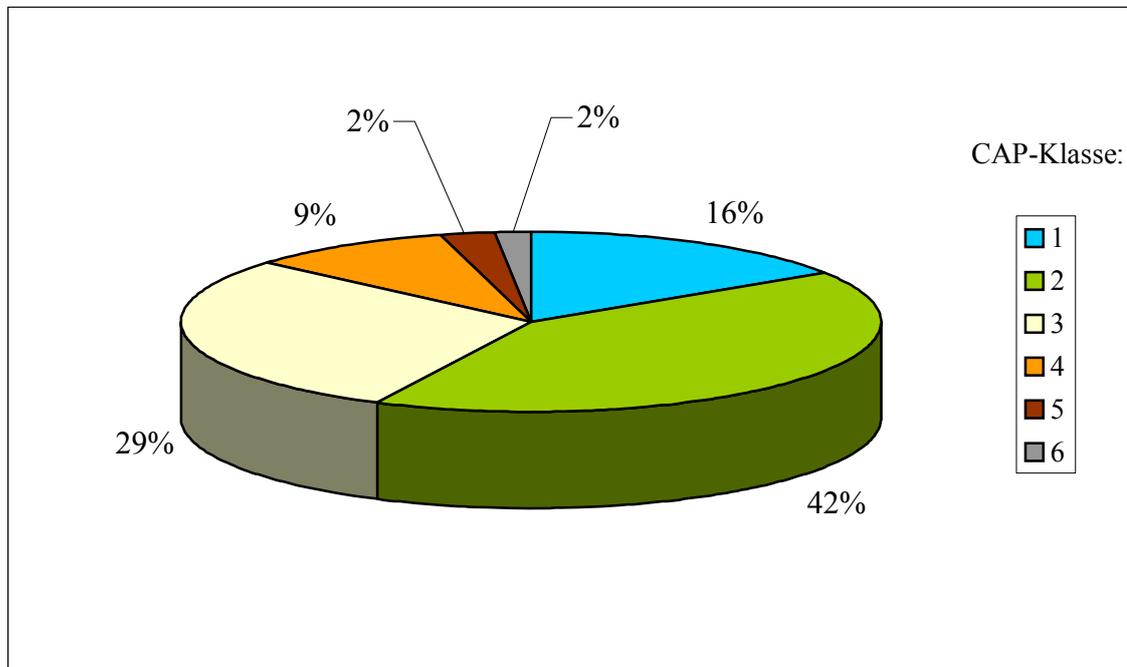


Abb. 11: Die prozentuale Verteilung der CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 222 Patienten mit einem atopischen Ekzem

Die CAP- Klasse 1, bei der eine Sensibilisierung nicht eindeutig vorliegt, ist mit 16 % vertreten. Den größten Teil macht die CAP- Klasse 2 mit 42 % (92) aus, gefolgt von CAP- Klasse 3 mit 29 %. CAP- Klasse 4 weisen 9 % der Patienten und CAP- Klasse 5 und 6 jeweils 2 % (gesamt 9 Patienten) auf.

Die CAP- Verteilung in kU/l- Einheiten zeigt folgendes Bild: Minimum 0,36, Maximum 100, Mittelwert 9,3 (entspricht CAP- Klasse 3), Median 2,85 (entspricht CAP- Klasse 2), 25. Perzentil 1,0, 75. Perzentil 9,06 und Standardabweichung 17,75.

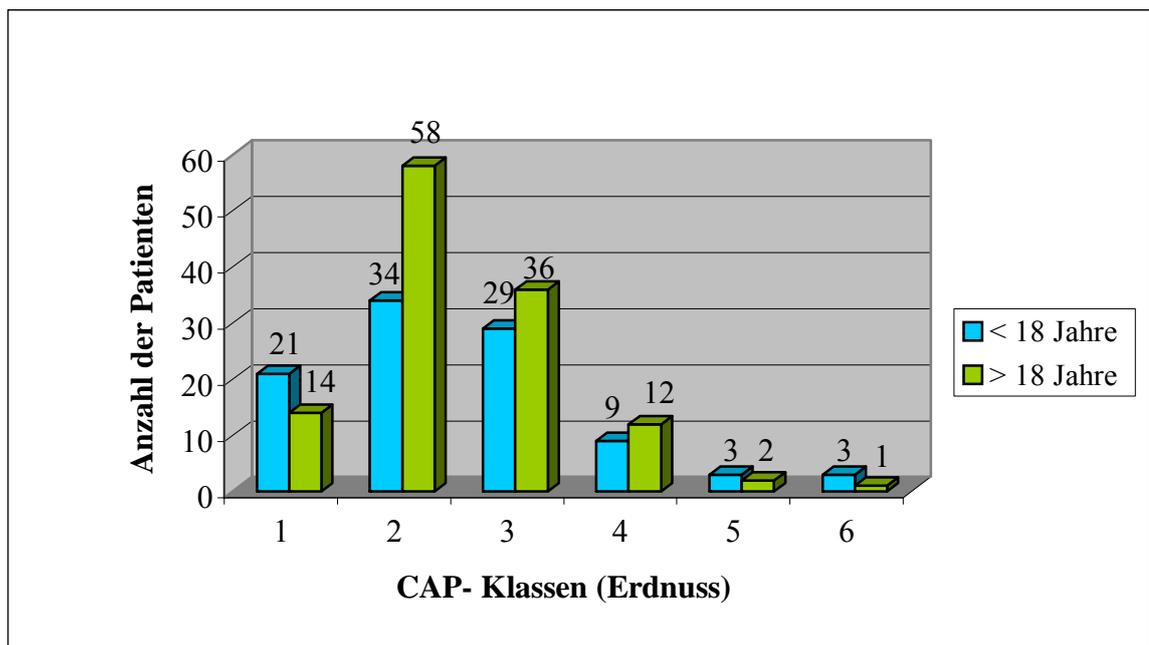


Abb. 12: Die Verteilung der CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen (n = 222)

Die Abbildung 12 zeigt, dass die CAP- Klassen- Verteilung bei Kindern/ Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind. Die CAP- Klassen 2 (34,3 %; 47,2 %) und 3 (29,3 %; 29,2 %) (gesamt: < 18 Jahre 63,6 %, > 18 Jahre 76,4 %) sind jeweils am stärksten vertreten. Es folgen die CAP- Klassen 1 (21,2 %; 11,4 %) und 4 (9,2 %; 9,8 %), am wenigsten vertreten sind die höchsten CAP- Klassen 5 (3,0 %; 1,6 %) und 6 (3,0 %; 0,8 %). Der Mittelwert der CAP- Klassen beträgt bei den Kindern/ Jugendlichen 2,5 und bei den Erwachsenen 2,6. Der Median in beiden Altersgruppen ist 2. Die Standardabweichung bei den unter 18 Jährigen liegt bei 1,2 und bei den über 18 Jährigen bei 0,9.

Ein Zusammenhang zwischen CAP- Klassen und Alter lässt sich mittels Qui- Quadrat- Test aufgrund zu kleiner erwarteter Häufigkeiten nicht statistisch prüfen.

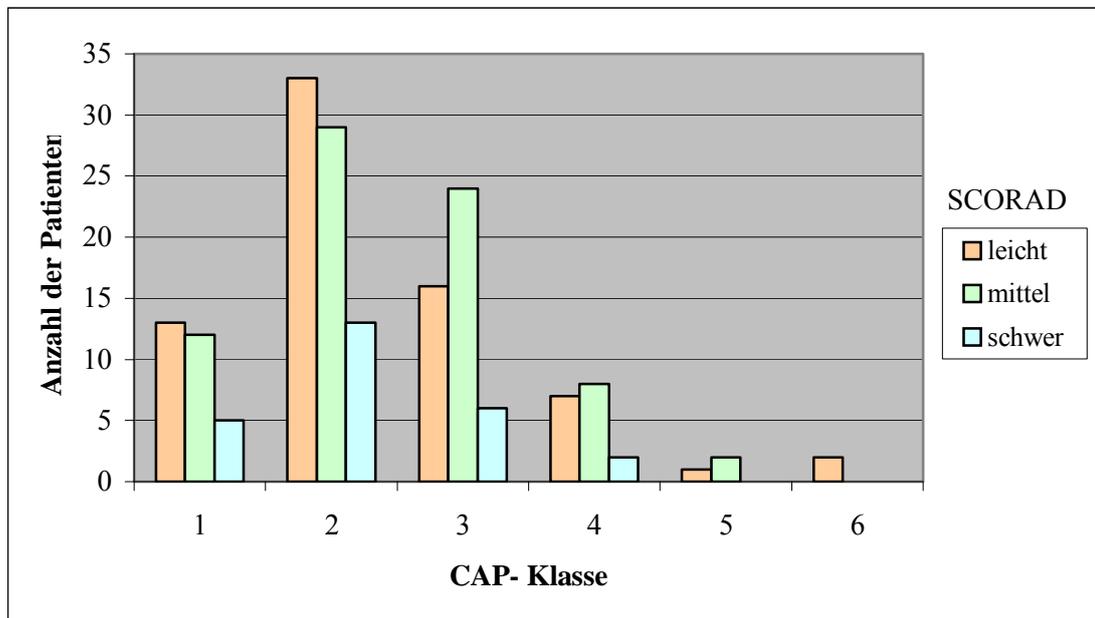


Abb. 13: Der Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) in Abhängigkeit von den CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 173 Patienten mit atopischem Ekzem

Patienten mit einem leichten Ekzem zeigen einen Mittelwert der CAP- Klasse von 2,4, mit einem mittelschweren Ekzem von 2,5 und mit einem schweren Ekzem von 2,2. Der Median liegt jeweils bei 2. Die Standardabweichung liegt zwischen 1,1 beim leichten und 0,8 beim schweren Ekzem. Die niedrigen CAP- Klassen sind bei unserem Patienten- Kollektiv deutlich häufiger vertreten als die hohen. So weisen Patienten aus allen 3 SCORAD- Gruppen selten die CAP- Klassen 5 und 6 auf (leichte Form $n = 3$, mittlere Form $n = 2$, schwere Form $n = 0$ Patienten). Die CAP- Klassen 2 und 3 sind jeweils zu über der Hälfte bei allen Schweregraden (68,1 %; 70,7 %; 73,1 %) nachzuweisen. Die schwer betroffenen Patienten zeigen somit keine höheren CAP- Klassen auf.

Da die erwartete Häufigkeit zu klein ist, kann mit dem Chi- Quadrat- Test keine Abhängigkeit geprüft werden.

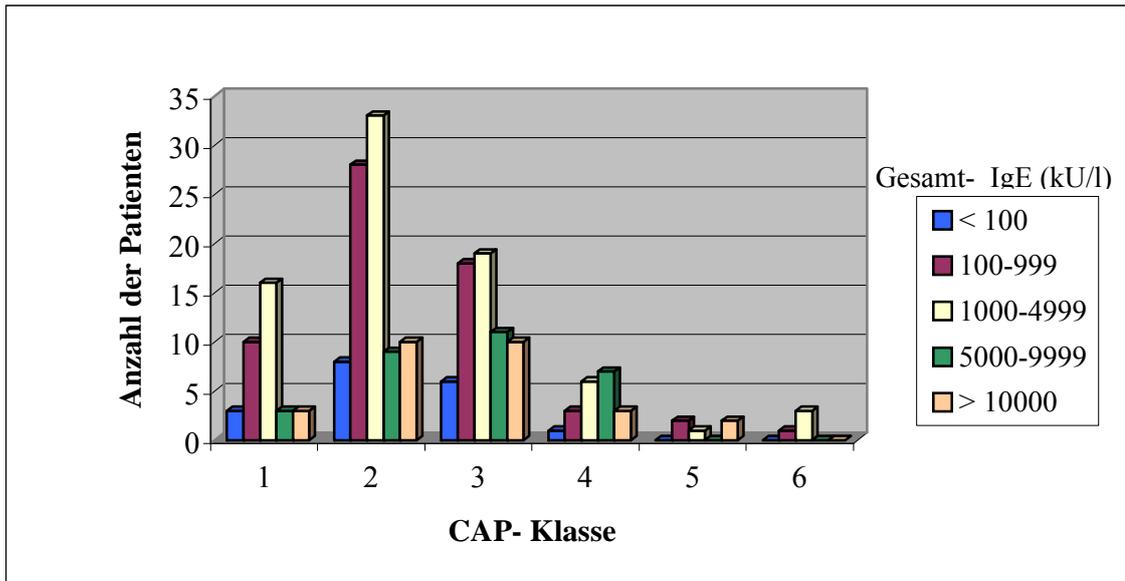


Abb. 14: Die Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) in Abhängigkeit von den CAP-Klassen (1-6) für Erdnuss bei 216 Patienten mit atopischem Ekzem

Tab. 18: Die Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) in Abhängigkeit von den CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei 216 Patienten mit atopischem Ekzem

	1	2	3	4	5	6
Minimum	8,69	19,9	9,48	65,8	398	431
Maximum	17616 (98723)	21615	26567	33172	16073	2665
Mittelwert	2600,3 (5346,7)	3370,8	4432,9	6771,3	6901,8	2013,5
Median	1361,5 (1423)	1513	1890,5	4699	1742	2479
Standardabweichung	3676,2 (16646,5)	4619,9	5566,3	7998,1	8302,7	1063,6

Erläuterung: Zahlen in Klammern: der Wert 98723 wird als Ausreißer gewertet, daher differenzierter Betrachtung in Klammern

Höhere CAP- Klassen für Erdnuss gehen nicht mit einem höheren Gesamt- IgE- Serumspiegel einher, es besteht keine Korrelation zwischen CAP- Klassen für Erdnuss und Gesamt- IgE- Serumspiegeln.

Die erwartete Häufigkeit ist zu klein, um den Chi- Quadrat- Test hinsichtlich einer statistisch signifikanten Abhängigkeit zu beurteilen.

4.3 Klinische Reaktionen nach Erdnuss- Verzehr

Von den 222 Patienten, bei denen eine Sensibilisierung gegenüber Erdnuss ($CAP \geq 1$) besteht, liegt die Anamnese bezüglich der klinischen Reaktion auf Erdnussverzehr bei 200 Patienten vor. Von 22 Patienten konnten keine anamnestischen Daten erhoben werden, da sie telefonisch und per Brief nicht zu erreichen waren. Die meisten Patienten waren verzogen.

Diese Abkürzungen werden in folgenden Abbildungen und Tabellen verwendet:

U	Urtikaria	AE	Verschlechterung des atopischen Ekzems
AR	Asthma, Luftnot oder Rhinitis	GI	Bauchschmerzen oder Durchfall
OAS	Orales Allergie- Syndrom	A	Anaphylaxie
Q	Quincke- Ödem		

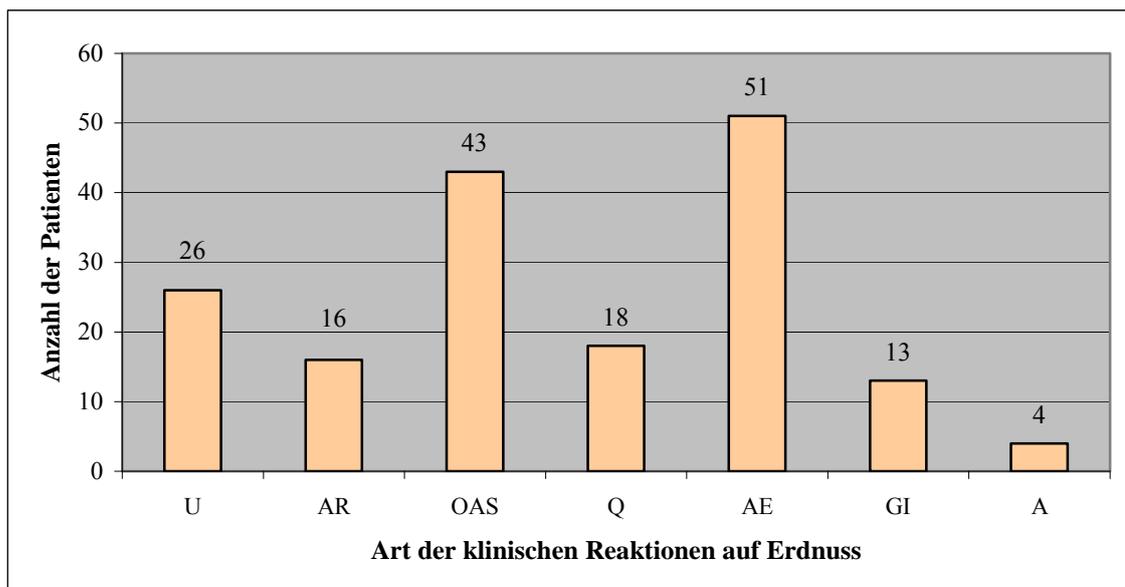


Abb. 15: Klinische Reaktionen bei 80 Patienten mit einem atopischen Ekzem bei denen anamnestisch eine Erdnussallergie besteht (Mehrfachnennungen möglich)

Von den 175 Patienten, die jemals Erdnüsse verzehrt haben, gaben mit 95 (54,3 %) über die Hälfte der Patienten an, diese reaktionslos vertragen zu haben. 25 Patienten haben noch nie wissentlich Erdnüsse gegessen (4 hatten keine Gelegenheit zum Verzehr, 21 mieden Erdnüsse aus Vorsichtsmaßnahmen). Besonders die sensibilisierten Kinder haben bisher auf den Genuss von Erdnüssen verzichtet (96,0 %). Bewusste Erdnusskarenz war im wesentlichen zurückzuführen auf: Warnung vor lebensbedrohlichen Reaktionen nach Erdnussgenuss durch Medien, Ärzte, Bekannte sowie einer allgemeinen Empfehlung, bei Kindern aus Atopierisikofamilien innerhalb der ersten drei Jahre aufgrund eines hohen allergenen Potentials auf Erdnüsse zu verzichten [AWMF, 2008].

Insgesamt geben 80 Patienten an, Erdnüsse nicht zu vertragen. Die Haut ist mit 55,4 % am häufigsten betroffen, wobei sich die Reaktion als Verschlechterung des AE (53,7 %) sowie Urtikaria (27,4 %) und Quincke- Ödem (18,9 %) manifestiert. Mit einem OAS (brennendes, juckendes, pelziges Gefühl im Mund- Rachen- Raum) reagieren 25,1 % der Patienten. Es folgen Asthma, Luftnot und rhinitische Beschwerden (9,4 %) sowie Symptome am Gastrointestinaltrakt wie Bauchschmerzen oder Durchfall (7,6 %). Anaphylaktische Reaktionen sind bei 4 Patienten (2 %) zu verzeichnen.

Die Abbildung 16 zeigt die prozentuale Verteilung der Reaktionen.

