

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. T. Biedermann)

## **Diagnostik und Mechanismen der Anaphylaxie bei Patienten mit weizenabhängiger Anstrengungsanaphylaxie**

Daniel Georg Kneißl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. Brockow
2. Univ.-Prof. Dr. T. Biedermann

Die Dissertation wurde am 27.08.2014 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 11.03.2015 angenommen.

## INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 ANAPHYLAXIE .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Pathomechanismus .....	2
1.1.3 Auslöser.....	3
1.1.3.1 Nahrungsmittel.....	3
1.1.3.2 Medikamente.....	4
1.1.3.3 Insektengifte.....	5
1.1.3.4 Summationsanaphylaxie.....	5
1.1.3.5 Idiopathische Anaphylaxie.....	6
1.1.4 Klinik.....	6
1.1.5 Schweregrad.....	7
1.1.6 Differentialdiagnosen.....	8
1.1.7 Diagnose.....	9
1.1.7.1 Anamnese.....	9
1.1.7.2 Hauttestungen.....	10
1.1.7.3 Blutuntersuchungen.....	10
1.1.7.4 Provokationstestungen.....	11
1.1.8 Therapie und Prophylaxe.....	12
1.2 NAHRUNGSMITTELABHÄNGIGE ANSTRENGUNGSINDUZIERTER ANAPHYLAXIE.....	14
1.2.1 Weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie (WDEIA).....	14
1.2.2 Auslöser und Allergene.....	15
1.3 FRAGESTELLUNG.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	18
2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	19
2.2 PROBANDENKOLLEKTIV.....	20
2.3 ANAMNESE .....	21
2.4 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	22
2.4.1 Pricktestung.....	22
2.4.2 Orale Provokationstestungen.....	23
2.4.2.1 Testmaterial.....	22
2.4.2.2 Geplantes standardisiertes Provokationsschema.....	23
2.4.2.3 Individuelle Anpassung des Provokationsschemas.....	25

2.5	EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN .....	26
2.5.1	In vitro-Testungen.....	26
2.5.1.1	Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen Omega-5-Gliadin.....	26
2.5.1.2	Bestimmung des Histamin Spiegels.....	26
2.5.1.3	Bestimmung des Tryptase-Spiegels.....	27
2.5.1.4	Bestimmung der Gliadinkonzentrationen.....	27
2.5.2	Gastrointestinaler Permeabilitätstest.....	28
2.5.2.1	Testmaterial und Testbedingungen.....	28
2.5.2.2	Durchführung.....	30
2.5.2.3	Auswertung und Urinanalyse.....	30
2.6	STATISTISCHE ANALYSE .....	31
3	ERGEBNISSE.....	32
3.1	KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG.....	32
3.2	KLINISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE .....	33
3.2.1	Pricktestungen.....	33
3.2.1.1	Hautreaktionen allgemein.....	33
3.2.1.2	Pricktestungen unter Gabe von ASS .....	33
3.2.2	Auswertung der spezifischen IgE-Werte.....	35
3.2.3	Auswertung orale Provokationstestungen.....	35
3.2.3.1	Plasmagliadinspiegel.....	37
3.2.3.2	Gliadinkonzentrationen der Kontrollprobanden.....	40
3.3	EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....	41
3.3.1	Gastrointestinaler Permeabilitätstest.....	41
3.3.1.1	Basiswerte bei WDEIA-Patienten.....	41
3.3.1.2	Permeabilität unter Einfluss von Gluten.....	41
3.3.1.3	Permeabilität unter Einfluss von Alkohol und ASS.....	42
3.3.1.4	Permeabilität unter Einfluss von Sport.....	42
3.3.2	Serum- Tryptase- und Serum-Histamin-Werte.....	43
4.	DISKUSSION.....	44
4.1	DIAGNOSENSTELLUNG DER WEIZENABHÄNGIGEN ANSTRENGUNGSANAPHYLAXIE.....	44
4.2	EINFLUSS VON KOFAKTOREN UND ALLERGENMENGE.....	46
4.3	INTERPRERATION DER DARMPERMEABILITÄT.....	46
4.4	GLIADINKONZENTRATIONEN ZUM ZEITPUNKT DER REAKTION.....	46
4.5	DIE TERMINOLOGIE DES KRANKHEITSBILDES.....	47
4.6	SCHWÄCHEN DER STUDIE.....	47
4.7	OFFENE FRAGEN ZUR ALLERGENITÄT VON GLUTENPRODUKTEN.....	48
4.8	GOLDSTANDARD IN DER THERAPIE: DIE GLUTENFREIE DIÄT.....	49
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	50
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	52