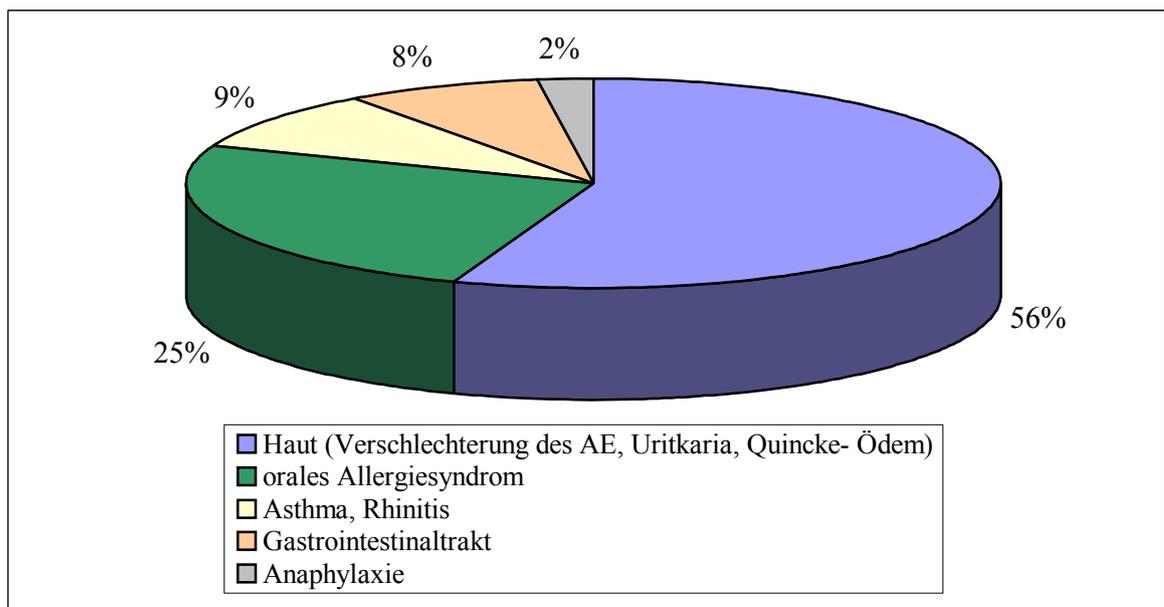


Abb. 16: Prozentuale Verteilung der klinischen Reaktionen auf Erdnuss bei 80 Patienten mit atopischem Ekzem

Die Patienten zeigen z.T. klinische Reaktionen auf mehrere Organe. Bei der Möglichkeit von Mehrfachnennungen weisen mit 39 Patienten (48,8 %) knapp die Hälfte nur Reaktionen an einem Organ auf. 18 (22,5 %) haben Reaktionen an 2 Organen, 15 (18,8 %) an 3 Organen und 8 (10,0 %) Patienten an mehr als 3 Organen. Die Anaphylaxie wurde als separate Manifestation gezählt.

Eine Abhängigkeit der Reaktionen vom Schweregrad des AE (SCORAD) lässt sich nicht feststellen (Tab. 19). In allen Gruppen überwiegen die Reaktionen als Verschlechterung des atopischen Ekzems (AE, 29,2 %) und des oralen Allergie-Syndroms (OAS, 26,0 %). Die Anaphylaxie (2 Patienten) kommt nur in der Gruppe mit einem leichten AE angegeben.

Beim oralen Allergie- Syndrom (OAS) und dem AE liegt im Gegensatz zu den anderen Reaktionen eine ausreichend große zu erwartende Häufigkeit vor. Es besteht keine signifikante Abhängigkeit zum Schweregrad.

Tab. 19: Klinische Reaktionen auf Erdnuss in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 144)

		Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD)			
		Leicht (< 25)	mittel (25-50)	schwer (> 50)	Summe
Klinische Reaktionen	U	9	9	5	23
	AR	7	6	0	13
	OAS	15	17	5	37
	Q	9	6	1	16
	AE	15	8	9	32
	GI	3	6	2	11
	A	2	0	0	2
	Summe	60	52	22	134

Über prozentuale Angaben informiert die Tab.4 im Anhang.

Auch bei der Betrachtung des Gesamt- IgE in Bezug auf die klinischen Reaktionen zeigt sich, dass in allen IgE- Gruppen die Hauptmanifestationsorgane die Haut

(Verschlechterung des AE) und die Mundschleimhaut (orales Allergie- Syndrom) darstellen. Unter 100 kU/l sind es 5 mal Urtikaria und 4 AE- Verschlechterungen, zwischen 100-999 kU/l sind es je 10 orale Allergie- Syndrome und AE- Verschlechterungen, zwischen 1000-4999 kU/l 19 AE- Verschlechterungen und 18 orale Allergie- Syndrome, zwischen 5000-9999 kU/l 8 orale Allergie- Syndrome und 6 AE- Verschlechterungen und bei über 10000 kU/l sind es 11 AE- Verschlechterungen und 6 Urtikaria.

Eine ausreichend große erwartete Häufigkeit liegt nur beim OAS und dem AE vor. Es besteht keine signifikante Abhängigkeit zum Schweregrad.

Tab. 20: Klinische Reaktionen auf Erdnuss in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 169)

		Gesamt- IgE- Spiegel (kU/l)					<i>Summe</i>
		< 100	100-999	1000-4999	5000-9999	> 10000	
Klinische Reaktionen	U	5	7	6	2	5	25
	AR	1	4	7	3	1	16
	OAS	1	10	18	8	6	43
	Q	1	5	8	2	2	18
	AE	4	10	19	6	11	50
	GI	0	4	6	1	2	13
	A	1	0	2	1	0	4
	<i>Summe</i>	<i>13</i>	<i>40</i>	<i>66</i>	<i>23</i>	<i>27</i>	<i>169</i>

Über prozentuale Angaben informiert die Tab.5 im Anhang.

Eine ausreichend große erwartete Häufigkeit, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Reaktionen und Gesamt- IgE zu prüfen, liegt nicht vor.

Die Zeit zwischen Erdnussverzehr und klinischen Reaktionen (im folgenden als Reaktionszeit bezeichnet; < 30 min, zwischen 30 min bis 12 h; > 12 h) ist bei den Patienten (n = 80) unterschiedlich, wie Abb. 17 zeigt.

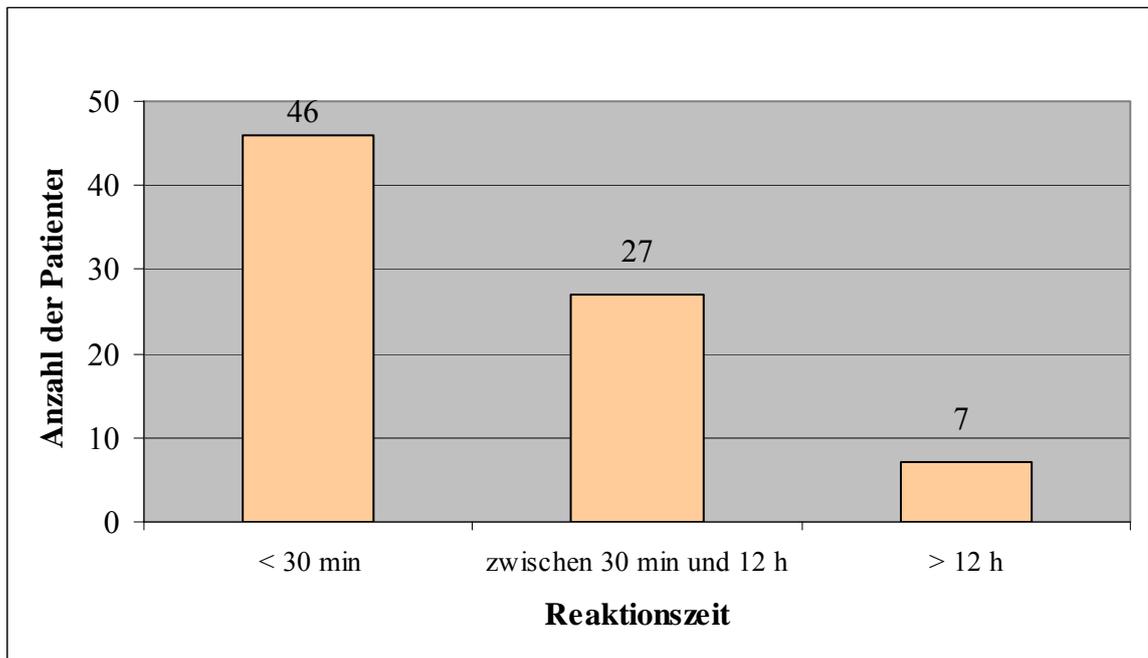


Abb. 17: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und dem Auftreten klinischer Reaktionen bei 80 Patienten mit atopischem Ekzem

Von 200 Patienten weisen 80 (40,0 %) klinische Reaktionen nach dem Verzehr von Erdnuss auf. Je länger die Exposition zurückliegt, desto weniger allergische Reaktionen sind zu erwarten. Innerhalb einer halben Stunde reagiert über die Hälfte der Patienten (46; 57,5 %). Innerhalb eines Zeitraums von > 30 min bis zu 12 Stunden reagieren 33,7 % und nach mehr als 12 Stunden sind es 8,8 %.

In allen 3 Schweregrad- Gruppen (SCORAD: leicht, mittel, schwer) reagieren die meisten Patienten innerhalb der ersten 30 Minuten und die wenigsten nach mehr als 12 Stunden (Tab. 21). Unabhängig von der Reaktionszeit weisen die meisten Patienten klinische Reaktionen in Form einer Verschlechterung des AE und des oralen Allergie-Syndroms auf. In den ersten 30 Minuten ($n = 46$) überwiegt mit 26,7 % das orale Allergie-Syndrom vor der Verschlechterung des AE mit 19,0 %, während bei längeren Reaktionszeiten ($n = 34$) die Verschlechterung des AE mit 52,8 % vor dem oralen Allergie-Syndromen mit 21,8 % dominiert (Mehrfachnennungen möglich).

Tab. 21: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und klinischer Reaktion in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 69)

		Reaktionszeit			
		< 30 min	zwischen 30 min und 12 h	> 12 h	Summe
Schweregrad des AE (SCORAD)	leicht (< 25)	16	11	1	28
	mittel (25-50)	17	10	5	32
	schwer (> 50)	7	1	1	9
	Summe	40	22	7	69

Über prozentuale Angaben informiert die Tab.6 im Anhang.

In allen Gruppen (Gesamt- IgE- Serumspiegel: < 100, 100-999, 1000-4999, 5000-9999, > 10000) reagieren die Patienten am häufigsten innerhalb der ersten 30 Minuten und am seltensten nach 12 Stunden (Tab. 22). Eine leichte Tendenz zeigt sich bei den Reaktionen nach über 12 Stunden, wo geringfügig mehr Patienten vertreten sind, je höher der Gesamt- IgE- Serumspiegel liegt.

Tab. 22: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und klinischer Reaktion in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 79)

		Reaktionszeit			
		< 30 min	zwischen 30 min und 12 h	> 12 h	Summe
Gesamt- IgE- Spiegel (kU/l)	< 100	4	3	0	7
	100-999	11	7	1	19
	1000-4999	18	11	1	30
	5000-9999	8	1	2	11
	> 10000	5	4	3	12
	Summe	46	26	7	79

Über prozentuale Angaben informiert die Tab.7 im Anhang.

Hinsichtlich der Reaktionszeit, Schweregrad (SCORAD) und der Gesamt- IgE- Serumspiegel ist aufgrund der zu kleinen erwarteten Häufigkeit (< 5) keine statistische Prüfung des Chi- Quadrat- Tests möglich, so dass keine statistisch verifizierten Aussagen über einen Zusammenhang gemacht werden können.

4.4 Die Allergene der Erdnuss (Ara h)

Von den 168 Seren ($CAP \geq 1$), die zur In- vitro- Diagnostik untersucht wurden, konnten bei 101 (60,0 %) Patienten keine IgE- Reaktivitäten gegen die Erdnussallergene nachgewiesen werden. Bei 67 Seren (40,0 %) erfolgte die weitere Aufschlüsselung der IgE- Reaktivitäten gegen die Erdnussallergene.

Die Abbildung 18 zeigt die Aufschlüsselung und Häufigkeit des Nachweises von IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene (Ara h), nachgewiesen im Western- Blot.

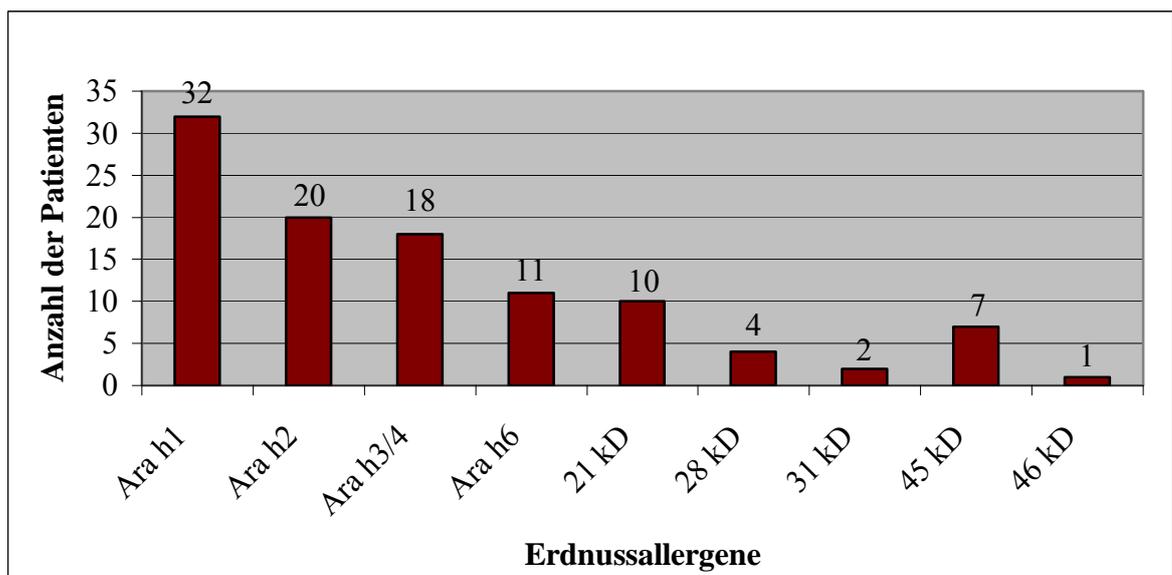


Abb. 18: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene im Western- Blot bei 67 Patienten mit einem atopischen Ekzem (Mehrfachnennungen möglich)

Das Allergen Ara h 1 (30,5 %) wird am häufigsten erkannt, gefolgt von Ara h 2 (19,0 %), Ara h 3/4 (17,1 %) und Ara h6 (10,5 %). Die Banden mit den Molekulargewichten 21 kD (9,5 %), 28 kD (3,8 %), 31 kD (1,9 %), 45 kD (6,7 %) und 46 kD (1,0 %) wurden bisher noch nicht klassifiziert und sind daher mit dem Molekulargewicht angegeben.

Anmerkung: Ara h 3 und 4 sind ein und dasselbe Allergen (Sequenzidentität von 92 %), allerdings existieren Isoformen [Boldt et al., 2005]. Es wird im folgenden als Ara h3/4 bezeichnet.

Zu den Allergenen Ara h5 und Ara h7 stehen dem Forschungszentrum Borstel keine Antikörper zur Verfügung, so dass sie nicht ausgewertet werden konnten.

In der folgenden Tabelle ist die Allergenverteilung dargestellt.

Tab. 23: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene (Mono- und Polysensibilisierungen) der Patienten mit einem atopischen Ekzem im Western- Blot

Erdnussallergene	Anzahl der Patienten (n = 67)
Ara h 1	18
Ara h 1, 21 kD	3
Ara h 1, h3/4	3
Ara h1, h2	1
Ara h 1, h 3/4, 31 kD	1
Ara h 1, h 2, 21 kD	1
Ara h 1, h 2, h6	3
Ara h1, h 2, h3/4, h6	2
Ara h1, h6	1
Ara h 2	5
Ara h 2, 21 kD	1
Ara h 2, 21 kD, 31 kD	1
Ara h 2, h 6	4
Ara h 3/4	11
Ara h3/4, h 2, h 6	1
Ara h 6	0
21 kD	3
45 kD	3
45 kD, 28 kD	4
46 kD	1

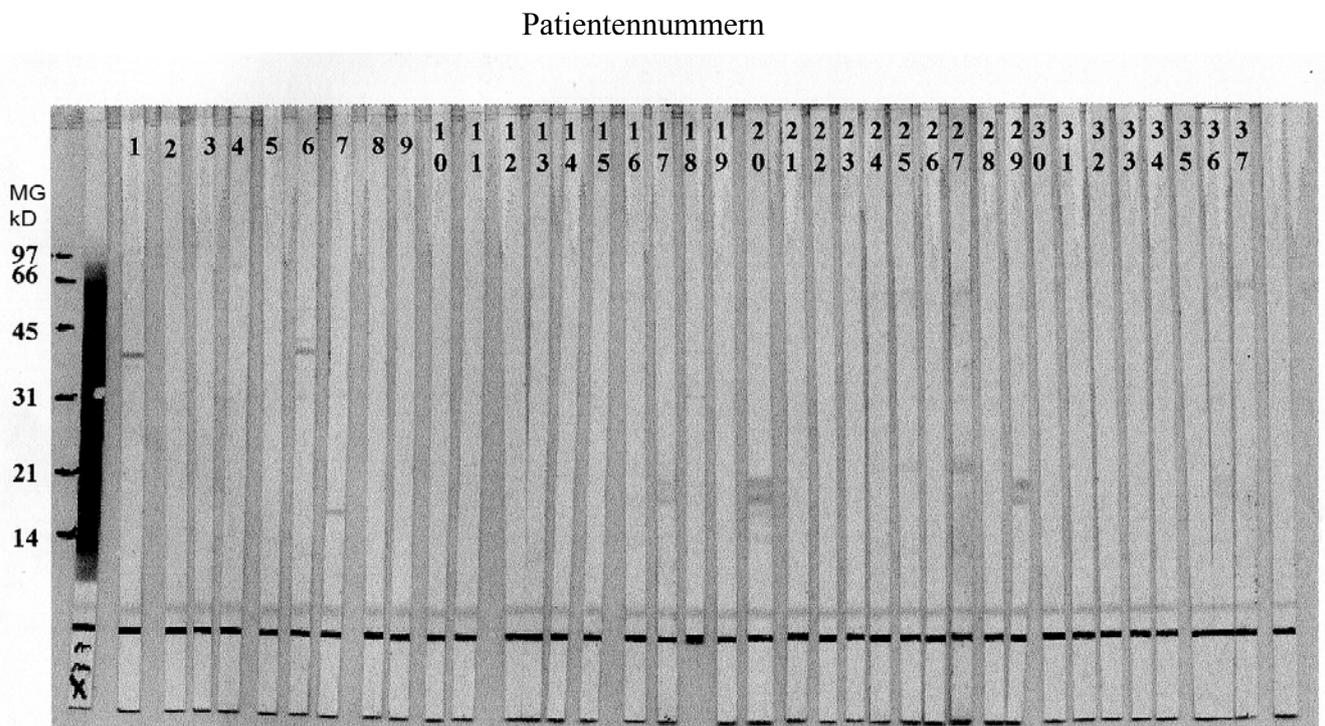
Patienten können IgE- Reaktivitäten gleichzeitig gegen mehrere Allergene der Erdnuss aufweisen. Die meisten Patienten reagieren jedoch nur auf ein Allergen (n = 41; 61,2 %). Hauptsächlich auf Ara h1 (18 mal, 26,9 %) und Ara h3/4 (11 mal, 16,4 %). 25,4 % der Patienten (n = 17) zeigen Reaktionen auf 2 Allergene, 10,4 % der Patienten (n = 7) auf 3 Allergene und 3,0 % der Patienten (n = 2) auf 4 Allergene.

Da die Allergene mit den Molekulargewichten 28 kD, 31 kD und 46 kD insgesamt selten nachgewiesen wurden, werden sie im folgenden nicht weiter betrachtet.

In der Abbildung 19 und Tabelle 24 werden Ergebnisse des Western- Blot , der die IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene widerspiegelt, dargestellt.

Die Abb. 19 stellt die Lage der Erdnussallergene im Western- Blot dar. Dabei haben die Allergene jeweils die folgenden Molekulargewichte: Ara h1- 68,8 kD, Ara h 3- 58,7 kD, Ara h4- 58,8 kD, (Ara h3/4- 23,1 kD), Ara h2- 18 kD und Ara h6- 14,5 kD. Die Allergene 21 kD, 31 kD und 45 kD sind bisher nur anhand ihres Molekulargewichtes identifiziert [Becker et al., 2005].

Abb.19: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene im Western- Blot (n = 36)



In Tab. 24 wird gezeigt, gegen welche Erdnussallergene die einzelnen Patienten IgE-Reaktivitäten aufweisen.

Tab. 24: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene im Western- Blot bei Patienten mit atopischem Ekzem (n = 36)

Pat. Nr. Borstel	CAP	Ara h1	Ara h3/4	Ara h2	Ara h6	weitere Allergene	kein Allergen- nachweis
1	3		x				
2	1						x
3	3	x			x		
4	2						x
5	3						x
6	3	x	x			31 kD	
7	4			x	x		
8	2						x
9	2						x
10	2						x
11	1						x
12	2						x
13	2						x
14	3						x
15	2						x
16	3	x				21 kD	
17	3			x			
18	3			x		21 kD, 31 kD	
19	2			x		21 kD	
20	3	x		x	x		
21	2	x					
22	1	x					
23	2	x					
24	2	x				21 kD	
25	1	x	x				
26	2	x				21 kD	
27	1	x		x		21 kD	
28	3					45 kD	
29	3			x			
30	2					21 kD	
31	2					21 kD	
32	3	x					
33	2						x
34	2						x
35	3						x
36	4	x		x			

Die Aufschlüsselung der Allergene, die sich aus der IgE- Reaktivität der Patienten ergibt, lässt erkennen, dass sich bei Patienten mit einer milden und schweren Form eher das Allergen Ara h1, hingegen mit einer mittleren Form das Ara h2 nachweisen lässt. Jedoch sind die Fallzahlen zu klein, als dass Aussagen zur statistischen Signifikanz möglich wären. Bei der leichten Form zeigen 14 Patienten das Ara h1, 10 das Ara h2 und 5 das Ara h3/4. Bei der mittleren Form sind 11 mal Ara h3/4, 6 mal Ara h1 und 5 mal Ara h2 vertreten. Patienten mit der schweren Form präsentieren 5 mal das Ara h1, 3 mal das Ara h2 und je 2 mal das Ara h6 und 21 kD- Allergen.

Tab. 25: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 84)

		Schweregrad des AE (SCORAD)			
		leicht (< 25)	mittel (25-50)	schwer (> 50)	Summe
Erdnussallergene	Ara h1	14	6	5	25
	Ara h2	5	11	1	17
	Ara h3/4	10	5	3	18
	Ara h6	4	3	2	9
	21 kD	4	4	2	10
	45 kD	2	3	0	5
	Summe	39	32	13	84

Über die prozentualen Angaben informiert die Tab. 8 sich im Anhang.

Beim Gesamt- IgE- Serumspiegel < 100 ist das Ara h1 4 mal, das Ara h2 3 mal und je 2 mal das Ara h6 und 21 kD- Allergen, beim Gesamt- IgE- Serumspiegel 100-999 ist das Ara h1 11 mal, das Ara h2 9 mal und das Ara h3/4 7 mal, beim Gesamt- IgE- Serumspiegel 1000-4999 ist das Ara h1 9 mal, das Ara h2 4 mal und das Ara h 3/4 3 mal, beim Gesamt- IgE- Serumspiegel 5000-9999 ist das Ara h3/4 5 mal, das Ara h 2 3 mal und das Ara h6 und 45 kD- Allergen und beim Gesamt- IgE- Serumspiegel > 10000 ist das Ara h1 5 mal und je 2 mal das Ara h3/4, 21 kD- und 45 kD- Allergen vertreten.

Tab. 26: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 96)

		Gesamt- IgE- Spiegel (kU/l)					<i>Summe</i>
		< 100	100-999	1000-4999	5000-9999	> 10000	
Erdnussallergene	Ara h1	4	11	9	1	5	<i>30</i>
	Ara h2	1	7	3	5	2	<i>18</i>
	Ara h3/4	3	9	4	3	1	<i>20</i>
	Ara h6	2	6	1	2	0	<i>11</i>
	21 kD	2	4	1	1	2	<i>10</i>
	45 kD	0	1	2	2	2	<i>7</i>
	<i>Summe</i>	<i>12</i>	<i>38</i>	<i>20</i>	<i>14</i>	<i>12</i>	<i>96</i>

Über die prozentualen Angaben informiert die Tab. 9 im Anhang.

Unabhängig von der jeweiligen Gruppen- Einteilung (SCORAD und Gesamt- IgE- Serumspiegel) lassen sich am häufigsten die Majorallergene (Ara h1, Ara h2, Ara h3/4) nachweisen.

Ein Zusammenhang zwischen den Erdnussallergenen und dem SCORAD sowie dem Gesamt- IgE- Serumspiegel lässt sich mittels Chi- Quadrat- Test aufgrund zu kleiner erwarteter Häufigkeiten (unter 5, zwischen 0,5 und 3,7) statistisch nicht prüfen.

In der Tabelle 27 wird die Häufigkeit der IgE- Reaktivität gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur jeweiligen klinischen Reaktion aufgezeigt.

Tab. 27: Häufigkeit der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur klinischen Reaktion (n = 110)

		Erdnussallergene						
		Ara h1	Ara h2	Ara h 3/4	Ara h6	21 kD	45 kD	Summe
Klinische Reaktionen	U	4	4	1	3	2	0	14
	AR	3	1	2	0	0	0	6
	OAS	4	5	4	4	0	3	20
	Q	2	1	2	0	0	0	5
	AE	6	7	7	5	2	2	29
	GI	3	0	4	0	0	0	7
	A	1	0	0	0	0	0	1
	OR	12	3	6	0	4	3	28
	Summe	35	24	23	12	8	8	110

Über die prozentualen Angaben informiert die Tab. 10 im Anhang.

Die am häufigsten vorkommenden IgE- Reaktivitäten gegen Allergene bei Patienten, die auf Erdnussverzehr mit einer Verschlechterung des AE reagieren, sind Ara h2, Ara h3/4 (je 7; 24,1 %) und Ara h1 (6; 20,7 %). An zweiter Stelle folgt der AE- Schub mit dem Allergen Ara h6 sowie das orale Allergie- Syndrom mit Ara h2 (je 5). Abgesehen von den Majorallergenen, die bei allen klinischen Reaktionen nachweislich sind, ist keine Zuordnung von Allergenen zu bestimmten klinischen Reaktionen möglich. Auch bei einem Viertel der Patienten, die Erdnüsse reaktionslos vertragen (OR), wurden Antikörper gegen Erdnussallergene nachgewiesen.

Mittels Fisher- Test wurde lediglich eine statistische Relevanz zwischen gastrointestinalen Beschwerden und der IgE- Reaktivität gegen Ara h3/4 nachgewiesen ($p < 0,05$).

In der Abbildung 20 wird die Häufigkeit der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur jeweiligen klinischen Reaktion in prozentualer Verteilung aufgezeigt.

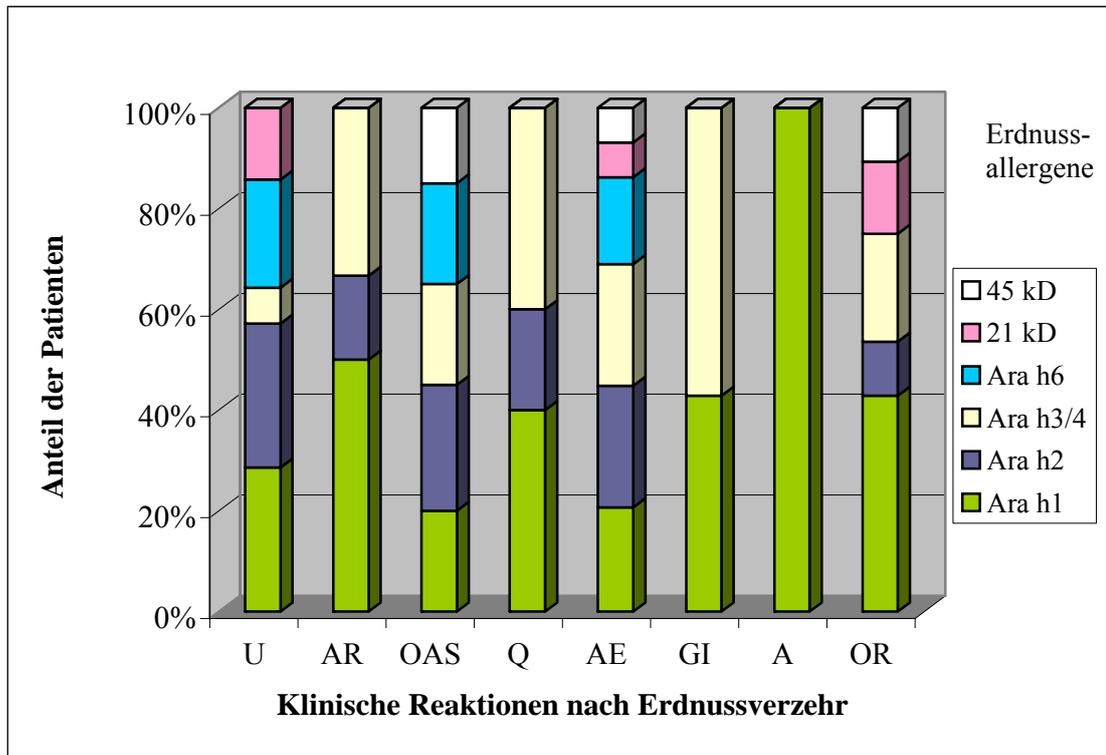


Abb. 20: Häufigkeit der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur klinischen Reaktion nach deren Verzehr (%- Darstellung) (n = 110)

4.5 Klinische Relevanz der Erdnussensibilisierung

Ein Nachweis von spezifischem IgE weist eine Sensibilisierung gegen das jeweilige Allergen nach, die nicht mit einer klinischen Reaktion gleichzusetzen ist.

Tab. 28: Sensibilisierung gegenüber Erdnuss (CAP; 1-6) in Abhängigkeit von klinischen Reaktionen nach ihrem Verzehr (n = 266)

		Sensibilisierung (CAP)						Summe
		CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	
Klinische Reaktionen	U	3	7	9	4	2	1	26
	AR	1	3	6	5	0	1	16
	OAS	2	17	15	7	1	1	43
	Q	1	6	6	3	1	1	18
	AE	5	16	21	7	2	0	51
	GI	0	7	5	1	0	0	13
	A	0	1	2	1	0	0	4
	OR	24	48	17	6	0	0	95
	Summe	36	105	81	34	6	4	266

Über die prozentuale Angaben informiert die Tab. 11 im Anhang.

186 Patienten (70,0 %) zeigen eine Sensibilisierung gegen Erdnuss der CAP- Klasse 2 und 3. Bezogen auf die klinischen Reaktionen ergibt sich folgendes Bild: Mit einer Urtikaria (U) reagieren 9 Patienten der CAP- Klasse 3 und 7 der CAP- Klasse 2. Asthma und/oder rhinitische Beschwerden (AR) erleiden 6 Patienten der CAP- Klasse 3 und 5 der CAP- Klasse 4. Das orale Allergie- Syndrom (OAS) tritt bei 17 Patienten der CAP- Klasse 2 und 15 der CAP- Klasse 3 auf. Ein Quincke- Ödem (Q) zeigen jeweils 6 Patienten der CAP- Klasse 2 und 3. Ein AE- Schub ist insgesamt die häufigste klinische Reaktion (21 Patienten mit CAP- Klasse 3 und 16 mit CAP- Klasse 2). Gastrointestinale Beschwerden (GI) weisen 7 Patienten der CAP- Klasse 2 und 5 der CAP- Klasse 3 auf. Einen anaphylaktischen Schock (A) geben 2 Patienten mit der CAP- Klasse 3 und je ein Patient mit der CAP- Klasse 2 und 4 an. Eine steigende CAP- Klasse ist nicht mit einer erhöhten Anzahl der klinischen Reaktionen verbunden. Die meisten Reaktionen sind im mittleren Bereich (CAP- Klasse 2-4) zu verzeichnen.

Bei den klinisch aufgeführten Reaktionen in Bezug auf die CAP- Klassen lässt sich aufgrund der kleinen erwarteten Häufigkeiten (unter 1) mittels Chi- Quadrat- Test keine statistische Prüfung vornehmen.

In Abhängigkeit vom Alter (< 18 Jahre, > 18 Jahre) zeigen sich sowohl bezüglich der klinischen Reaktionen (Abb. 21) als auch der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene (Western- Blot) (Abb. 22) deutliche Unterschiede.

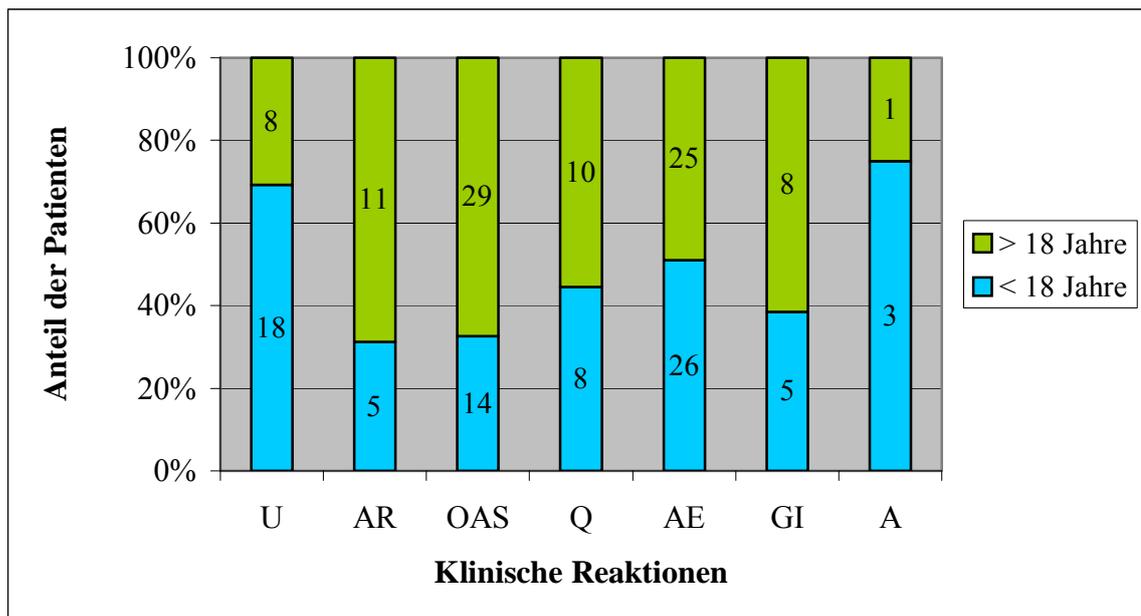


Abb. 21: Klinische Reaktionen der Erdnussallergiker bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem (n = 171)

Erläuterung: Säulenbeschriftung = Anzahl der Patienten (< 18 n = 79; > 18 n = 92)

Bei Kindern/ Jugendlichen sind die Urtikaria (bei n = 171 69,2 % der Kinder; < 18 Jahre 22,8 %, > 18 Jahre 8,7 %) und der anaphylaktische Schock (bei n = 171 75,0 % der Kinder; < 18 Jahre 3,8 %, > 18 Jahre 1,1 %) signifikant häufiger vertreten als bei Erwachsenen. Das Quincke- Ödem und das AE treten bei Kindern/ Jugendlichen und Erwachsenen ungefähr gleich häufig auf. Erwachsene hingegen zeigen die Symptome hauptsächlich in Form von Asthma und Rhinitis (bei n = 171 68,7 % der Erwachsenen), oralem Allergie- Syndrom (bei n = 171 67,4 % der Erwachsenen) und gastrointestinalen Beschwerden (bei n = 171 61,5 % der Erwachsenen).

Die Urtikaria in Bezug auf das Alter weist eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,05$) auf. Die anderen Reaktionen haben mit Ausnahme der Anaphylaxie im Zusammenhang mit dem Alter eine genügend große Fallzahl, weisen aber keine Abhängigkeiten auf.