APPENDICES

APPENDIX I – KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG

APPENDIX II - ANAMNESE FRAGEBOGEN

APPENDIX III – ANLEITUNG UND DATENBLATT – PERMEABILITÄTSTEST

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige Auslöser Nahrungsmittel-induzierter lebensbedrohlicher Anaphylaxien.....	3
Tabelle 2: Häufige Auslöser Arzneimittel-induzierter lebensbedrohlicher Anaphylaxien .....	4
Tabelle 3: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen .....	8
Tabelle 4: Differentialdiagnosen der Anaphylaxie.....	9
Tabelle 5: Bezeichnungen für Osborne Fraktionen.....	15
Tabelle 6: Proteinverteilung (%) auf die Osborne Fraktionen.....	16
Tabelle 7: Interpretation der verschiedenen RAST-Klassen.....	26
Tabelle 8: Normwerte der Permeabilitätsindices.....	29
Tabelle 9: Klinische Charakterisierung der 34 Studienpatienten mit WDEIA.....	32
Tabelle 10: Ergebnistabelle Pricktestungen Patienten 1-10.....	34
Tabelle 11: Vergleich Pricktestung mit und ohne Gabe von ASS (Quaddel/Rötung).....	34
Tabelle 12: Kontrollprobanden: Übersicht Anamnese und orale Provokationstestungen.....	40
Tabelle 13: Permeabilitätstest: Basiswerte ohne Intervention.....	41
Tabelle 14: Permeabilitätstest: Einfluss durch Gluten.....	42
Tabelle 15: Permeabilitätsveränderung bei Sport.....	43

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit WDEIA mit Lippenschwellung und Urtikaria bei anaphylaktischer Reaktion.....	6
Abbildung 2: Vielfältige Wirkungen des Entzündungsmediators Histamin.....	7
Abbildung 3: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei einer Anaphylaxie .....	12
Abbildung 4: Patientenrekrutierung und Ergebnisse der Provokationstestungen.....	19
Abbildung 5: Geplantes standardisiertes Provokationsschema.....	25
Abbildung 6: Kumulativer Prozentsatz positiver Provokationstestungen.....	36
Abbildung 7: Plasmagliadinspiegel während der Provokationstestungen.....	38
Abbildung 8: Plasmagliadinspiegel bei mehrfach positiven Provokationstestungen.....	39
Abbildung 9: Gliadinkonzentrationen der Kontrollprobanden.....	40
Abbildung 10: Logo zur Kennzeichnung glutenfreier Speziallebensmittel.....	49

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
<b>AFTFA</b>	Augmentation factor – triggered food allergy
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>ANA</b>	Anaphylaxie
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>FDEIA</b>	Food-dependent exercise-induced anaphylaxis
<b>GP</b>	Gastrointestinale Permeabilität
<b>IAS</b>	Individuelle anaerobe Schwelle
<b>IgE</b>	Immunglobulin E
<b>OPT</b>	Oraler Provokationstest
<b>Max</b>	Maximum
<b>Min</b>	Minimum
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>pg/ml</b>	Picogramm per Milliliter
<b>PI</b>	Intestinale Permeabilität
<b>RAST</b>	Radio-Allergo-Sorbent-Test
<b>SA</b>	Standardabweichung
<b>SPT</b>	Skin prick test (Haut-Pricktest)
<b>WDEIA</b>	Weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis)