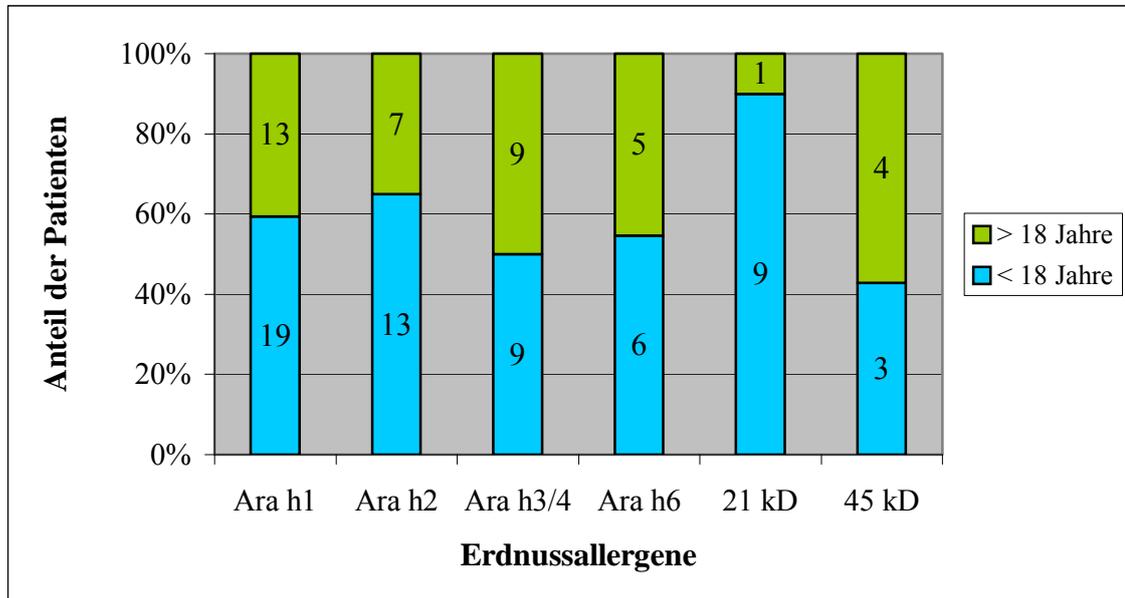


Abb. 22: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem (n = 98)

Erläuterung: Säulenbeschriftung = Anzahl der Patienten (< 18 n = 59; > 18 n = 39)

Der deutlichste Unterschied besteht beim Allergen der Bande mit dem Molekulargewicht 21 kD, die sich bei Kindern zu 90 % und bei Erwachsenen zu 10 % nachweisen lässt. Bei den Allergenen Ara h1 und Ara h2 ist das Verhältnis bei Kindern und Erwachsenen 3:2. Bezüglich der Allergene von Ara 3/4 und Ara h6 sind die Unterschiede marginal. Bei den Erwachsenen lässt sich am häufigsten die Bande mit dem Molekulargewicht 45 kD (57 %) nachweisen.

Die Auswertung der Allergene im Hinblick auf das Alter weist beim Ara h1, Ara h2 und der Bande mit 21 kD eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,05$) auf. Bei den Allergenen Ara h3/4, Ara h6 und der Bande mit 45 kD lässt sich statistisch kein Zusammenhang feststellen.

4.6 Stellenwert der Erdnussensibilisierung im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln

Viele Patienten weisen neben der Erdnuss auch Sensibilisierungen gegen weitere Grundnahrungsmittel auf. Da Kuhmilch und Hühnereiweiß als potente Allergene im Kindesalter bekannt sind, werden diese beiden Nahrungsmittel hinsichtlich der Sensibilisierung detaillierter betrachtet. Diese Untersuchung (Kuhmilch n = 204; Hühnereiweiß n = 206) wurde an Erdnuss-sensibilisierten Patienten durchgeführt.

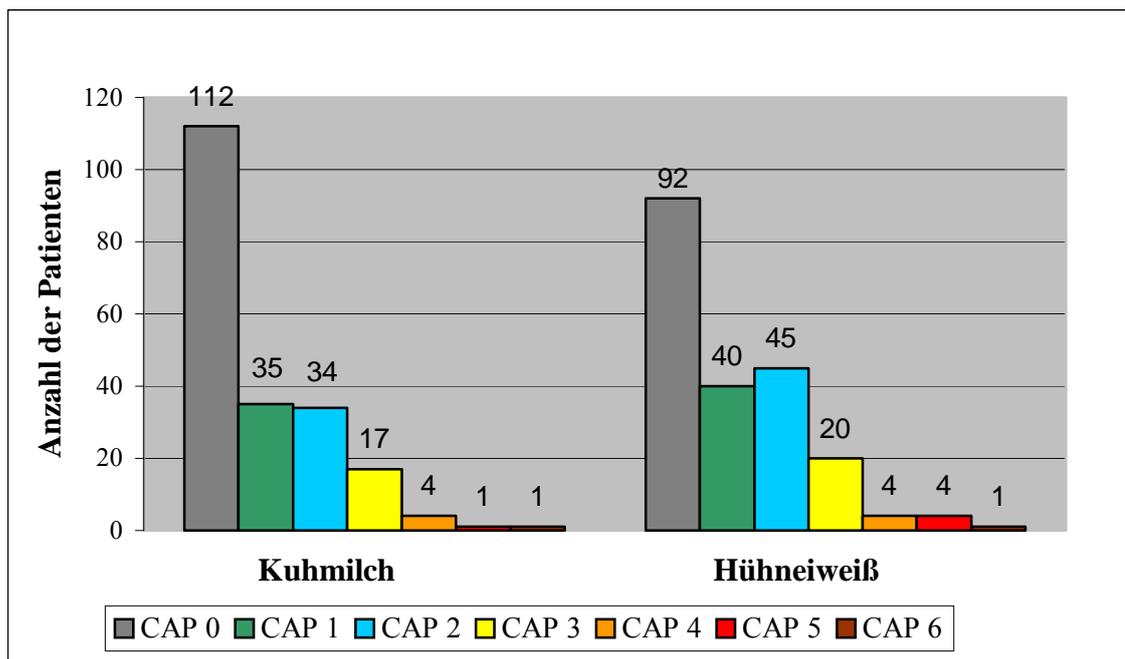


Abb. 23: CAP- Klassen (0-6) bei Kuhmilch- und Hühnereiweiß- sensibilisierten Patienten, die gegen Erdnuss sensibilisiert sind (Mehrfachnennungen möglich)

Eine Sensibilisierung gegen Kuhmilch weisen 45,1 % (n = 92) und gegen Hühnereiweiß 55,3 % (n = 114) der Patienten auf. Die meisten Patienten bieten die CAP- Klassen 1 und 2, mit 75,0 % bei der Kuhmilch und 83,3 % beim Hühnereiweiß. Entsprechend der Erdnuss zeigen nur wenige Patienten die höheren CAP- Werte (Klassen 4-6). Der Mittelwert der CAP- Klasse beträgt bei der Kuhmilch 0,89 und der Median 0. Beim Hühnereiweiß liegen beide Werte etwas höher, der Mittelwert der CAP- Klasse bei 1,13 und der Median bei 1. Die Standardabweichung liegt bei 1,2 bzw. 1,3. Verglichen mit

der Erdnuss weisen die Patienten sowohl gegen Kuhmilch als auch gegen Hühnereiweiß niedrigere Mittelwerte und Mediane (Erdnuss 2,5 bzw. 2) auf (Abb. 23).

Da zwischen Pollen- und Nahrungsmittelallergenen Kreuzreaktionen bestehen, werden im folgenden die ebenfalls untersuchten Antikörper gegen Birke, Haselnuss und Sojabohne detaillierter betrachtet. Es liegen die Ergebnisse der CAP- Untersuchung für Birkenpollen (n = 180), Haselnuss (n = 89) und Sojabohnen (n = 202) vor, die an Erdnuss-sensibilisierten Patienten durchgeführt wurde.

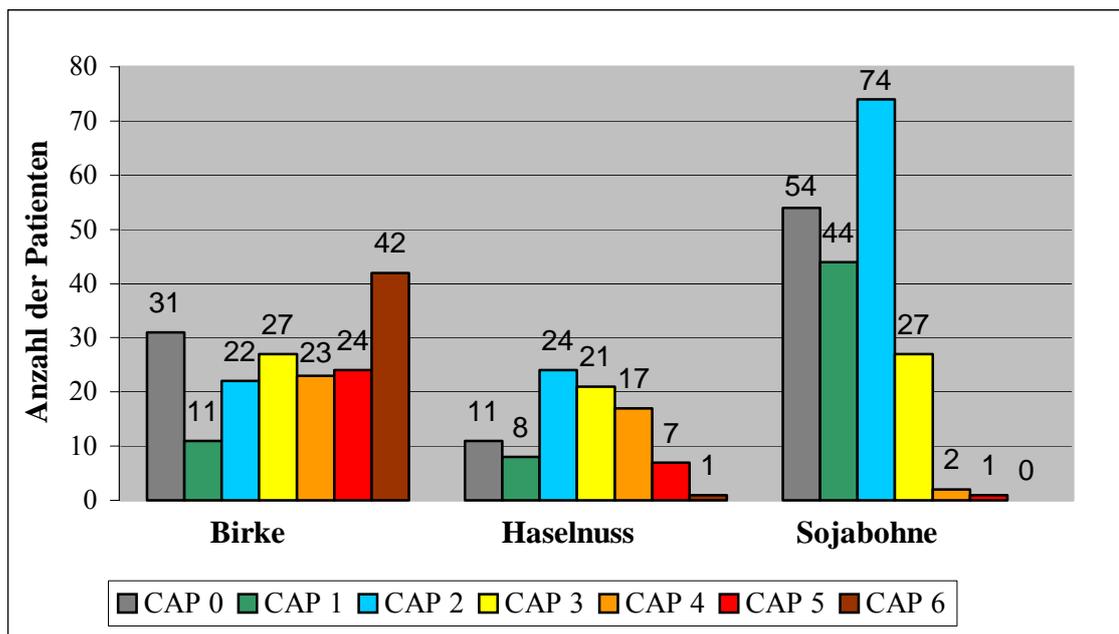


Abb. 24: CAP- Klassen (0-6) bei Birkenpollen-, Haselnuss- und Sojabohnen-sensibilisierten Patienten, die gegen Erdnuss sensibilisiert sind (Mehrfachnennungen möglich)

82,8 % (n = 149) der Erdnuss-sensibilisierten Patienten weisen eine Sensibilisierung gegen Birke auf. 50 % der Sensibilisierungen gegen Birke weisen hohe CAP- Klassen (CAP- Klasse 5 und 6) auf. Der Mittelwert der CAP- Klassen liegt bei 3,3 und der Median bei 3 (Standardabweichung 2,1). Hinsichtlich der Nahrungsmittel bestehen ebenfalls hohe Sensibilisierungsraten von 87,6 % gegen Haselnuss und 73,3 % gegen Sojabohne, doch mit deutlich niedrigeren CAP- Klassen (CAP- Klasse 1-3) im Vergleich zur Birke. Der Mittelwert für die CAP- Klasse Haselnuss bzw. Sojabohne

liegt bei 2,6 bzw. 1,4 und der Median bei 3 bzw. 2. Die jeweilige Standardabweichung beträgt 1,5 bzw. 1,1 (Abb. 24).

In der folgenden Abbildung 25 wird dargestellt, ob in verschiedenen Altersgruppen (Anzahl: < 2 Jahre n = 21, 2-18 Jahre n = 78, > 18 Jahre n = 12) Unterschiede hinsichtlich der Sensibilisierungen gegen Erdnuss, Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Birke, Haselnuss und Sojabohne bestehen.

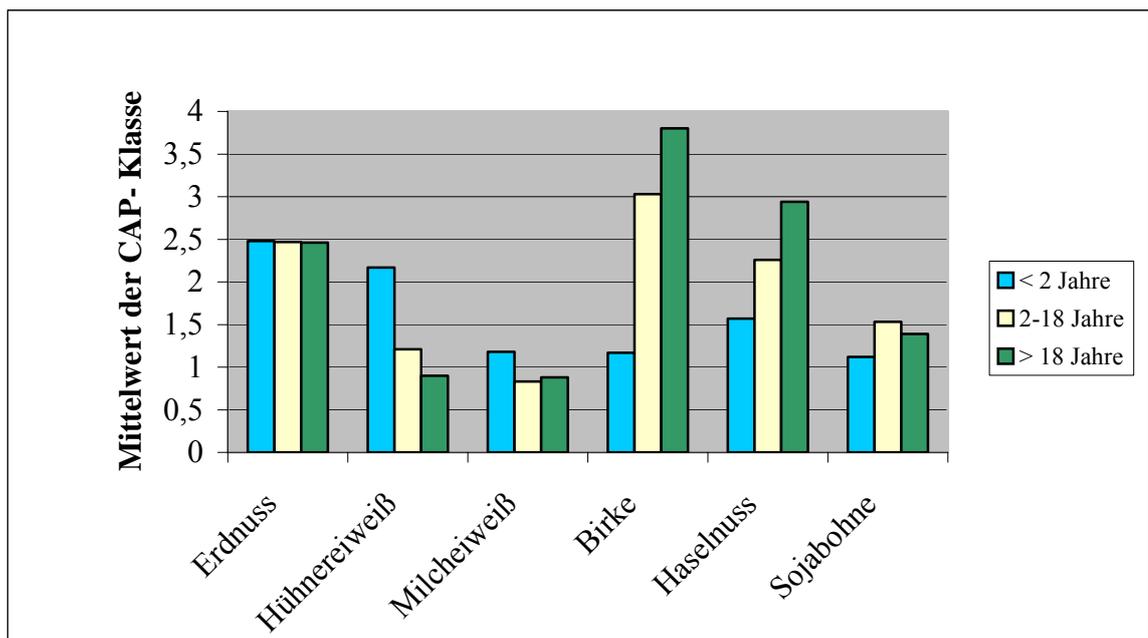


Abb. 25: Das Sensibilisierungsmuster (CAP) gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene bei Patienten mit einem atopischen Ekzem in verschiedenen Altersgruppen

Die Erdnussensibilisierung bleibt bei dem vorhandenen Patientenkollektiv im Laufe des Lebens konstant (Mittelwert der CAP- Klasse 2,5). Für die Grundnahrungsmittel Hühnereiweiß (< 2 Jahre CAP 2,17; 2-18 Jahre CAP 1,21; > 18 Jahre CAP 0,9) und Milcheiweiß (1,18; 0,83; 0,88) lässt sich eine mit steigendem Alter sinkende Sensibilisierung feststellen. Dies ist besonders deutlich beim Hühnereiweiß, bei dem sich der Mittelwert der CAP- Klasse halbiert. Die CAP- Werte für Milcheiweiß sind im frühen Kindesalter (0-2 Jahre) am höchsten, sinken dann jedoch nicht wesentlich und weisen bei Erwachsenen gering höhere CAP- Klassen als bei 2-18 Jährigen auf. Im Erwachsenenalter sind die Sensibilisierungen nahezu identisch (Hühnereiweiß 0,9; Milcheiweiß 0,88). Bei der Birke als Beispiel für ein Aeroallergen nimmt die Sensibilisierung mit zunehmendem Alter an Stärke zu (CAP: 1,17; 3,03; 3,8). Die

Kreuzallergene Haselnuss (CAP: 1,57; 2,26; 2,94) und Sojabohne (CAP: 1,12; 1,53; 1,39) weisen ebenfalls mit zunehmendem Alter höhere Mittelwerte für die CAP-Klassen auf. Die Haselnuss verzeichnet eine Verdoppelung der Sensibilisierungsstärke, die Sojabohne hingegen eine leichte Steigerung mit einem marginalen Abfall bei den Erwachsenen.

Allerdings ist bei den oben genannten Ergebnissen zu berücksichtigen, dass aufgrund der geringen erwarteten Häufigkeit (jeweils unter 1) keine statistische Beurteilung einer möglichen Abhängigkeit möglich ist.

4.7 Anmerkung zur Statistik

Für eine statistische Prüfung waren die erwarteten Häufigkeiten oftmals zu klein. Daher wurden einige Gruppen testweise zusammengefasst. Dies waren beim SCORAD die mittlere und schwere Form und bei den CAP-Klassen die CAP-Klasse 5 und 6. Beim Gesamt-IgE-Spiegel erfolgte die Einteilung in Werte < 200 (intrinsische Form des AE) und > 200 (extrinsische Form des AE) [Fölster-Holst, 2003]. Die erwarteten Häufigkeiten waren weiterhin zu klein, um einen Zusammenhang zwischen Reaktionszeit und SCORAD, Reaktionszeit und Gesamt-IgE, SCORAD und CAP-Klassen sowie Gesamt-IgE-Spiegel und CAP-Klassen mittels Chi-Quadrat-Test zu prüfen. Auch beim SCORAD und der klinischen Reaktion konnte in der ergänzenden Prüfung kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Beim Gesamt-IgE-Spiegel und der klinischen Reaktion besteht bei dem oralen Allergiesyndrom und der Verschlechterung des AE keine signifikante Abhängigkeit; bei Urtikaria, Asthma/Rhinitis, Quincke-Ödem und Gastrointestinaltrakt konnte aufgrund zu kleiner erwarteter Häufigkeiten keine statistische Prüfung durchgeführt werden. Bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen den Erdnussallergenen und dem Gesamt-IgE-Spiegel ließ eine zu kleine erwartete Häufigkeit keine statistische Prüfung zu. Beim SCORAD bestand bei den Majorallergenen (Ara h1, Ara h2, Ara h3/4) kein nachweisbarer Zusammenhang, die Allergene Ara h6, 21 kD und 45 kD hatten zu kleine erwartete Häufigkeiten. Aus diesem Grund wurde in der obigen Ausführung die Zusammenfassung von Gruppen nicht vorgenommen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen und für eine spätere Auswertung mit anderen Studien weiterverwertbar zu erhalten. Aus den vorliegenden Daten sind keine „gesicherten“ Zusammenhänge ableitbar.

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem atopischen Ekzem (AE) hinsichtlich einer Erdnussallergie fokussiert. Es wurden insgesamt 222 AE- Patienten in die Studie eingeschlossen, die zusätzlich eine Sensibilisierung gegen Erdnuss ($CAP \geq 1$) aufweisen.

Bei dem Patientenkollektiv der Neurodermitis- Ambulanz bestehen neben dem atopischen Ekzem in über der Hälfte der Fälle weitere atopische Erkrankungen wie eine allergische Rhinitis (RA 62,2 %), ein Asthma bronchiale (AB 48,3 %) und eine Nahrungsmittelallergie (NMA 81,6 %). Der Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen zeigt eindrucksvoll, dass sich die atopischen Respirationserkrankungen erst im weiteren Verlauf manifestieren, während das atopische Ekzem als typische Erkrankung im frühen Kindesalter gilt. Dieses als „atopischer Marsch“ [Braun- Falco et al., 2005; Barnetson, Rogers, 2002] beschriebene Phänomen lässt sich auch in unserem Patientenkollektiv aufzeigen: AE (Kinder: 44,6 %; Erwachsene: 55,4 %), RA (37,1 %; 62,9 %) und AB (33,6 %; 66,4 %). Ein Ergebnis der KiGGS- Studie (Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen bis 17 J.) des Robert- Koch- Instituts ergab, dass RA und AB im Kindes- und Jugendalter stark ansteigen [Schlaud, Thierfelder, 2006]. Fast 80 % der Kinder mit einem AE weisen eine RA oder ein AB auf [Helm, Burks, 2000].

Ebenso reflektiert das Patientenkollektiv die Assoziation zur Nahrungsmittelallergie [Breuer, Kapp, Werfel, 2003], die anamnestisch bei den Kindern zu 45,1 % ($n = 74$) und bei den Erwachsenen zu 54,9 % ($n = 90$) besteht. Dabei bieten unsere Patienten das altersabhängige Nahrungsmittelmuster mit einem Überwiegen der Kuhmilch- und Hühnereiweißallergie im frühen Kindesalter und der pollenassoziierten NMA bei älteren Kindern und Erwachsenen. Das entspricht den Angaben aus der Literatur [Heppt et al., 1998; Wood et al., 2002].

Die Erdnussallergie kommt mit 0,5-1,0 % in den westlichen Ländern vor [Grundy et al., 2002] und ist ebenfalls mit dem atopischen Ekzem assoziiert. So weisen 96 % der Vierjährigen mit einer Erdnussallergie andere atopische Erkrankungen auf. 76 % der Kinder leiden an einem AB, 73 % an einer RA und 60 % an einem AE [Roder, 1999].

Für das atopische Ekzem wird in der Literatur das gleichzeitige Vorkommen einer Erdnussallergie in 40 % der Fälle angegeben [Roder, 1999; Clark, Ewan, 2005]. Diese Häufigkeit kann auf unser Patientenkollektiv, das in 45,7 % der Fälle anamnestisch einen Erdnussallergie aufweist, nur bedingt übertragen werden, da es sich aufgrund der bestehenden Erdnussensibilisierung unserer Patienten um ein selektiertes Patientenkollektiv handelt. In diesem Zusammenhang ist auch die hohe anamnestische NMA- Rate von 81,6 % zu verstehen; eine bereits bestehende Sensibilisierung ist mit einem wesentlich höheren Risiko zur Ausbildung weiterer Sensibilisierungen und Entwicklung anderer Allergien verbunden [Hengge, Ruzicka, 2006; Schäfer, Breuer, 2003; Bischoff, Manns, 2001].

Weiter ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Neurodermitis- Ambulanz der Universitätshautklinik Kiel um eine Spezialambulanz handelt, die im wesentlichen die schweren Fälle des atopischen Ekzem behandelt. Damit repräsentieren die von den niedergelassenen Kinder- und Hautärzten vorgestellten Patienten ein selektiertes Patientenkollektiv. Während die Patienten mit einem AE in der Allgemeinbevölkerung in über 80 % der Fälle die milde Form aufweisen [Eigenmann et al., 1998], ist in unserem Patientenkollektiv der Schweregrad zu den schweren Fällen verschoben. Eigenmann et al. stellten fest, dass Kinder mit einem AE bis 20 Jahren am häufigsten die mittelschwere Form hatten [Eigenmann et al., 1998]. 42,2 % unserer Patienten zeigen eine leichte, 43,4 % eine mittelschwere und 14,5 % eine schwere Form des AE. Fischer et al. stellen hingegen in ihrer Kohorte fest, dass in über 80 % der Fälle leichte Formen dominieren, in 14 % zeigen die Patienten mittelschwere und in nur 2 % die schwere Form [Fischer et al., 2003]. Wolkenstorfer et al. geben für ihr Patientenkollektiv an, dass 27 % ein leichtes, 62 % ein mittelschweres und 11 % ein schweres AE aufweisen [Wolkerstorfer et al., 1999]. Anhand des SCORADs, lässt sich die Entwicklung des Hautzustands eines Patienten im Behandlungsverlauf dokumentieren [Fölster- Holst, 2007; Schäfer et al., 1997; Wolkerstorfer et al., 1999]. Es wird der aktuelle Hautzustand zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite beurteilt. Einer der Triggerfaktoren (u.a. Nahrungsmittel, Aeroallergene, Infektionen, Klima und Infektionen) kann den Hautzustand eines Patienten bereits nach wenigen Stunden verändern. Demgegenüber sind die Blutparameter mit dem Gesamt- IgE- Serumspiegel und den spezifischen IgE- Antikörpern auch über längere Zeiträume konstant und unabhängig von Triggerfaktoren. In der Literatur gibt es nur wenige Publikationen zum Zusammenhang von Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) und Alter. In

einer Studie an Kindern und Jugendlichen stellen Guillet und Guillet fest, dass mit zunehmendem Alter der Schweregrad abnimmt [Guillet, Guillet, 1992]; hingegen scheint bei Patienten, die erst im Erwachsenenalter ein AE entwickeln, die schwere Form zu überwiegen [Oranje, Waard-van-der-Spek, 2002]. Dies ist mit unseren Ergebnissen bedingt zu vergleichen, da das Manifestationsalter in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wird. Allerdings weisen auch unsere erwachsenen Patienten eine deutlich schwerere Form im Vergleich zu den Kindern auf.

Atopiker sind durch eine erhöhte Neigung zur Produktion von Gesamt- IgE und Antikörpern gegen Umweltallergene gekennzeichnet [Braun- Falco et al., 2005]. Das Gesamt- IgE ist bei 80 % der Patienten mit einem AE erhöht nachweisbar [Fölster- Holst, 2007; Leung, Bieber, 2003]. Bei dem vorliegenden Kollektiv trifft dies auch zu, jedoch liegt der Anteil noch höher. Lediglich 8,3 % der Patienten weisen Gesamt- IgE- Normwerte von unter 100 kU/l auf. Bussmann und Novak gehen davon aus, dass sich aus einer intrinsischen Form des AE, die sich durch normale Gesamt- IgE- Serumspiegel und fehlendem Nachweis spezifischer Antikörper auszeichnet, durch den Einfluss von Umweltfaktoren der extrinsische Subtyp mit einem erhöhten Gesamt- IgE und Sensibilisierungen gegenüber Umweltfaktoren entwickelt [Bussmann, Novak, 2006]. Unsere Ergebnisse reflektieren den „atopischen Marsch“: während Kinder und Jugendliche einen geringen Gesamt- IgE- Spiegel aufweisen, stellen sich im weiteren Verlauf höhere Gesamt- IgE- Spiegel und Sensibilisierungen gegen inhalative und nutritive Allergene ein. Ein steigender Gesamt- IgE- Spiegel ist mit einer Zunahme assoziierter atopischer Erkrankungen verbunden. Dieser Zusammenhang wird für das AB besonders deutlich. Bei der NMA zeigt sich diese Korrelation erst bei stark erhöhten Gesamt- IgE- Serumspiegeln [Fölster- Holst, 2002].

Inhalative und nutritive Allergene stellen u.a. Triggerfaktoren für das AE dar. Daher lassen sich bei Patienten mit einem AE, insbesondere bei erhöhten Gesamt- IgE- Spiegel, allergenspezifische IgE- Antikörper gegenüber inhalativen und nutritiven Allergenen im Blut feststellen. Die klinische Relevanz ist in vielen Fällen jedoch fraglich [Fölster- Holst et al., 2000; Fölster- Holst, 2007; Ballmer- Weber, 2006; Ehlers, 2001]. Von den 80-90 % der untersuchten Kinder/Jugendlichen und jungen Erwachsenen (≤ 20 Jahren) mit einem erhöhten IgE weisen wiederum 80 % positive Skin- Prick- und RAST- Tests gegen nutritive und inhalative Allergene auf

[Eigenmann, et al., 1998]. Unsere Patienten zeigen alle eine Sensibilisierung gegen Erdnuss, da sie nach diesem Kriterium rekrutiert wurden. Zusätzlich bieten sie Sensibilisierungen gegen diverse Nahrungsmittel und Aeroallergene. Bei einem Drittel liegen neben dem atopischen Ekzem eine allergische Rhinitis und bei der Hälfte ein Asthma bronchiale vor.

Einige Autoren stellen fest, dass man aufgrund der Höhe der Gesamt- IgE- Spiegel auf den Schweregrad des AE und assoziierte Nahrungsmittelallergien schließen kann [Fölster- Holst, 2002, 2007; Guillet, Guillet, 1992; Negoro et al., 2006; Sicherer, Sampson, 2007; Sampson, Ho, 1997; Beyer, Teuber, 2004; Hill, Hosking, 2004], während andere Autoren diese Zusammenhänge verneinen [Eigenmann et al., 1998; Wüthrich, 1999].

Eigenmann et al. stellen in einer prospektiven Studie keinen Unterschied des Schweregrades bei AE- Patienten mit und ohne eine Nahrungsmittelallergie fest [Eigenmann et al., 1998]. Das Vorhandensein von IgE- Antikörpern im Serum lässt weder bei Kindern noch bei Erwachsenen auf die weitere Entwicklung des AE schließen [Wüthrich, 1999].

Der Gesamt- IgE- Serumspiegel zeigt die höchsten Werte bei schweren, mit atopischen Respirationserkrankungen assoziierten Formen des AE [Fölster- Holst, 2007]. Guillet et al. heben hervor, dass das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie in Verbindung mit erhöhten Gesamt- IgE- Serumspiegeln und dem Nachweis spezifischer IgE- Antikörper auf den Schweregrad des AE schließen lässt [Guillet, Guillet, 1992]. Dieser Aussage stimmen viele andere Autoren zu [Negoro et al., 2006; Sicherer, Sampson, 2007; Sampson, Ho, 1997; Beyer, Teuber, 2004]. Eine australische Kohortenstudie an einjährigen Kindern konnte feststellen, dass mit der Schwere des AE sowohl die Häufigkeit einer IgE- medierten Nahrungsmittelallergie als auch die schweren klinischen Reaktionen zunehmen [Hill, Hosking, 2004]. Fölster- Holst und Mitarbeiter stellten eine deutliche Korrelation zwischen dem Gesamt- IgE- Serumspiegel und dem Schweregrad des AE fest [Fölster- Holst, 2002]. Eine weitere Studie an 1-2 jährigen AE- Kindern zeigt, dass Kinder mit sehr starken nutritiven Sensibilisierungen (hohe CAP- Werte) die schwersten Formen des AE aufweisen. Dies gilt besonders für Kinder, deren atopisches Ekzem sich vor dem 3. Lebensmonat manifestiert [Hill et al., 2007]. Bei unserem Patientenkollektiv lässt sich feststellen, dass die Schwere des AE mit dem

Gesamt- IgE- Serumspiegel korreliert. Besonders die Patienten mit einem schweren AE weisen Gesamt- IgE- Serumspiegel von z.T. über 10000 kU/l auf.

5.2 Erdnussensibilisierung bei AE- Patienten

Der häufigste Fehler in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie besteht darin, eine Sensibilisierung in Form von spezifischen nutritiven IgE- Antikörpern mit einer klinisch manifesten NMA gleichzusetzen [Hengge, Ruzicka, 2006; Constien, 2002; Ebner, Breiteneder, 2002]. Eine Sensibilisierung muss nicht zu allergischen Beschwerden führen [Ballmer- Weber, Wüthrich, 2001; Sicherer et al., 2003; Niggemann, 2003]. Stets ist die klinische Relevanz zu überprüfen, d.h. erst in Zusammenhang mit einer eindeutigen Anamnese und entsprechender Klinik kann die Diagnose einer NMA gestellt werden [Ballmer- Weber, 2006; Ehlers, 2001; Niggemann, 2003, Sampson, 2004]. Dieser Zusammenhang ist den meisten Eltern sensibilisierter Kinder mit AE nicht bewusst. Sie setzen den Nachweis spezifischer IgE- Antikörper (CAP- Klasse) mit einer nachgewiesenen Allergie gleich und beginnen eine entsprechende Diät, die Mangelerscheinungen nach sich ziehen kann, besonders Grundnahrungsmittel betreffend.

Soforttypreaktionen sind meist leicht dem verdächtigen Nahrungsmittel zuzuordnen. Die Diagnostik sollte durch die Bestimmung von spezifischen IgE- Antikörpern ergänzt werden. Bei Soforttypreaktionen sind die Sensitivität, Spezifität und der positive Vorhersagewert zuverlässig. Die Aussagekraft ist bei Kindern unter 2 Jahren größer, da mit zunehmendem Alter viele ihre NMA wieder verlieren, die Sensibilisierung aber häufig bestehen bleibt [Werfel, Breuer, 2004; Niggemann, 2003]. Bei verzögert einsetzenden Reaktionen ist es schwer zu entscheiden, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Verzehr und der klinischen Symptomatik gegeben ist. Hier wird grundsätzlich eine DBPCFC (doppelblind- placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation) empfohlen [Constien, 2002; Saloga et al., 2006].

Die allergischen Reaktionen auf Erdnuss sind meist akut und schwer, so dass der Anamnese große diagnostische Aussagekraft zukommt. Falsch- positive Ergebnisse anhand anamnestischer Daten liegen bei 13 % (Kinder) bzw. 14 % (Erwachsene) [Sicherer et al., 2003].

Zusammen mit der Anamnese kann aufgrund eines allergenspezifischen IgEs, das eine 60%ige positive Vorhersagekraft aufweist, die Diagnose einer NMA gestellt werden [Sampson, 2004; Sicherer, 2002; Wood, 2003]. Für erdnusspezifische IgE- Spiegel > 15 kU/l gilt ein 95%iger positiver Vorhersagewert hinsichtlich klinischer Reaktionen, negative IgE- Spiegel haben einen 85%igen negativen Vorhersagewert [Sicherer et al., 1998; Sampson, 2002; Wainstein et al., 2007].

Bei niedrigen spezifischen IgE- Werten ($CAP \leq 5 \text{ kU/l}$) und dem anamnestischen Verdacht einer Nahrungsmittelallergie ist eine Provokation erforderlich, da Patienten bereits mit IgE- Werten unter 3,5 kU/l allergische Reaktionen auf Erdnussverzehr aufweisen können [van Odijk et al., 2004; Fleischer et al., 2003]. Abhängig von der Anamnese korreliert der Nachweis eines spezifischen IgE mit den klinischen Reaktionen in weniger als der Hälfte der Fälle [Sicherer et al., 2003]. Für die Erdnuss (15 kU/l) beträgt die Sensitivität 73 % und die Spezifität 92 % [Bischoff, Manns, 2001]. Der positive Vorhersagewert für Hühnerei, Milch und Erdnuss auf der Grundlage einer 90 % Spezifität ist hoch (98-100 %) im Gegensatz zu Fisch, Weizen und Soja (56 %, 73 % bzw. 74 %) [Eigenmann et al., 1998; van Odijk et al., 2004; Sampson, 2001].

In der vorliegenden Untersuchung wurden als Diagnosekriterien einer Erdnussallergie das spezifische IgE und die detaillierte Anamnese herangezogen. Bei einer früheren Untersuchung von 32 Erdnussallergikern an der Universitätshautklinik Kiel in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Borstel waren diese diagnostischen Kriterien ausreichend, die Diagnose einer Erdnussallergie zu stellen [Lepp et al., 2002]. Auf die Durchführung von Hauttests (Skin- Prick- Test) wurde verzichtet, da diese in ihrer Aussagekraft hinsichtlich einer Erdnussallergie dem Nachweis spezifischer IgE- Antikörper (CAP- Klassen) vergleichbar sind [Lepp et al., 2002; Fleischer et al., 2003]. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Hauttestung einen erscheinungsfreien Hautstatus erfordert, der häufig bei unseren Patienten nicht gegeben war.

Die orale Provokation (DBPCFC) gilt als der „Goldstandard“. Der Vorteil liegt darin, dass er objektiv durchgeführt werden kann, sofern das Allergen versteckt und für den Patienten nicht unterscheidbar vom Placebo verabreicht wird. Nachteile sind der Zeitaufwand, das Risiko der Entwicklung eines anaphylaktischen Schocks und die Variabilität der Reaktionszeit sowie mögliche Interaktionen verschiedener Triggerfaktoren (mehrere Allergene) [Bischoff, Manns, 2001; Niggemann et al., 2006].

Diättempfehlungen sind im Kindesalter nur für 12 Monate gültig, danach muss die klinische Aktualität evaluiert werden [Niggemann et al., 2006]. Die falsch- positiv- Rate für einen DBPCFC liegt bei 3 %, so dass negative Ergebnisse stets mit einer offenen Provokation überprüft werden sollten [Sicherer, 2002]. Trotz eines negativen DBPCFC können Patienten im weiteren Verlauf beim Verzehr des verdächtigen Nahrungsmittels anaphylaktische Reaktionen entwickeln [Scurlock, Burks, 2004]. Es handelt sich jedoch um sehr seltene Ereignisse, die auf Begleitumstände wie beispielsweise einem zusätzlichen Infekt oder einer körperlichen Anstrengung zurückzuführen sein können.

In unserem Patientenkollektiv wurde auf eine orale Provokation mit Erdnuss verzichtet, der Zeitaufwand und anaphylaktische Reaktionen in der Anamnese waren die wichtigsten Gründe.

Anamnestische Angaben der Eltern korrelieren häufig nicht mit den Ergebnissen von Provokationen. Werfel und Breuer stellen in ihren Studien fest, dass bei 25 % der positiven Nahrungsmittelprovokationen keine entsprechende Sensibilisierung (CAP- Werte negativ) vorlag [Werfel, Breuer, 2004].

Die Erdnuss wird von vielen Autoren als Nahrungsmittel beschrieben, das für die Mehrheit von schweren allergischen Reaktionen verantwortlich ist. Bereits niedrigste Dosen von wenigen mg führen zu klinischen Symptomen [Al- Muhsen et al., 2003; Hourihane, 2001; Bock et al., 2001].

Bei der vorliegenden Untersuchung weisen von insgesamt 755 durchgeführten Allergietests 222 Patienten (29,4 %) eine Sensibilisierung (CAP \geq 1) gegen Erdnuss auf. Von diesen zeigen 45,7 % anamnestisch eine allergische Reaktion. Aufgrund fehlender Provokationstestungen sind unsere Ergebnisse nur bedingt mit den Daten aus den USA zu vergleichen, die eine Erdnussallergie bei einem Drittel der sensibilisierten Patienten mit moderatem bis schwerem atopischen Ekzem feststellten [Scurlock, Burks, 2004].

In der internationalen Literatur wird die in- vitro Diagnostik des Nachweises spezifischer IgE- Antikörper (CAP- Klasse) bei Verdacht auf eine Erdnussallergie wenig eingesetzt. Vielmehr wird die Diagnose anhand anamnestischer Angaben [Bock et al., 2001] und der Ergebnisse des Skin- Prick- Tests gestellt [Clark, Ewan, 2005; Ewan, Clark, 2001; Hourihane et al., 1996]. Die in-vitro- Diagnostik hingegen wird häufig in Studien eingesetzt, die sich mit der Frage einer möglichen

Nahrungsmitteltoleranz befassen [Fleischer et al., 2004, 2003; Rangaraj et al., 2004]. So zeigen Sicherer et al., dass bei Patienten, die auf Erdnüsse allergisch reagieren, höhere CAP- Klassen spezifischer IgE- Antikörper vorliegen, als bei den Patienten, die inzwischen Erdnüsse wieder reaktionslos vertragen. Jedoch ist nicht zu vernachlässigen, dass einige Patienten allergische Reaktionen bei Verzehr von Erdnüssen entwickeln, ohne dass bei ihnen spezifische IgE- Antikörper vorliegen [Sicherer et al., 1998]. Das Patienten- Kollektiv unserer Studie weist v.a. die CAP- Klassen 2 (42 %) und 3 (29 %) auf, was mit einem Mittelwert von 2,5 und Median von 2 einer schwachen bis mittelschweren Sensibilisierung entspricht. Eine Abhängigkeit von der CAP- Klasse zum Alter, Schweregrad (SCORAD) und Gesamt- IgE besteht in unserem Patientenkollektiv nicht. Allerdings erlaubt die geringe minimal erwartete Häufigkeit keine statistische Prüfung.