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Anaphylaxie

### 1.1.1. Definition

Anaphylaxie wird als "Maximalvariante der allergologischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfasst" [71] definiert. Arzneimittel, Insektenstiche und Nahrungsmittel sind dabei die häufigsten Auslöser. Anaphylaxie ist eine akute allergische Allgemeinreaktion, die "potenziell tödlich verlaufen kann" [84]. Schwere Anaphylaxien sind nicht selten. Es gibt Hinweise für eine Zunahme schwerer Anaphylaxien über die letzten 5-15 Jahre, wenngleich die Prävalenz nicht gut dokumentiert ist und zur Verfügung stehende Daten aus Umfragen, Patientenakten, nationalen Datenbanken und Netzwerken zumeist methodisch bedingte Schwächen aufweisen [70]. Die Lebenszeitprävalenz der nach geschlechts- und altersstandardisierten Anaphylaxie betrug im Jahr 2001 50 pro 100.000 Personenjahre, mit einem Anstieg auf 75.5 pro 100.000 Personenjahre im Jahr 2005 [64]. Die populationsbezogene Inzidenz der Anaphylaxie in Europa wird auf 1.5 -7.9 pro 100.000 Personenjahre geschätzt. Studien zeigen, dass ungefähr 0,3 % der Bevölkerung zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Leben eine Anaphylaxie erleben [64] . Etwa 0,1 % aller Krankenhausaufnahmen von Kindern erfolgen aufgrund anaphylaktischer Reaktionen, mit einem Inzidenzgipfel in der Altersgruppe von 0-4 Jahren [64]. Die Letalität der Anaphylaxie in Europa ist relativ niedrig und wird auf 0,0001% geschätzt [64]. In den USA werden ca. 1500 Todesfälle pro Jahr beschrieben [15]. Dies entspricht etwa 1-3 Todesfälle pro Millionen Einwohner [57] .

Es ist Gegenstand der Diskussion, ob konstitutionelle Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Rasse, Beruf oder Klima die Häufigkeit der Anaphylaxie beeinflussen [72].

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Anaphylaxie werden hohes Lebensalter, Asthma bronchiale, kardiovaskuläre Erkrankungen, die Anwendung bestimmter Medikamente (insbesondere Betablocker, ACE-Hemmer, Azetylsalizylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika, die eine Mastzellaktivierung bzw. Leukotrienbildung fördern), eine Mastozytose , körperliche und psychische Belastungen sowie erhöhte basale Serumtryptase angesehen [74] .

Die Relevanz der einzelnen Faktoren beim individuellen Patienten ist jedoch nicht immer klar. Auch die atopische Diathese scheint ein Risikofaktor für schwere Anaphylaxien auf einzelne Auslöser darzustellen. In einer Studie entwickelten 12 von 15 atopischen Patienten nach Behandlung Antikörper auf Penicillin, im Vergleich zu 31 von 110 bei nicht-atopischen Patienten.

In einer anderen Studie litten 5 von 17 Patienten, die an einer Penicillin-Allergie verstarben, auch an einem allergischen Asthma bronchiale [83] .

Der Anaphylaxie zugrunde liegen meist IgE-vermittelte Reaktionen, aber es existieren auch andere Pathomechanismen wie die durch IgG- bzw. IgM-vermittelte Immunkomplex-Anaphylaxie und die durch nicht immunologische ("pseudo-allergische oder nicht-allergisch") Reaktionen hervorgerufene Anaphylaxie [34].

Die Menge, Dauer, Häufigkeit und Art der Anwendung von potentiellen Allergenen haben einen Einfluß auf die Entstehung. IgE-Antikörper auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen bewirken nach Antigenbindung eine direkte Mediatorfreisetzung aus diesen Zellen. IgG- und IgM-Antikörper können durch Aktivierung des Komplement-Systems und die dadurch entstehenden Anaphylatoxine C3a und C5a eine Anaphylaxie hervorrufen.

Nicht-allergische Reaktionen führen zu einer direkten Aktivierung mit Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten ohne dass dabei Antikörper beteiligt sind [77].

### **1.1.2 Pathomechanismus**

Nach der Coombs und Gell Klassifikation werden Überempfindlichkeitsreaktionen nach Ihrem Pathomechanismus in 4 Typen eingeteilt:

- Typ I: IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp
- Typ II: zytotoxische Reaktion
- Typ III: Immunkomplexreaktion
- Typ IV: zellvermittelte Immunreaktion vom Spättyp

Die IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktion vom Typ I umfasst nicht nur die nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie sondern beispielsweise auch die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale, Aspekte des atopischen Ekzems, die allergische Urtikaria sowie die Nahrungsmittel- und Insektengift-Anaphylaxie [71].

Allergenspezifische Antikörper vom Typ Immunglobulin-E (IgE) IgE-Antikörper zirkulieren im Humanserum und -plasma aufgrund der Sensibilisierung auf ein spezifisches Allergen und stehen im Dienste des adaptiven Immunsystems.

Sie bilden sich nach einer Antigenexposition im Körper und binden sich an Gewebsmastzellen und basophile Granulozyten. Während im gesunden Organismus nur verschwindend geringe Mengen von IgE gebildet werden, zeichnen sich atopische Erkrankungen wie allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis oder atopische Dermatitis durch eine stark erhöhte IgE-Produktion aus.