5.3 Klinische Reaktionen nach Erdnussverzehr

Die Haut ist das Hauptmanifestationsorgan einer Erdnussallergie. Nach Literatur ist die Haut bei mindestens 90 % der Kinder mit einer Erdnussallergie das Reaktionsorgan [Al-Muhsen et al., 2003; Sicherer et al., 2000], wobei die Haut allein (44 %) oder in Kombination mit weiteren Organen (Haut und Atmung 18 %, Haut und Magen- Darm 8 %) betroffen ist. Alleinige Reaktionen beim Atmungssystem treten bei 10 % und im Gastrointestinaltrakt bei 3 % der Patienten auf [Sicherer et al., 1998]. In der Studie von Al- Muhsen et al. zeigen 89 % der Kinder Symptome an der Haut, 42 % am Respirationstrakt, 26 % am Gastrointestinaltrakt und 4 % am Kreislaufsystem [Al-Muhsen et al., 2003]. Eine Befragung unter Erdnuss- und Baumnuss- allergischen Kindern ergab eine milde (Hautsymptom) bei 64 %, eine moderate (Atemsystem) bei 28 % und eine schwere (anaphylaktischer Schock) Reaktion bei 8 % der Patienten, wobei 68 % der schwersten Reaktionen auf Erdnuss zurückzuführen waren [Clark, Ewan, 2005].

Erdnuss als Auslöser von AE- Schüben oder einer Urtikaria spielt bei Kindern eine entscheidende Rolle [Hansen, Vieluf, 1997; Spergel et al., 2000]. So gibt Roder an, dass 40 % der Erdnussallergiker mit einer Verschlechterung des AE reagieren [Roder, 1999]. Über die Hälfte unserer Patienten (54,3 %) können Erdnüsse problemlos vertragen. 25 der 200 befragten Patienten geben an, noch keine Erdnüsse gegessen zu haben. Aus der

Angabe, dass 21 der 25 Personen sie aus Vorsicht meiden, ist erkennbar, dass die Erdnuss offensichtlich als hochallergenes Nahrungsmittel bekannt ist. Die Karenz betrifft auch Snacks, Backwaren oder Schokoladen, die Erdnüsse enthalten könnten. Aus dem Anamnesegespräch wurde deutlich, dass auch andere Nüsse gemieden werden. Den Patienten ist bekannt, dass die Erdnuss zu den Leguminosen gehört und somit Kreuzreaktionen zu anderen Nahrungsmitteln zu erwarten sind. 56 % unserer Patienten zeigt Reaktionen an der Haut, wobei es sich zur Hälfte um einen AE- Schub, zu einem Drittel um eine Urtikaria und einem Fünftel um ein Quincke- Ödem handelt. Somit weist entsprechend der internationalen Literatur auch diese Untersuchung die Haut als Hauptmanifestationsorgan auf. Es folgen das orale Allergiesyndrom sowie Asthma/Rhinitis und gastrointestinale Beschwerden. Der anaphylaktische Schock als schwerste Form der allergischen Reaktion hat auch in unserem Patientenkollektiv nur einen geringen Anteil.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Erdnuss ein wichtiges Allergen bei Patienten mit einem AE darstellt. Die Hälfte unserer Patienten zeigt Reaktionen an einem Organ, bei den anderen sind zwei oder mehr Organe betroffen. Die Daten sind mit denen aus der Literatur vergleichbar [Al- Muhsen et al., 2003].

Allergische Reaktionen treten zumeist sofort nach der Nahrungsmittelaufnahme auf. Das gilt auch für die Erdnuss [Sicherer et al., 2000; Burks, 2003; Eigenmann et al., 1998; Sampson, 2002]. In der Untersuchung von Sicherer et al. traten die Reaktionen bei Kindern im Durchschnitt nach 3 Minuten auf, innerhalb der ersten 20 Minuten war dies bei 95 % der Fall [Sicherer et al., 1998]. Ekzematöse Läsionen gehören zu den Spättypreaktionen und zeigen sich normalerweise innerhalb von 6 Stunden nach dem Verzehr [Werfel Breuer, 2004].

Erdnussallergiker dürfen sich aufgrund früherer milder Reaktionen nicht in falscher Sicherheit wiegen. Bei erneutem Kontakt kommt es in 70 % der Fälle zu weiteren, davon in 48 % zu schweren Reaktionen [Hourihane, 2002].

Bei unserem Patientenkollektiv reagieren über 50 % der Patienten innerhalb der ersten halben Stunde. In den folgenden 12 Stunden zeigt ein Drittel und nach mehr als 12 Stunden noch knapp 10 % der Patienten Reaktionen. Die im Vergleich zur Literatur niedrige Anzahl der Soforttypreaktionen ist vermutlich auf unser selektiertes Patientenkollektiv mit der Diagnose eines AE zurückzuführen. So ist das AE als

zelluläre Spättypreaktion aufzufassen, bei dem im Vergleich zu Patienten ohne AE Spättypreaktionen im Sinne eines Ekzems bei Nahrungsmittelallergien typisch sind.

5.4 Die Allergene der Erdnuss

Die Sensibilisierung gegen Erdnüsse erfolgt in den meisten Fällen in hohem Maße heterogen, d.h. sie richtet sich gegen mehrere Allergenkomponenten. Monosensibilisierungen nur auf ein Erdnussallergen sind sehr selten [Shreffler et al., 2004]. In unserem Patientenkollektiv weisen hingegen 61,2 % der Patienten eine Monosensibilisierung auf. Es handelt sich v.a. um Ara h1 und Ara h3/4. Ein weiteres Viertel bildet Antikörper gegen 2 Allergene (v.a. Ara h1 und Ara h2).

Die allergene Potenz der Erdnussproteine ist unterschiedlich zu bewerten. Anhand von Western- Blots zeigen die Autoren, dass die Serum- IgEs von Patienten zu 65 % an Ara h1 und 85 % an Ara h2 gebunden sind. 53 % weisen IgE- Antikörper gegen Ara h4 auf. Die Hälfte der Patienten bietet Antikörper- Titer gegen alle 3 Allergene (Ara h1, h2 und h3) [Shreffler et al., 2003; Sicherer, Sampson, 2007]. Die Prävalenz von spezifischen IgE- Antikörpern liegt bei Ara h1 zwischen 50-90 % und für Ara h2 bei 70 % der Patienten [Shreffler et al., 2003]. Die Anzahl der Patienten mit Erdnussallergie, die IgE- Antikörper gegen Ara h3 aufzeigen, variiert zwischen 45-92 % [Sicherer, Sampson, 2007].

Die Hauptallergene Ara h1-3 sind auch in unserer Untersuchung am meisten vertreten (2/3 der Patienten). Ara h6 sowie das noch nicht klassifizierte Allergen mit der Bande 21 kD ist zu 10 % nachweisbar. Die bisher noch relativ unbekanntes Allergene mit den Banden 21 kD, 31 kD und 46 kD gilt es in der Zukunft zu klassifizieren und weitere Forschung hinsichtlich der Bedeutung anzuschließen.

Erwachsene Erdnussallergiker weisen v.a. das Allergen Ara h1 auf; wohingegen bei Kindern Ara h2 und Ara h6 am häufigsten vorkommen [Flinterman et al., 2007]. In unserer Untersuchung lässt sich erkennen, dass sich für die Allergene Ara h1, Ara h2 und 21 kD eine Altersabhängigkeit nachweisen lässt. Diese Allergene kommen v.a. bei Patienten unter 18 Jahren vor. Die Ergebnisse sind mit denen von Flinterman et al. zu vereinbaren.

Es besteht keine Korrelation zwischen der Höhe der spezifischen IgE- Antikörper (CAP) und der Schwere der Erdnussallergie. Jedoch bieten offensichtlich Patienten mit

Monosensibilisierungen (besonders gegen Ara h2) weniger schwere Symptome als diejenigen, die polysensibilisiert sind [Astier et al., 2006]. Von Patient zu Patient existiert eine große Variabilität einerseits in der Anzahl der Allergene und andererseits im Allergenmuster. Eine Korrelation besteht zwischen der Anzahl der Allergene und der Schwere der allergischen Reaktionen [Shreffler et al., 2004]. Hingegen lässt sich für Patienten, die bereits früher mit einer Schocksymptomatik auf Erdnussgenuss reagierten, kein spezielles Allergenmuster aufzeigen [Lepp et al., 2002].

Auffällig ist, dass trotz niedriger Konzentrationen von Ara h2 und 6 schwere Reaktionen eintreten können, was offensichtlich die allergene Potenz der Allergene unterstreicht [Sicherer, Sampson, 2007; Coreanu et al., 2007].

Bisher ließ sich im Erdnussprotein keine spezielle Einzelkomponente identifizieren, die für schwere Reaktionen verantwortlich gemacht werden kann [Lepp et al., 2002]. Die Hauptallergene Ara h1, Ara h2 und Ara h3/4 sind im wesentlichen für die klinischen Reaktionen nach einem Erdnussverzehr verantwortlich. Es lässt sich aus unseren Untersuchungen kein Allergenmuster identifizieren, das jeweils spezielle allergische Symptome nach sich zieht. Es ist durchaus möglich, dass dies an einem größeren Patientenkollektiv gelingt.

Der Western- Blot ist ein relativ unempfindliches Verfahren, so dass der Nachweis der Allergene häufig nur bei hohen Sensibilisierungen gelingt. Das gilt v.a. bei Reaktionen gegenüber mehreren Allergenen.

Die Forschung auf dem Gebiet der Erdnussallergene, insbesondere der klinischen Relevanz der Einzelallergene der Erdnuss und dem Nachweis einzelner Erdnussallergene steckt noch in den Kinderschuhen. Es ist deshalb vorgesehen, die Kooperation mit Borstel fortzusetzen, wobei die Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv vorgesehen sind.

5.5 Klinische Relevanz der Erdnussensibilisierung

Eine Sensibilisierung- gemessen als CAP- Klasse- ist nicht mit einer Allergie bzw. klinischen Reaktionen gleichzusetzen [Jäger, Wüthrich, 2002]. Bei der Möglichkeit von Mehrfachnennungen bezüglich der klinischen Reaktion zeigen 35,7 % unserer Patienten trotz einer Sensibilisierung keine klinischen Reaktionen. Eine starke Sensibilisierung ist nicht mit einer erhöhten Anzahl von klinischen Reaktionen verbunden. Die meisten

allergischen Reaktionen unserer Patienten erfolgen bei niedrigen bis mittelgradigen CAP- Klassen (CAP- Klasse 2 und 3).

Auch Sicherer et al. zeigt, dass keine Korrelation zwischen der Art und der Schwere einer allergischen Reaktion auf Nahrungsmittel und dem Sensibilisierungsgrad besteht [Sicherer et al., 2000; Sicherer, 2002]. So weisen einige Patienten mit mildem AE hohe spezifische IgE- Antikörper- Konzentrationen auf ohne klinische Relevanz und umgekehrt [Noh et al., 2007]. Unabhängig von der Schwere der allergischen Reaktion ist der Nachweis spezifischer IgE- Antikörper jedoch mit einem erhöhten Risiko einer allergischen Reaktion verbunden [Al-Muhsen et al., 2003].

Das lässt sich auch auf die Erdnussallergie übertragen. Es besteht zwar eine positive Korrelation zwischen schweren allergischen Reaktionen und dem Sensibilisierungsgrad, dennoch sind allergische Reaktionen auch bei Patienten mit normalen oder niedrigen CAP- Klassen möglich [van Odijk et al., 2001; Sampson, 2005, 2004].

Die Schwere der allergischen Reaktionen einer Erdnussallergie ist altersabhängig; Kinder weisen eher milde, Jugendliche und Erwachsene eher schwere Reaktionen auf [Ewan, Clark, 2001; Sicherer, Sampson, 2007]. Auffällig ist, dass in der Literatur die milden und schweren Reaktionen nicht näher definiert werden. Ein direkter Vergleich zwischen klinischen Reaktionen und verschiedenen Altersgruppen fehlt.

Der Vergleich der Altersgruppen zeigt in unserem Patientenkollektiv, dass Kinder signifikant häufiger mit einer Urtikaria reagieren, während bei den Erwachsenen Symptome an der Schleimhaut wie Asthma, Diarrhoe und Übelkeit vorherrschen. Der anaphylaktische Schock als schwerste mögliche Reaktion kommt insgesamt selten vor (3 Kinder, 1 Erwachsener).

5.6. Stellenwert der Erdnussensibilisierung im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln

Eine geringe Anzahl von Nahrungsmitteln ist verantwortlich für über 90 % der allergischen Reaktionen. Gerade Säuglinge und jüngere Kinder weisen eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel auf, die sich mit zunehmendem Alter auf weitere Nahrungsmittel ausdehnt. Auch die Anzahl der Sensibilisierungen gegen Nüsse steigt [Hinz et al., 2006; Beyer, Teuber, 2004; Werfel, Breuer, 2004; Roder, 1999]. Es lässt sich altersabhängig ein bestimmtes Reaktionsmuster aufzeigen: Kindern reagieren auf

Kuhmilch, Hühnereiweiß, Erdnüsse und Sojabohne, während sich die Allergene bei Erwachsenen auf Erdnüsse, Baumnüsse, Schalentiere und Fisch beziehen [Burks, 2003; Chandra, 1997; Eigenmann, et al., 1998; Sicherer, Sampson, 2006]. Laut Helm und Burks hatten im ersten Lebensjahr 3/4 der Kinder mit einem AE eine Kuhmilch- und eine Hühnereiweißallergie [Helm, Burks, 2000]. Diese beiden Grundnahrungsmittel werden auch von anderen Autoren als Hauptallergene bei Kindern mit einem AE angesehen [Sturgill, Bernard, 2004; Barnetson, Rogers, 2002; Spergel et al., 2000; Fleischer et al., 2003; Sicherer, Sampson, 2007; Hill et al., 2007].

Unsere Untersuchung bestätigt die Ergebnisse. Im Vergleich zu den Erwachsenen weisen die Kinder höhere CAP- Klassen gegen Hühnerei- und Kuhmilcheiweiß auf, die jedoch mit zunehmendem Alter deutlich sinken. Dies gilt insbesondere für Hühnereiweiß und ist für die Prognose der NMA bei Kindern von großer Bedeutung.

80-85 % der Kinder verlieren ihre Allergie gegen Kuhmilch, Hühnereiweiß und Soja, wohingegen die Erdnuss-, Baumnuss- oder Fischallergie häufig persistiert [Sampson, 2005; Rangaraj et al., 2004; Buhl et al., 2006]. Erdnussallergiker verlieren die Allergie lediglich in 20 % der Fälle [Fleischer et al., 2004]. IgE- Antikörper gegen Erdnuss weisen lediglich 1,6 % aller Kinder bereits in den ersten 18 Lebensmonaten auf [Johnke et al., 2006]. Im Alter von 4 Jahren sind 1,1 % der Kinder sensibilisiert und 0,5 % aller Kinder reagieren mit allergischen Reaktionen [Al- Muhsen et al., 2003]. Dass bereits Kinder unter 2 Jahren gegen Erdnüsse sensibilisiert sind, setzt voraus, dass ein Teil der Sensibilisierungen bereits im Mutterleib, über erdnusshaltige Beikost oder Externa erfolgt sein muss. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich der Sensibilisierungsgrad (CAP-Klassen) gegenüber Erdnuss mit steigendem Alter nicht verändert. Die CAP-Mittelwerte bleiben konstant bei 2,5 kU/l. Dies spricht für eine Persistenz der Erdnussensibilisierungen.

Bei der Haselnuss nimmt die Sensibilisierungsrate mit zunehmendem Alter zu, was sicher auf den hohen Konsum von Haselnüssen (proteinreiches Nahrungsmittel) zurückzuführen ist. Dies unterstützt die These, dass die Haselnussallergie eine schlechte Prognose aufweist und häufig persistiert. Die Haselnuss zeigt eine Kosensibilisierung zu den Erdnüssen. 23-50 % der Patienten mit atopischen Erkrankungen sind von einer Haselnussallergie betroffen [Clark, Ewan, 2005; Sicherer, Sampson, 2007].

Die Sojabohne zeigt im Verlauf der Kindheit eine zunehmende Sensibilisierungsrate. Drei Viertel der untersuchten Patienten weisen neben der Erdnuss zusätzlich eine Sojabohnensensibilisierung auf. Die Antikörper der Sojabohne, die zu Kreuzreaktionen

unter den Leguminosen führen können, sind bei den Erdnussallergikern jedoch nicht für die klinische Reaktivität verantwortlich [Eigenmann et al., 1996].

Eine dänische Kohortenstudie an 18 Monate alten Kindern zeigt die Prädominanz der Nahrungsmittel- gegenüber den Inhalationsallergenen [Johnke et al., 2006]. Die Ergebnisse können wir bestätigen. Den Sensibilisierungen gegenüber Haselnuss, Hühnereiweiß, Milcheiweiß und Sojabohne folgen die Sensibilisierungen gegen Aeroallergene, von denen besonders die der Birke ab dem 2. Lebensjahr dramatisch ansteigt.

Mit steigendem Alter spielen pollenassoziierte NMA die entscheidende Rolle [Ehlers, 2001; Beyer, Teuber, 2004]. Eine Kreuzreaktivität zwischen den Birkenpollenallergenen (Bet v1, Bet v2) und den Allergenen der Erdnuss Ara h5 und Ara h8 ist bekannt [Astier et al., 2006]. Patienten, die sowohl eine Erdnuss- als auch eine Birkenpollenallergie zeigen, erfahren zu 60 % orale Symptome (orales Allergiesyndrom, OAS) nach dem Verzehr von Erdnuss. Bei 40 % kommt es zu schweren systemischen Reaktionen [Sicherer, Sampson, 2007; Phadia, 2007]. Offensichtlich ist die Birkenpollen- assoziierte Nahrungsmittelallergie pathogenetisch relevant für Patienten mit einem AE, da viele auf die Provokation mit einer Verschlechterung des AE reagieren [Werfel, 2001]. Auf diese Zusammenhänge wird in unserer Untersuchung nicht eingegangen, jedoch treffen die Beobachtungen allgemein auch auf die Kieler Patienten mit einem AE zu [persönliche Mitteilung Prof. Dr. Fölster- Holst].

Umfangreiche Literatur spiegelt die Forschung sowohl auf dem Gebiet des atopischen Ekzems als auch der Erdnussallergie wieder, jedoch steht der Zusammenhang des AE mit der Erdnussallergie nur selten im Fokus der Forschung.

Unsere Untersuchung bei Patienten mit einem atopischen Ekzem hat die Bedeutung der Erdnussallergie unterstrichen. So weist die Hälfte der Patienten anamnestisch eine entsprechende Allergie auf, wobei der Sensibilisierungsgrad die Art und Schwere der Reaktion nicht vorhersagt. Der hohe Prozentsatz der Patienten mit einer Erdnussallergie erfordert eine detaillierte Aufklärung der Patienten bzw. Eltern betroffener Kinder. Hierfür eignen sich Neurodermitis- Schulungen, die von auf diesem Gebiet spezialisierten Dermatologen und Pädiatern angeboten werden.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Erdnussallergie bei Patienten mit einem atopischen Ekzem fokussiert.