Bei erneutem Antigenkontakt kommt es durch die Überbrückung zweier IgE-Moleküle auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Leukozyten zur Zellaktivierung. Innerhalb von Minuten kommt es zur Degranulation dieser Zellen und zur Freisetzung von vasoaktiven und entzündungsfördernden Substanzen, z.B. Histamin, Leukotriene, Prostaglandine [88].

Die freigesetzten Mediatoren führen zunächst zu einer lokalen Reaktion, einer Vasodilatation mit Hautrötung, Ödembildung und Juckreiz. Kommt es zu einer systemischen Reaktion kann sich das klinische Vollbild des anaphylaktischen Schock manifestieren, bei dem es zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und Bronchospasmus kommen kann [19].

### **1.1.3. Auslöser**

Die häufigsten Auslöser lebensbedrohlicher Anaphylaxien sind Arzneimittel, Nahrungsmittel und Insektenstiche. Diesen Auslösergruppen decken mehr als 90% aller Anaphylaxien ab, bei denen ein Auslöser identifiziert wurde [69]. Weitere seltene Auslöser von Anaphylaxien sind andere Fremdproteine, Aeroallergene, Additiva, Körperflüssigkeiten, Latex, mikrobielle Allergene aber auch physikalische Faktoren [71].

#### **1.1.3.2 Nahrungsmittel**

Nahrungsmittel sind vor allem bei Kindern und Jugendlichen sehr häufige Auslöser lebensbedrohlicher Anaphylaxien, während bei Erwachsenen eher Insektengifte oder Medikamente genannt werden [74]. In den USA wurde die jährliche Inzidenz der Nahrungsmittel-induzierten Anaphylaxie auf 7,6 Fälle pro 100.000 geschätzt. In Zahlen ausgedrückt entspricht dies in den USA ca. 30.000 Nahrungsmittel-induzierten anaphylaktischen Reaktionen in Notfallabteilungen, 2000 Hospitalisationen und 150 Todesfällen [102]. Nur eine kleine Anzahl von Nahrungsmitteln ist für die Mehrzahl der schweren Anaphylaxien auf Nahrungsmittel verantwortlich. Die wichtigsten Allergene sind Erdnüsse, Baumnüsse, Meerestiere, Fisch, Kuhmilch, Hühnerei, Soja und Weizen [8, 57, 75].

#### Tabelle 1: Häufige Auslöser Nahrungsmittel-induzierter lebensbedrohlicher Anaphylaxien

1. Erdnüsse
2. Baumnüsse (Haselnüsse, Paranüsse)
3. Meeresschalentiere
4. Fische
5. Kuhmilch
6. Hühnerei
7. Soja

### 1.1.3.2 Medikamente

Arzneimittel besitzen eine besondere Bedeutung als Auslöser der Anaphylaxie mit z.T. fatalem Ausgang. Insbesondere bei systemisch applizierten Arzneimitteln ist die mediane Zeitdauer zwischen Kontakt zum auslösenden Agens und dem potentiellen Eintreten des Todes mit 5-10 Minuten sehr kurz. In einer Studie aus England, in der 212 tödliche Anaphylaxien genauer untersucht wurden, war etwa die Hälfte der tödlichen Anaphylaxien durch Arzneimittel, etwa ¼ durch Insektenstiche und Nahrungsmittel bedingt [69].

Unter den Arzneimitteln fanden sich 35 Reaktionen auf Muskelrelaxantien, 27 Reaktionen auf Antibiotika, 11 Reaktionen auf Röntgenkontrastmittel und 15 Reaktionen auf andere Arzneimittel. Bei der Mehrzahl der Patienten entwickelte sich ein Kreislaufstillstand mit Todesfolge. Besonders häufig treten allergische Reaktion nach der Gabe von Betalaktam-Antibiotika, vor allem Penicillin auf. In den USA schätzt man, daß allein an Penicillin-Anaphylaxie jährlich 100 – 500 Menschen versterben [71].

Auch bei Aspirin und anderen nicht-steroidale Antirheumatika sowie Röntgenkontrastmittel werden gehäuft Anaphylaxien mit z.T. mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Patienten, die bereits eine anaphylaktoide Reaktion auf eine Röntgenkontrastmittelapplikation erlebt haben, haben ein stark erhöhtes Wiederholungsrisiko auf eine erneute Reaktion [14].

Muskelrelaxantien werden als häufigster Auslöser der Anaphylaxie während der Allgemeinanästhesie beschrieben, gefolgt von Latex, Hypnotika und Antibiotika [54, 55].

Andere, in den letzten Jahren berichtete Todesfälle nach Gabe von Arzneimitteln beinhalten Protease-Inhibitoren, A-Proteinin, Cisplatin, Clindamycin, Hydrocodein, Methylprednisolon, und Arzneimittel im Rahmen von diagnostischen Untersuchungen, wie Patentblau, Floreszein, etc. [57]. Auch die Gabe von ACE-Hemmern, Acetylcystein und monoklonalen Antikörpern führte zu schweren Anaphylaxien.

#### Tabelle 2: Häufige Auslöser Arzneimittel-induzierter lebensbedrohlicher Anaphylaxien

1. Muskelrelaxantien
2. Amoxicilin und andere Penicillin-Antibiotika
3. Cephalosporine
4. Andere Antibiotika
5. Nicht-steroidale Antirheumatika
6. Röntgenkontrastmittel
7. Hyposensibilisierungsextrakte

### **1.1.3.3 Insektengifte**

Eine wichtige andere Quelle allergischer Systemreaktionen sind Insektenstiche, die im deutschsprachigen Raum bei Erwachsenen die häufigsten gemeldeten Auslöser schwerer Anaphylaxien sind. Die Häufigkeit systemischer Reaktionen auf Bienen-, Wespen- oder Hornissenstichen beträgt 1,2–3,5 % in der Allgemeinbevölkerung [68]. Die Todesart bei tödlichen Insektengiftreaktionen ist zumeist durch Kreislaufstillstand bedingt. Dieser tritt im Median 10-15 Minuten nach dem Stichereignis ein. In Deutschland werden vom Statistischen Bundesamt jährlich ca. 20 Todesfälle erfasst [68].

Da das Wiederholungsrisiko bei Insektengift-Anaphylaxie und erneutem Stich bei etwa 50 % liegt, wird bei allen allergischen Patienten mit Insektengift-Anaphylaxie eine Hyposensibilisierung empfohlen. Besonders Patienten mit systemischer Mastozytose haben ein besonders hohes Risiko [10]. In dieser Patientengruppe wurden Todesfälle selbst im Anschluss an eine 3-jährige Hyposensibilisierungsbehandlung beschrieben [11, 48].

### **1.1.3.4 Summationsanaphylaxie**

In einigen Fällen bewirkt erst die Kombination einer auslösenden Substanz mit anderen Reizen eine sogenannte „Summations-Anaphylaxie“. Beschriebene Triggerfaktoren dieser Art von Summationsanaphylaxie sind körperliche Anstrengung [87], Medikamenteneinnahme (nichtsteroidalen Antirheumatika v.a. ASS) [49], Streß [73], Exposition gegenüber andern Allergenen, Alkohol [28] und akute Infektionen [76, 89].

Die Beobachtung, dass bestimmte Patienten nur nach dem kombinierten Einwirken verschiedener Stimuli anaphylaktische Symptome entwickeln, hat in den letzten Jahren stark zugenommen [104]. Diese Tatsache legt nahe, dass das Phänomen der Summationsanaphylaxie kein Sonderfall sondern viel häufiger als allgemein vermutet ist [71].

Bislang ist jedoch weitgehend unklar, wodurch diese Summationsfaktoren eine anaphylaktische Reaktion begünstigen bzw. das Risiko dafür erhöhen.

Deshalb gelingt es häufig nicht, oder nur unter besonderen Bedingungen, die verdächtigen Auslöser in der allergologischen Diagnostik zu identifizieren [47].

Bei vielen Patienten kann durch die übliche Allergiediagnostik kein Auslöser identifiziert werden [98].

### 1.1.3.5 Idiopathische Anaphylaxie

Die Diagnose einer idiopathischen Anaphylaxie ist eine Ausschlußdiagnose bei fehlender Zuordnung eines Auslösers. Da sich die Symptome der Anaphylaxie sehr variabel gestalten, ist eine eindeutige Diagnosestellung oft schwierig. Im Rahmen der Abklärung bei Anaphylaxien ungeklärter Ursache sollte auch an die Differentialdiagnose einer systemischen Mastozytose gedacht werden [61]. Diese Krankheit kann sich in seltenen Fällen in Form von anaphylaktischen Episoden äußern.