Ca. 30 % (222) der 755 Patienten, bei denen eine In- Vitro- Diagnostik (Nachweis spezifischer Antikörper) erfolgte, wiesen eine Erdnussensibilisierung auf. Die weiteren Untersuchungen bezogen sich auf diese 222 Patienten, bei denen anamnestisch in ca. 50 % ein Asthma bronchiale, in 60 % eine Rhinitis allergica und in 80 % eine Nahrungsmittelallergie bestand. Die meisten Patienten wiesen eine leichte bis mittelschwere Form des atopischen Ekzems auf, wobei sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Schweregrad und der Höhe des Gesamt- IgE- Spiegels zeigte.

Der Sensibilisierungsgrad gegenüber Erdnuss lag bei den meisten Patienten im mittleren Bereich (CAP- Klasse 2 und 3), wobei weder Korrelationen zum Gesamt- IgE- Serumspiegel noch zum Schweregrad des atopischen Ekzems bestanden.

Anhand der anamnestischen Angaben können 40 % der Patienten Erdnüsse nicht vertragen. Die Haut ist mit über 50 % das häufigste Manifestationsorgan, wobei über 50 % der Reaktionen als Verschlechterung des atopischen Ekzems, seltener als Urtikaria und Quincke- Ödem auftraten. Ein Viertel der Patienten entwickelte das orale Allergiesyndrom, das durch juckendes, pelziges Gefühl im Mund- Rachen- Raum gekennzeichnet ist. Es folgten Reaktionen im Bereich der respiratorischen Schleimhaut (Anaphylaxie, Asthma/Rhinitis) mit ca. 10 % und gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe). Sehr selten kam es zum Auftreten eines anaphylaktischen Schocks.

Bei der Hälfte der Patienten war lediglich ein Organ betroffen, während sich die Erdnussallergie bei den übrigen Patienten an mehreren Organen zeigte. Die Symptome traten bei über der Hälfte der Patienten innerhalb der ersten halben 30 Minuten nach Erdnussverzehr auf. Während sich diese Soforttypreaktionen überwiegend als orales Allergiesyndrom zeigten, dominierte die Verschlechterung des atopischen Ekzems (Spättypreaktion) bei den Patienten mit längeren Reaktionszeiten. Eine Korrelation der Reaktionszeit zwischen Verzehr und Auftreten der Beschwerden bestand weder zum Schweregrad des atopischen Ekzems noch zum Gesamt- IgE- Serumspiegel.

Die IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene ließen kein spezifisches Muster für das atopische Ekzem erkennen. Entsprechend der Literatur zeigten unsere Patienten am häufigsten Reaktionen gegen die Hauptallergene Ara h1, Ara h2 und Ara h3/4. Eine

Zuordnung von Einzelallergenen zum Schweregrad oder dem Gesamt- IgE-Serumspiegel ließ sich nicht herstellen. Auffällig war jedoch, dass das Erdnussallergen mit der Bande von 21 kD besonders häufig bei Kindern nachweisbar war. Spezielle Reaktionstypen ließen sich jedoch nicht daraus ableiten.

Die Erdnuss ist wie die Grundnahrungsmittel von Kuhmilch und Hühnereiweiß ein bedeutendes Allergen. Im Vergleich zu diesen persistiert die Erdnussallergie häufig und ist somit prognostisch ungünstig zu bewerten.

Eine Aufklärung der Patienten bzw. Eltern betroffener Kinder ist somit dringend erforderlich.

7. Summary

This investigation focuses peanut allergy in patient suffering from atopic eczema.

About 30 % (222) of 755 patients tested for specific antibodies showed sensitisation for peanut antigens.

Following analyses refer to these 222 patients, 50 %, 60 % and 80 % of which having a medical history of asthma bronchiale, rhinitis allergica or 80 % food allergy, respectively.

Most of the patients suffered from mild or moderate atopic eczema. Total IgE level correlated significantly with severity of eczema.

Grade of sensitisation for peanuts was moderate for most subjects (CAP classes 2 or 3), showing no correlation with total IgE level or severity of atopic eczema.

40 % of patients stated intolerance for peanuts. Skin is the most frequent organ of manifestation for peanut allergy (50 %). Skin reactions are in more than 50 % aggravation of atopic eczema, less frequent urticaria or angioneurotic oedema. One fourth of patients developed oral allergy syndrome characterised by oral and pharyngeal itching and dysaesthesia. 10 % showed reactions of respiratory mucous tissues (anaphylaxia, asthma, rhinitis) or gastrointestinal symptoms (diarrhoea). Occurrence of anaphylactic shock was very uncommon.

Peanut allergy involved only one organ in half of the patients, whereas several organs were affected in the other half. Symptoms occurred within 30 minutes after consumption of peanuts in half of the patients. These immediate type reactions predominantly became manifest as oral allergy syndrome, whereas aggravation of atopic eczema was the most frequent manifestation of late type reactions. Neither severity of atopic eczema nor total IgE level correlated with response time between consumption of peanuts and appearance of symptoms.

Levels of specific IgE against peanut antigens showed no specific pattern for atopic eczema. According to data of other authors patients showed most frequently reactions against allergens Ara h1, Ara h2 and Ara h3/4. Severity and total IgE level could not be assigned to a single allergen. Peanut allergen with 21 kD band was noticeable frequent in children. This allergen did not show correlate with a specific site of manifestation.

Peanuts are an important food allergen like cows milk or hens egg. In contrast to these allergens peanut allergy often persists and therefore has a poor prognosis. Thus, information of patients and parents of affected children is essential.

8. Anhang

Tab. 1: Erdnussallergene

Allergen-name	Biochemischer Name	Molekulargewicht in kDa	C: cDNA	Referenznummer
Ara h 1	Vicilin	63,5	C	L34402
Ara h 2	Conglutin	17	C	L77197
Ara h 3	Glycinin	60	C	AF093541
Ara h 4	Glycinin	37	C	AF086821
Ara h 5	Profilin	15	C	AF059616
Ara h 6	Conglutin- ähnlich	15	C	Af092846
Ara h 7	Conglutin- ähnlich	15	C	AF091737
Ara h 8	PR-10-protein	17	C	AY328088
Ara h 9	nonspecific lipid-transfer protein	9,8	k.A.	k.A.

[I.U.I.S., 2008]

Erläuterung: k.A.: keine Angaben im Internet

Tab. 2: CAP- Klassen (1-6) für Erdnuss bei Patienten mit einem atopischen Ekzem
(n = 222)

CAP	Häufigkeit	Prozente	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1	35	15,8	15,8	15,8
2	92	41,4	41,4	57,2
3	65	29,0	29	86,5
4	21	39,5	39,5	95,9
5	5	2,3	2,3	98,2
6	4	1,8	1,8	100
Gesamt	222	100	100	

Tab.3: Anzahl der Patienten mit einem atopischen Ekzem, die auf Erdnussverzehr reagieren

Klinische Reaktionen	Anzahl der Patienten
U, OAS, Q, AE	2
U, OAS, AE	2
U, AE	9
U, AR, OAS, Q, AE	1
U, AR, A	1
U, OAS, AE, GI	2
U, AR, OAS, Q	2
U, OAS, Q	1
U, Q, AE, A	1
U	3
U, AR	2
AR, OAS, AE	2
AR, OAS, Q, AE	1
AR, OAS	1
AR, OAS, Q	1
AR, OAS, Q, GI	2
AR, OAS, Q, AE, GI	1
AR, OAS, GI	1
AR, OAS, Q, AE, A	1
OAS, AE	6
OAS, Q, AE	2
OAS	9
OAS, Q, GI	1
OAS, GI	1
OAS, AE, GI	1
OAS, A	1
OAS, Q	2
Q	0
AE	17
AE, GI	3
GI	1
A	0

Tab. 4: Klinische Reaktionen auf Erdnuss in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 144)

	leicht (< 25)		mittel (25-50)		schwer (> 50)		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%
U	9	39,13	9	39,13	5	21,74	23	17,42
AR	7	53,85	6	46,15	0	0	13	9,84
OAS	15	40,54	17	45,95	5	13,51	37	27,01
Q	9	56,25	6	37,5	1	6,25	16	12,02
AE	15	46,87	8	25,0	9	28,13	32	24,14
GI	3	27,27	6	54,55	2	18,18	11	8,22
A	2	100	0	0	0	0	2	1,35
Summe	60	41,67	52	43,06	22	15,27	132	100

Erläuterung:

U: Urtikaria; AR: Asthma, Luftnot oder Rhinitis; OAS: (orale Allergie- Syndrom; brennendes, juckendes, pelziges Gefühl im Mund- Rachen- Raum; Q: Quincke- Ödem; AE: Verschlechterung des atopischen Ekzems; GI: Bauchschmerzen oder Durchfall; A: Anaphylaxie

Tab. 5: Klinische Reaktionen auf Erdnuss in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 169)

	< 100		100-999		1000-4999		5000-9999		> 10000		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
U	5	20	7	28,0	6	24,0	2	8,0	5	20,0	25	14,79
AR	1	6,25	4	25,0	7	43,75	3	18,75	1	6,25	16	9,47
OAS	1	2,33	10	23,26	18	41,86	8	18,60	6	13,95	43	25,44
Q	1	5,56	5	27,78	8	44,44	2	11,11	2	11,11	18	10,65
AE	4	8,0	10	20,0	19	38,0	6	12,0	11	22,0	50	29,59
GI	0	0	4	30,77	6	46,16	1	7,69	2	15,38	13	7,69
A	1	25,0	0	0	2	50,0	1	25,0	0	0	4	2,37
Summe	13	7,69	40	23,67	66	39,05	23	13,61	27	15,98	169	100

Tab. 6: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und klinischer Reaktion in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 69)

	< 30 min		< 12 h		> 12 h		<i>Summe</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
leicht	16	40,0	11	50,0	1	14,29	28	40,58
mittel	17	42,5	10	45,45	5	71,42	32	46,38
schwer	7	17,5	1	4,55	1	14,29	9	13,04
Summe	40	57,98	22	31,88	7	10,14	69	100

Tab.7: Reaktionszeit zwischen Erdnussverzehr und klinischer Reaktion in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 79)

	< 30 min		< 12 h		> 12 h		<i>Summe</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 100	4	8,7	3	11,54	0	0,0	7	8,86
100-999	11	23,91	7	26,92	1	14,29	19	24,05
1000-4999	18	39,13	11	42,31	1	14,29	30	37,98
5000-9999	8	17,39	1	3,85	2	28,57	11	13,92
> 10000	5	10,87	4	15,38	3	42,85	12	15,19
Summe	46	58,23	26	32,91	7	8,86	79	100

Tab. 8: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene (Western- Blot) in Abhängigkeit vom Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) (n = 84)

	leicht (< 25)	mittel (25-50)	schwer (> 50)	Summe
Ara h1	14	6	5	25
%	56,0	24,0	38,46	29,76
Ara h2	5	11	1	17
%	29,41	64,71	5,88	20,24
Ara h3/4	10	5	3	18
%	55,56	27,78	16,66	21,43
Ara h6	4	3	2	9
%	44,44	33,34	22,22	10,72
21 kD	4	4	2	10
%	40,0	40,0	20,0	11,90
45 kD	2	3	0	5
%	40,0	60,0	0	5,95
Summe	39	32	13	84
(%)	46,43	38,10	15,47	100

Tab. 9: IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene (Western- Blot) in Abhängigkeit vom Gesamt- IgE- Serumspiegel (kU/l) (n = 96)

	< 100	100-999	1000-4999	5000-9999	> 10000	Summe
Ara h1	4	11	9	1	5	30
%	13,33	36,67	30,0	3,33	16,67	31,25
Ara h2	1	7	3	5	2	18
%	5,56	38,89	16,67	27,78	11,11	18,75
Ara h3/4	3	9	4	3	1	20
%	15,0	45,0	20,0	15,0	5,0	20,83
Ara h6	2	6	1	2	0	11
%	18,18	54,55	9,09	18,18	0	11,46
21 kD	2	4	1	1	2	10
%	20,0	40,0	10,0	10,0	20,0	10,42
45 kD	0	1	2	2	2	7
%	0	14,29	28,57	28,57	28,57	7,29
Summe	12	38	20	14	12	96
%	12,5	39,58	20,84	14,58	12,5	100

Tab. 10: Häufigkeit der IgE- Reaktivitäten gegen Erdnussallergene in Abhängigkeit zur klinischen Reaktion nach dem Verzehr (Western- Blot) (n = 110)

	Ara h1	Ara h2	Ara h 3/4	Ara h6	21 kD	45 kD	Summe
U	4	4	1	3	2	0	14
%	11,43	17,39	4,17	25,0	25,0	0	12,73
AR	3	1	2	0	0	0	6
%	8,57	4,35	8,33	0	0	0	5,45
OAS	4	5	4	4	0	3	20
%	11,43	21,74	16,67	33,33	0	37,5	18,18
Q	2	1	2	0	0	0	5
%	5,71	4,35	8,33	0	0	0	4,55
AE	6	7	7	5	2	2	29
%	17,14	30,43	29,17	41,67	25,0	25,0	26,36
GI	3	0	4	0	0	0	7
%	8,57	0	16,67	0	0	0	6,36
A	1	0	0	0	0	0	1
%	2,86	0	0	0	0	0	0,9
OR	12	3	6	0	4	3	28
%	34,29	13,04	25,0	0	50,0	37,5	25,47
Summe	35	24	23	12	8	8	110
%	31,81	21,82	20,90	10,91	7,28	7,28	100

Tab.11: Sensibilisierung gegenüber Erdnuss (CAP; 1-6) in Abhängigkeit von klinischen Reaktionen nach ihrem Verzehr (n = 266)

	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6	<i>Summe</i>
U	3	7	9	4	2	1	26
%	8,33	6,67	11,11	11,77	33,33	25,0	9,77
AR	1	3	6	5	0	1	16
%	2,78	2,86	7,41	14,71	0	25,0	6,02
OAS	2	17	15	7	1	1	43
%	5,56	16,19	18,52	20,59	16,67	25,0	16,17
Q	1	6	6	3	1	1	18
%	2,78	5,71	7,41	8,82	16,67	25,0	6,77
AE	5	16	21	7	2	0	51
%	13,88	15,24	25,92	20,59	33,33	0	19,17
GI	0	7	5	1	0	0	13
%	0	6,67	6,17	2,94	0	0	4,89
A	0	1	2	1	0	0	4
%	0	0,95	2,47	2,94	0	0	1,50
OR	24	48	17	6	0	0	95
%	66,67	45,71	20,99	17,64	0	0	35,71
Summe	36	105	81	34	6	4	266
%	13,53	39,47	30,45	12,78	2,26	1,51	100

Tab. 12: Sensibilisierungen (CAP- Klassen (0-6)) gegenüber Nahrungsmittel- und Aeroallergene (CAP) bei erdnussensensibilisierten Patienten mit einem atopischen Ekzem in verschiedenen Altersgruppen

	CAP 0	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4	CAP 5	CAP 6
Birke							
< 2 Jahre	9	0	1	0	0	0	2
2-18 Jahre	14	4	10	12	6	10	12
> 18 Jahre	8	7	11	15	17	14	28
<i>n</i>	<i>31</i>	<i>11</i>	<i>22</i>	<i>27</i>	<i>23</i>	<i>24</i>	<i>42</i>
Nuss							
< 2 Jahre	2	1	2	2	0	0	0
2-18 Jahre	7	2	12	6	5	3	0
> 18 Jahre	2	5	10	13	12	4	1
<i>n</i>	<i>11</i>	<i>8</i>	<i>24</i>	<i>21</i>	<i>17</i>	<i>7</i>	<i>1</i>
Milch							
< 2 Jahre	8	1	5	3	0	0	0
2-18 Jahre	44	12	13	5	1	0	1
> 18 Jahre	60	22	16	9	3	1	0
<i>n</i>	<i>112</i>	<i>35</i>	<i>34</i>	<i>17</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
Ei							
< 2 Jahre	4	2	5	4	0	3	0
2-18 Jahre	34	13	15	10	2	1	1
> 18 Jahre	54	25	25	6	2	0	0
<i>n</i>	<i>92</i>	<i>40</i>	<i>45</i>	<i>20</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>1</i>
Soja							
< 2 Jahre	8	3	4	1	0	1	0
2-18 Jahre	21	10	29	16	0	0	0
> 18 Jahre	25	31	41	10	2	1	0
<i>n</i>	<i>54</i>	<i>44</i>	<i>74</i>	<i>27</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>

Name:

Geb.Datum:

Telefonnr.:

Adresse:

Alter bei Blutentnahme :

Datum der Blutentnahme:

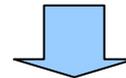
CAP Nr. :

ND Nummer:

Anamnestische Daten

	nein	ja		
Neurodermitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	SCORAD: <input type="text"/>
Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Allerg. Rhinitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
NMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	,wenn ja welche:
Wurden bereits Erdnüsse gegessen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	,wenn nein, warum nicht?
Werden Erdnüsse vertragen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	,wenn nein

Erdnussallergie anamnestisch:



Wurden erdnusshaltige Ölbäder durchgeführt
(z.B. Balneum Hermal Bad)

Gesamt IgE:	Wann traten die Reaktionen nach Erdnussgenuß auf?
Spezielle IgE Antikörper:	<input type="checkbox"/> Innerhalb der ersten 30 Minuten
<input type="checkbox"/> Erdnuss	<input type="checkbox"/> Innerhalb der ersten 12h
<input type="checkbox"/> Birke	<input type="checkbox"/> Nach 12h
<input type="checkbox"/> Haselnuss	Wie zeigen sich die Reaktionen?
<input type="checkbox"/> Milch	<input type="checkbox"/> Urtikaria
<input type="checkbox"/> Hühnereiweiss	<input type="checkbox"/> Verschlechterung der Neurodermitis
<input type="checkbox"/> Soja	<input type="checkbox"/> Asthma/ Luftnot oder Rhinitis
	<input type="checkbox"/> brennendes, juckendes, pelziges Gefühl im Mund- Rachenraum
	<input type="checkbox"/> Quincke- Ödem
	<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen oder Durchfall
	<input type="checkbox"/> Anaphylaktischer Schock

9. Literaturverzeichnis

- Al- Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS. Peanut allergy: an overview. CMAJ 2003; 168: 1279-1285
- Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Springer Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin: Springer, 2002
- Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, Ogier V, Petit N, Prioust B, Monret- Vautrin D-A, Burks AW, Bihain B, Sampson HA, Kanny G. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2006; 118 : 250-256
- AWMF online Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, Ärzteverband Allergologie und Gesellschaft Pädiatrische Allergologie. Nr. 061/010 Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Erstellt 06/02, zuletzt geändert 04/08
- Bahna SL. Clinical expressions of food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 41-44
- Ballmer- Weber BK, Wüthrich B. Die Nahrungsmittelallergie und ihre diätetische Behandlung. Aktuel Ernähr Med 2001; 26: 196-201
- Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. BMJ 2002; 324: 1376-1379
- Becker WM, Schocker F, Boldt A. Allergene der Erdnuss: Struktur und Charakteristika. Allergologie 2005; 28: 359-366
- Bernard H, Paty E, Mondoulet L, Burks AW, Bannon GA, Wal JM, Scheinmann P. Serological characteristics of peanut allergy in children. Allergy 2003; 58: 1285-1292