### 1.1.4. Klinik

Klinisch manifestiert sich die Anaphylaxie an den verschiedensten Organsystemen, insbesondere an der Haut und der Schleimhaut (Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem) , dem Respirationstrakt (Niesreiz, Rhinorrhoe, Husten, Glottis-Ödem, Bronchospasmus, Atemstillstand), dem Bauchraum (Übelkeit, Krämpfe, Miktion, Defäkation) sowie dem Herz-Kreislaufsystem (Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Rhythmusstörungen, Schock und Herzstillstand) [71].

Die Symptompalette ist sehr reichhaltig und reicht von subjektiven Symptome wie Gaumenjucken, Kribbeln an Händen und Füßen und Unwohlsein/Unruhe bis hin zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen kardiovaskulären und respiratorischen Symptomen wie Atemnot durch Obstruktion des oberen Respirationstraktes (Larynxödem), Hypotonie, Tachykardie und Mikrozirkulationsstörungen bis hin zum Schock.

Ein besonders charakteristisches Symptom der Haut ist die Urtikaria (Abb.1 ) mit Entwicklung von stark juckenden Quaddeln, manchmal auch mit Flush oder Angioödem.



Abbildung 1: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit weizenabhängiger Anstrengungsanaphylaxie mit Lippenschwellung und Urtikaria bei anaphylaktischer Reaktion

Gastrointestinale Symptome umfassen Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Bauchschmerzen und Durchfall. Die genannten Symptome ergeben sich durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus aktivierten Mastzellen und basophilen Granulozyten.

Zu den freigesetzten Mediatoren gehören sowohl niedermolekulare Verbindungen wie Histamin, Prostaglandine und Leukotriene als auch höhermolekulare peptidische Substanzen oder Proteine, Komplementfaktoren und Zytokine [19].

Histamin wird als ein Hauptmediator der Anaphylaxie angesehen und trägt maßgeblich zum klinischen Bild der Anaphylaxie bei [Abbildung 2].

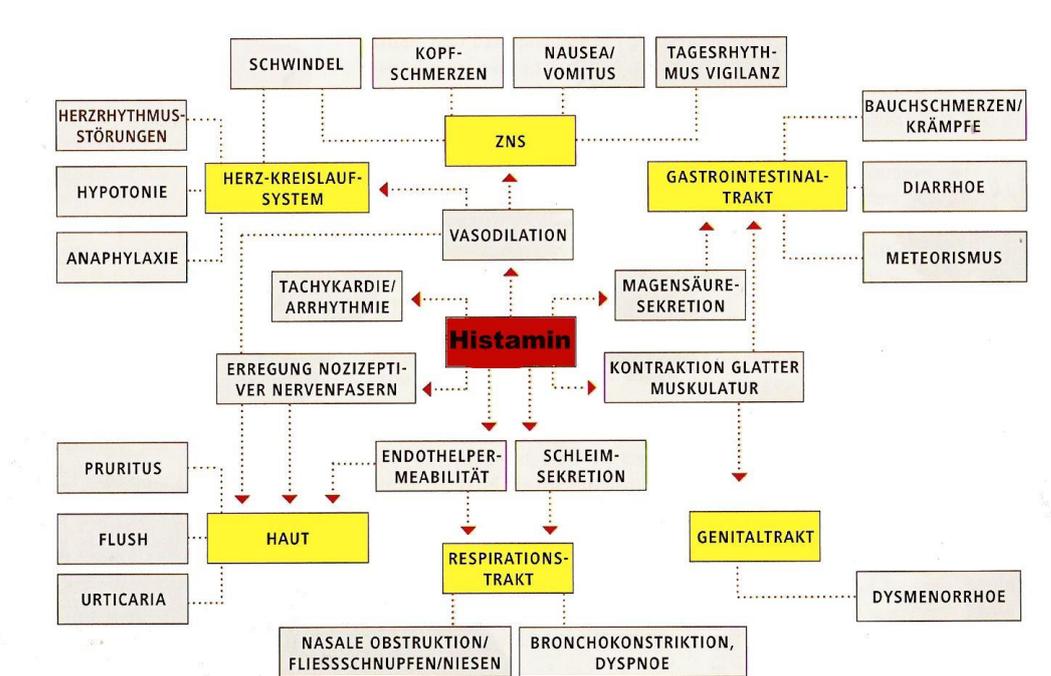


Abbildung 2: Vielfältige Wirkungen des Entzündungsmediators Histamin [93]:

### 1.1.5. Schweregrad

Die Anaphylaxie wird entsprechend einer Skala nach Ring und Meißner (Tabelle 3) in vier Schweregrade eingeteilt. Grad 3 und 4 entsprechen dabei schweren, lebensbedrohlichen Anaphylaxien. Grad 3 beinhaltet (schwere) Symptome wie kardiovaskulärer Schock und Bronchospasmus. Kreislaufstillstand und Atemstillstand werden als Grad 4 eingestuft und haben ohne sofortige Notfalltherapie häufig den Tod des Patienten zur Folge.