- Beyer K, Morrow E, Li X-M, Bardina L, Bannan GA, Burks AW, Sampson HA. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1077-1081
- Beyer K, Teuber S. The mechanism of food allergy: what do we know today. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 197-199
- Bischoff SC, Manns MP. Nahrungsmittelallergien. *Internist* 2001; 42: 1108-1117
- Blötzer IC, Wüthrich B. IgE- vermittelte Nahrungsmittelallergien-Klassifikation nach dem Sensibilisierungsweg anhand von 87 Fällen des Jahres 1998. *Allergologie* 2004; 5: 191-202
- Bock SA, Munoz- Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-193
- Boldt A. Charakterisierung der Erdnussallergene Ara h1, Ara h3/4 und ihrer Isoformen. Inauguraldissertation 2005, Lübeck
- Boldt A, Fortunato D, Conit A, Petersen A, Ballmer- Weber B, Lepp U, Resse G, Becker WM. Analysis of the composition of an immunoglobulin E reactive high molecular weight protein complex of peanut extract containing Ara h1 and Ara h3/4. *Proteomics* 2005; 5: 675-686
- Braun- Falco O, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer, 2005; 377-395
- Breiteneder H, Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 261-267
- Brennecke S, Becker WM, Lepp U, Jappe U. Anaphylaktische Reaktion auf Lupinenmehl. *JDDG* 2007; 9: 774-777

- Breuer K, Kapp A, Werfel T. Die Bedeutung der Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 2003; 54: 121-129
- Brinkmeier T. *Springer Kompendium Dermatologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2006. 637-648
- Buhl T, Kampmann H, Fuchs T. Tod durch Erdnussallergie nach Konsum eines einzeln verpackten Müsliriegels, gesetzeskonform ohne Deklaration der Inhaltsstoffe. *Allergo J* 2006; 15: 572-574
- Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1617-1624
- Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 243-248
- Bussmann C, Novak N. Was gibt es Neues zur Pathophysiologie der atopischen Dermatitis? *Allergologie* 2006; 29: 1-11
- Chandra RK. Food hypersensitivity and allergic diseases : a selective review. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: S526-529
- Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 507-511
- Constien A. Ernährungsdiagnostik und –therapie bei Nahrungsmittelallergien im Jugend- und Erwachsenenalter. *Ernährungs- Umschau* 2002; 12: 490-491
- Dai Y-S. Allergens in atopie dermatitis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007; 33: 157-166
- DGE- Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“. Begriffsbestimmungen und Abgrenzung von Lebensmittel- Unverträglichkeiten; Stellenwert von

- Lebensmittel- Unverträglichkeiten bei atopischer Dermatitis. DGE info-Sonderausgabe 2007; 9: 2-8; 20-22
- Ebner C, Breiteneder H. Eine Übersicht über pflanzliche Nahrungsmittelallergene. Allergologie 2002; 10: 527-533
 - Ehlers I. Lebensmittelunverträglichkeiten bei atopischer Dermatitis. Ernährungsumschau 2001; 11: B41-44
 - Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE- mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998. 101: e8
 - Eriksson NE, Möller C, Bengtsson U, Wihl JA. Nahrungsmittelüberempfindlichkeit bei Patienten der schwedischen Allergiezentren. Allergologie 2004; 6: 233-243
 - Ewan PW, Clark AT. Long- term prospective observational study of patients with peanut and nut allergy after participation in a management plan. Lancet 2001; 357: 111-115
 - Fischer S, Ring J, Abeck D. Atopisches Ekzem: Provokationsfaktoren und Möglichkeiten ihrer Reduktion bzw. Elimination. Hautarzt 2003; 54; 914-924
 - Fleischer DM, Concover- Walker MA, Christie L, Burks AS, Wood RA. The natural pogression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 183-189
 - Fleischer DM, Concover- Walker MA, Christie L, Burks AS, Wood RA. Peanut allergy: Recurrence and its management. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1195-1201
 - Flinterman AE, van Hoffen E, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO, Bruijnzeel- Koomen CA, Knulst AC, Knol EF. Children with

- peanut allergy recognize predominately Ara h2 und Ara h6, which remains stable over time. Clin Exper Allergy 2007; 37: 1221-1228
- Fölster- Holst R. Atopisches Ekzem: Klinische, Ätiopathogenetische und immunologische Aspekte. Habilitationsschrift Kiel 2002
 - Fölster- Holst. Atopische Ekzem: Klinik, Differentialdiagnosen und Diagnostik. Haut 2007; 18: 31-35
 - Fölster- Holst R, Abel M, Christophers E. Atopisches Ekzem: Ätiopathogenese und Klink. Prisma 2000; 7: 87-94
 - Fritsch P. Dermatologie und Venerologie. Heidelberg, Springer, 2004; 180-197; 226-232
 - Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Hasan Arshad S. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 784-789
 - Guillet G, Guillet M-H. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. Arch Dermatol 1992; 128:187-192
 - Hansen BM, Vieluf IK. Allergiepflanzen und Pflanzenallergene. Handbuch und Atlas allergieinduzierender Wild- und Kulturpflanzen. Landsberg/ München. Ecomed; 1997, 404-408
 - Hengge U, Ruzicka T. Lehrbuch der Dermatologie und Venerologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2006; 250-258; 459-460
 - Helm RM, Burks, AW. Mechanisms of food allergy. Current Opinion in Immunology 2000; 12: 647-563

- Heppt W, Renz H, Röcken M. Allergologie. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1998; 185-274
- Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 421-427
- Hill DJ, Hosking CS, de Benedicts FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 161-168
- Hinz T, Staudacher A, Bieber T. Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 2006; 57: 567-575
- Hourihane JOB. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ* 1996; 313: 518-521
- Hourihane JOB. The threshold concept in food safety and its applicability to food allergy. *Allergy* 2001; 56: Suppl. 67: 86-90
- Hourihane JOB. Recent advances in peanut allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 227-231
- Hourihane JOB, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Tylor SL, Warner JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 596-600
- Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006; 38: 399-400
- International Union of Immunological Societies (I.U.I.S), Allergen Nomenclature Sub-Committee 2008, www.allergen.org (update 1.4.08)

- Jäger L, Wüthrich B. Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen. Immunologie Diagnostik Therapie Prophylaxe. München Jena. Urban & Fischer, 2002
- Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel- Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, ring J, van Cauwberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-824
- Kiening M. Immunanalytische Methoden zur Detektion von Erdnuss- und Haselnuss- Spuren in Lebensmitteln. Inauguraldissertation 2006, München
- Koppelman SJ, Vlooswijk RAA, Knippels LMJ, Hessing M, Knol EF, van Reijssen FC, Brujnzeel. Koomen CAFM. Quantification of major peanut allergens Ara h 1 and Ara h 2 in the peanut varieties Runner, Spanish, Virginia, and Valencia, bred in different parts of the world. Allergy 2001; 56: 132-137
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J Med 2003; 348: 977-985
- Lehmann K. Molekulare Grundlagen der Erdnussallergie: Rekombinante Darstellung, biochemische und – physikalische Charakterisierung und Struktur der Erdnussallergene Ara h2 und Ara h6. Inauguraldissertation 2003; Bayreuth
- Lepp U, Schocker F, Suhr M, Fölster- Holst R, Becker WM. Erdnussallergie auch in Deutschland ein Problem. Allergologie 2002; 25: 314-320
- Leung DVM. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104; S99-108
- Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361: 151-160
- Leung DYM, Jain N, Leo HL. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. Current Opinion in Immunology 2003; 15: 634-638

- Liebster G. Warenkunde Obst und Gemüse, Band 1. Düsseldorf: Morion-Verlag, 1990; 92-94
- Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. Arch Dis Child 2002; 86: 236-239
- MacKay AB. Advances in Immunology. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med 2001; 344: 30-7, 109-113
- Maleki SJ, Chung S-Y, Champagne ET, Raufmann J-P. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 763-768
- Maloney JM, Chapman MD, Sicherer SH. Peanut allergen exposure through saliva: Assessment and interventions to reduce exposure. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 719-724
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. British Journal of Dermatology 2001; 144: 523-532
- Mygind N, Dahl R, Pedersen S. Allergologie Textbuch und Farbatlas. Berlin. Blackwell- Wissenschaftsverlag, 1998
- Niggemann B. Diagnostik und Therapie der Nahrungsmittelallergie im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151: S39-46
- Niggemann B, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Raithel M, Resse I, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien. Pädiatrische Allergologie 2006; 4: 11-19

- Niggemann B, Wahn U. Pädiatrische Allergologie auf einen Blick. Bremen London Boston: Unimed Verlag AG, 2002; 62-67
- Novak N, Bieber T. Pathogenese des atopischen Ekzems. JDDG 2005; 12: 994-1004
- Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: S128-139
- Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SORAD and the three-item severity score. British Journal Dermatology 2007; 157: 645-648
- Oranje AP, Waard-van-der-Spek FB. Atopic dermatitis: review 2000 to January 2001. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 410-413
- Phadia. rAra h1, rAra h2, rAra h3, rAra h8. Phadia Immuno CAP. Is it allergy? December 2007
- Plessis du Karen, Steinman H. Practical aspects of adverse reactions to peanut. Curr Allergy Clin Immunol 2004; 17: 10-14
- Proksch E, Jensen J-M, Elias PM: Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. Clinics in Dermatology 2003; 21: 134-144
- Raab W. Nahrungsmittel- Unverträglichkeit. Derm 2006; 12: 202-219
- Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, Spear E, Hourihane JOB, Alfaham M. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 449-453
- Ring J. Angewandte Allergologie. München: Urban & Vogel, 2004; 15-70, 89-105, 148-161, 203-228

- Roder E. Welche Rolle spielt die Nussensibilisierung bei Säuglingen und Kleinkindern mit atopischer Dermatitis. Pädiatrische Allergologie 1999; 4: 12-13
- Roth L, Kormann K. Ölpflanzen, Pflanzenöle. Fette Wachse Fettsäuren Botanik Inhaltsstoffe Analytik. Landberg: Ecomed, 2000; 40-41
- Rothe MJ, Grant- Kels JM. Atopic dermatitis: an update. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 1-13
- Sabra A, Bellanti, JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio, JM, Sabra S. IgE and non- IgE food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 90: Suppl 3; 71-76
- Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J. Allergologie- Handbuch. Grundlagen und klinische Praxis. Stuttgart New York: Schattauer, 2006; 141-161; 326-332; 354-368
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 717-728
- Sampson HA. Peanut allergy. N Engl J Med 2002; 346: 1294-1299
- Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 805-819
- Sampson HA. Food allergy- accurately identifying clinical reactivity. Allergy 2005; 60: Suppl 79: 19-24
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 444-451

- Schäfer T, Breuer K. Epidemiologie von Nahrungsmittelallergien. *Hautarzt* 2003; 54: 112-120
- Schäfer T. Epidemiologie der Nahrungsmittelallergien in Europa. *Ernährung* 2008; 2: 4-9
- Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, Filipak B, Wichmann H-E, Ring J. Epidemiology of food allergy/ food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001; 56: 1172-1179
- Schäppi GF, Konrad V, Imhof D, Etter R, Wüthrich B. Hidden peanut allergens detected in various foods: findings and legal measure. *Allergy* 2001; 56: 1216-1220
- Schlaud M, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. KiGGS- Studie des Robert- Koch- Instituts in Berlin 2006
- Scurlock AM, Burks AW. Peanut allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: S12-18
- Senti G, Ballmer- Weber BK, Wüthrich B. Nüsse, Samen und Kerne aus allergologischer Sicht. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1795-1804
- Shreffler WG, Beyer K, Chu T-H, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: Association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 776-782
- Sicherer SH. New insights on the natural history of peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 435-437
- Sicherer SH. Clinical implications of cross- reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 110: 881-890

- Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002; 260: 701-710
- Sicherer SH. Clinical update on peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 350-361
- Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998; 102: e6
- Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 186-189
- Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 53-56
- Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 582-586
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Murphy R, Wood RA, Sampson HA. Symposium: Food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1591-1594
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Murphy R, Wood RA, Sampson HA. Symposium: Food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1591-1594
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial Telephone survey: A 5 year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1203-1207

- Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S 114-122
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-475
- Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: Emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 491-503
- Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy* 2000; 55: 515-521
- Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschemdorf F, Esparza- Gordillo J, Worm M, Gruber C, Mayr G, Albrecht M, Rohde K, Schulz H, Wahn U, Hubner N, Lee Y-A. Variants in a novel epidermal collagen gene (Col29A1) are associated with atopic dermatitis. *Plos Biology* 2007; 5: 1952-1961
- Souci SW, Fachmann F, Kraut H. Zusammensetzung der Lebensmittel (Erdnuss). www.sfk-online.net/cgi.bin/sfkreport.. Stand: 22.01.08
- Spergel, JM, Beausoleil JA, Pawlowski NA- Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 473-476
- Sturgill S, Bernard L. Atopic dermatitis update. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 396-401
- Szliska C, Melnik B, Straube M, Schwanitz, HJ. Aspekte der Nahrungsmittelallergie. *Akt Dermatologie* 1997; 23: 201-207
- Thiel C. Lebensmittelallergien und – intoleranzreaktionen. *Z Ernährungswiss* 1991; 30: 158-173

- Turvey, SE. Atopic diseases of childhood. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13: 487-495
- Wainstein, BK, Yee A, Jelley D, Zeigler M, Ziegler JB. Combining skin prick, immediate skin application and specific- IgE test in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 231-239
- Wedi B, Kapp A. Aktuelle Positionsbestimmung zur Bedeutung von Nahrungsmittelallergien und –unverträglichkeiten bei der Urtikaria. *Hautarzt* 2006; 57: 101-107
- Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer- Verlag, Berlin 2001
- Werfel T. Skin manifestations in food allergy. *Allergy* 2001; 56 Suppl. 67: 98-101
- Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-385
- Wolkerstorfer A, van der Spek, FB, Glazenburg EJ, Mulder PGH, Oranje AP. Scoring the Severity of Atopic Dermatitis: Three Item as a rough system for daily practise and as a pre- screening tool for studies. *Acta Derm Venerolo* 1999; 79: 356-359
- Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1631-1637
- Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalence of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey 1991-94. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55: 298-304
- Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FCK. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002; 56: 31-36

- Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 183-189
- Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464-470
- Wüthrich B. Nahrungsmittelallergien im Spiegel der Zeit. *Hautnah Dermatologie* 2005; 4: 194
- Wüthrich B. Allergieauslösende Nahrungsmittel im Laufe der Zeit- eine Statistik der Jahre 1978-98. *Allergologie* 2005; 28: 355-358
- Wüthrich B. Update Nahrungsmittelallergien. *Pipette* 2007; 2: 6-13
- Wüthrich B, Blötzer I. IgE- vermittelte Nahrungsmittelallergien Typ C: Der seltenere Typ einer Nahrungsmittelallergie ? Kasuistik von 16 Fällen. *Akt Derma* 2004; 30: 95-102

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Schwarz, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, danke ich, die vorliegende Arbeit unter Benutzung aller notwendigen apparativen und räumlichen Einrichtungen seiner Klinik anfertigen zu dürfen.

Ich danke ebenfalls Herr Prof. Dr. Müller, der mich von Seiten der Oecotropholgen unterstützt hat.

Ich danke vielmals Frau Prof. Dr. Fölster- Holst von der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, für die Überlassung des Themas. Sie hat mich während der gesamten Zeit betreut. Sie war stets bereit mir zu helfen und gab mir die Möglichkeit ein neues Gebiet der Medizin kennen zu lernen.

Es war eine interessante und sehr kollegiale Arbeitsweise in der Neurodermitis- Ambulanz. Mein besonderer Dank gilt den Assistenzärzten Anke Blunck und Shirin Filsoof, für die Blutentnahme sowie Konstanze Müller- Wening und Rüdiger Panzer, für die geduldige Weitergabe des medizinischen Detailwissens.

Des weiteren danke ich Frau Gaby Kolfenbach und Frau Gretje Therkorn, die mir von Seiten des Allergie- Labors enorm geholfen haben. Sie wiesen mich in die Bestimmung der spezifischen Antikörper ein und archivierten die Seren.

In Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Borstel, Abteilung Klinische Medizin, fand die Bestimmung der Erdnussallergene statt. Besonderer Dank gilt hierfür dem Leiter Herrn Dr. Becker sowie Stefanie Fox, die mir im Rahmen einer Hospitation die SDS- Page und den Western- Blot erklärten und jederzeit meine Fragen beantworteten.

Ein ganz besonderer Dank an alle Patienten, die mir bereitwillig Auskunft zu ihrer Erkrankung gaben.

Ich danke Herrn PD Dr. Alsen- Hinrichs vom Institut für Toxikologie und Pharmakologie für Naturwissenschaftler, der mir damals den Tipp gab, mich an die Universitäts- Hautklinik zuwenden.

Ohne die Universitäts- Bibliothek und die der Hautklinik wäre die Literaturrecherche um einiges komplizierter geworden.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name Cordula Mareile Sabine Stratmann

Geburtsdatum 22. Juli 1975
Geburtsort Krefeld- Hüls

Ausbildung

08/82 - 07/86 Jahn- Grundschule, Krefeld
09/86 - 06/94 Ricarda- Huch- Gymnasium, Krefeld
08/94 - 06/97 Bischöfliche Maria- Montessori- Gesamtschule, Krefeld
Abitur

09/97 - 12/01 Hochschule Niederrhein, Mönchengladbach
Diplom Oecotrophologie (FH)

10/03 - 08/05 Christian- Albrechts- Universität, Kiel
Master of Science Oecotrophologie

Praktische Tätigkeiten

06/97 - 09/97 Nahrungsmittelfabrik Tewells, Krefeld
Grundpraktikum

02/98 – 03/98 Landwirtschaftskammer Rheinland, Krefeld
Praktikum

09/00 - 01/01 Deutsche Sporthochschule, Köln
Praxissemester

06/02 – 07/02 Fachbereich Gesundheit, Stadt Krefeld
Praktikum

10/05 – 07/08 Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel - Klinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin

Fortbildung

08/02 - 07/03 Lehr- und Versuchsgesellschaft für Qualität mbH; Mülheim
Managementbeauftragte für Qualität, Umwelt und Organisation im
Gesundheitswesen
Qualitätsmanagerin (TÜV), Auditor (TÜV)
Projektarbeit am Universitätsklinikum Charite, Berlin

09/06 Evidenzbasierte Medizin (EbM)- Grundkurs, Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck- Institut für
Sozialmedizin

04+06/07 Neurodermitis- Trainerausbildung (AGNES; AG Neurodermitisschulung),
Rehaforschung Fachklinik Sylt e.V., Westerland

Kiel, 30.07.2008