Tabelle 3: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Meßmer [71])

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (>20/min) Hypotension (>20mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

### 1.1.6. Differentialdiagnosen

Da die klinische Symptompalette der Anaphylaxie so reichhaltig ist, gibt es eine Vielzahl an Erkrankungen mit ähnlicher bzw. nahezu identischer Symptomatik, die vom Arzt als mögliche Differentialdiagnosen der Anaphylaxie in Betracht gezogen werden müssen.

Tabelle 4 zeigt die in die Differentialdiagnosen miteinzubeziehenden Erkrankungen, die meist auch durch rasch einsetzende Symptome gekennzeichnet und vom Patienten oftmals als lebensbedrohlich empfunden werden.

Tabelle 4: Differentialdiagnosen der Anaphylaxie (Auswahl) [67]

<p><b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b> Vasovagale Synkope Schock ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie (zum Beispiel hämorrhagisch, kardiogen) Herzrhythmusstörungen Hypertensive Krise Lungenembolie</p> <p><b>Neuropsychiatrische Erkrankungen</b> Hyperventilationstetanie Panikattacke Globus hystericus Hoigné-Syndrom Epilepsie Apoplex Koma ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie (zum Beispiel metabolisch, traumatisch)</p> <p><b>Hereditäres/erworbenes angioneurotische Ödem bei C1-Esterase-Inhibitor-Mangel</b></p>	<p><b>Atemwegserkrankungen</b> Stimmbanddysfunktionssyndrom (vocal cord dysfunction) Tracheale/bronchiale Obstruktion (zum Beispiel Fremdkörper, Tumor) Asthma ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie</p> <p><b>Intoxikationen</b> Scombroidfischvergiftung Pharmaka (zum Beispiel Lokalanästhetika) Alkoholische Getränke bei Zufuhr von Stoffen mit Disulfiramwirkung (zum Beispiel Griseofulvin, Sulfonylharnstoffe, bestimmte Speisepilze)</p> <p><b>Pathologische Mediatorproduktion</b> Karzinoidsyndrom Phäochromozytom</p> <p><b>Urtikariaerkrankungen</b></p>
--	---

### 1.1.7. Diagnose

Da sich die Symptome der Anaphylaxie sehr variabel gestalten und es viele Differentialdiagnosen gibt, ist die Diagnostik einer Anaphylaxie nicht immer einfach.

In der klinischen Praxis fußt die Diagnostik im Wesentlichen auf vier Säulen [71] :

#### 1.1.7.1 Die Anamnese

Das Gespräch zur Krankengeschichte, die Anamnese, ist von wesentlicher Bedeutung, um einer Allergie auf die Spur zu kommen. Es erfolgt eine erste Charakteristik der Beschwerden einschließlich des Beschwerdezeitraums. Der wichtigste anamnestische Hinweis, der für eine Anaphylaxie spricht, ist ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einem Auslöser und dem Auftreten der Symptome [67].

Zur allergologischen Anamnese werden vielfach Fragebögen verwendet.

### **1.1.7.2 Hauttestungen**

Zum Nachweis einer allergischen Sensibilisierung und zur Diagnostik einer Anaphylaxie werden Hauttestungen wie Pricktest, Intrakutan- und Epikutantest eingesetzt.

Beim sog. Prick-Test werden die einzelnen Allergene mit einem Tropfen Allergenextrakt auf den Unterarm aufgebracht und mit einer kleinen Lanzette durch oberflächliches Punktieren der Haut mit dem Immunsystem in Kontakt gebracht. Das getestete Allergenspektrum kann je nach Anamnese variiert werden. Im Falle einer allergischen Sensibilisierung bildet sich eine Hautreaktion in Form einer kleinen Quaddel. Das Testergebnis kann nach 20 Minuten abgelesen werden.

Durch positive Testungen wird jedoch zunächst nur eine Sensibilisierung nachgewiesen, eine Aussage über die Relevanz kann nicht noch gemacht werden kann [56]. Vor Hauttestungen sollten bei Anaphylaxie-Verdacht Beta-Blocker und ACE-Hemmer abgesetzt werden, da sie die Symptomatik anaphylaktischer Reaktionen verstärken [37].

### **1.1.7.3. Blutuntersuchungen**

Auch serologische Untersuchungsmethoden werden zu diagnostischen Zwecken eingesetzt.

Als allgemeiner Hinweis auf das Vorliegen einer atopischen Diathese kann das sog. Gesamt-Immunglobulin E (IgE) bestimmt werden, das insbesondere bei Allergikern erhöht ist.

Wesentlich aussagekräftiger ist jedoch die Bestimmung von im Serum zirkulierenden allergenspezifischen Antikörpern (spezifisches Immunglobulin E), die mit der klassischen Methode des Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) oder heutzutage durch sogenannte Enzymimmunverfahren (Enzym-Allergo-Sorbent-Test – EAST) nachgewiesen werden können [37].

Daneben können Mediatoren allergierelevanter Zellen zur Beurteilung des klinischen Gesamtbildes unklarer anaphylaktoider Reaktionen beitragen.

Erhöhte Konzentrationen der Mastzell-Mediatoren Tryptase und Histamin bzw. seiner Metabolite sind Zeichen einer Mastzellaktivierung und können die Intensität einer allergischen Reaktion widerzuspiegeln.

Beide Entzündungsmediatoren steigen im Verlauf der Reaktion häufig über den individuellen Basalwert an.

Während Histamin, der Hauptmediator der Anaphylaxie seinen Gipfel bereits nach 5-10 Min erreicht, findet man die höchsten Werte für Tryptase nach 60-90 Min [94].

Zur Messung sollten idealerweise mehrere Blutabnahmen bis zu 3 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden [45].

Zu beachten ist, dass die Bestimmung von Histamin nicht im Serum, sondern im Blutplasma,

erfolgen sollte. Die Blutproben sollten sofort gekühlt, zentrifugiert und eingefroren werden [90]. Durch seinen schnellen Abbau (Halbwertszeit 30 Minuten) eignet sich Histamin nur bedingt als diagnostischer Marker für die Anaphylaxie. Die Konzentration seiner Metabolite im Urin ist außerdem abhängig von anderen Faktoren, wie z.B. der Aufnahme histaminreicher Nahrungsmittel.

Im Gegensatz zur Bestimmung von Histamin ist die Probenaufbereitung von Tryptase einfach, da das Material bis zu einer Woche bei Kühlschranktemperatur gelagert werden darf [67].

Eine Zunahme der Gesamttryptasekonzentration wurde nach vielen anaphylaktischen Reaktionen auf Insektengift, Arzneimittel und Nahrungsmittel nachgewiesen. Ein Tryptasewert, der den Normbereich nicht übersteigt, kann jedoch nicht dazu benutzt werden, um die klinische Diagnose einer Anaphylaxie zu verwerfen [90]. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit nahrungsmittelinduzierter Anaphylaxie oder bei Patienten mit normalem Blutdruck die Tryptasewerte nicht immer ansteigen, selbst wenn die Blutproben zu idealen Testzeitpunkten abgenommen wurden [83].

Eine Urinanalyse kann ebenfalls zum Nachweis erhöhter Konzentrationen von Mastzell-Mediatoren herangezogen werden.

Bis zu 24 Stunden nach einer anaphylaktischen Krise besteht die Möglichkeit N-Methylhistamin, den wichtigsten Metaboliten von Histamin im Urin nachzuweisen [92].

#### **1.1.7.4. Provokationstestungen**

Zur abschließend Diagnostik ist oftmals auch eine Provokationstestung erforderlich, die unter kontrollierten Bedingungen und in Notfallbereitschaft erfolgen muss. Unter Provokationstest versteht man die Exposition des Zielorgans mit dem fraglichen Allergen.

Dieser ist in jedem Fall bei bedrohlichen Reaktionen in der Anamnese und zu erwartenden Symptomen außerhalb der ambulanten Beobachtungszeit induziert [82].

Dem Provokationstest vorausgehen muss eine Allergenkenz, d. h. Elimination vermuteter Allergene. Diese müssen jedoch nicht notwendigerweise bereits zur Beschwerdefreiheit geführt haben, da oft die auslösenden Faktoren nicht sofort erkannt werden (Summations-Phänomene) [37].

Die Patienten müssen alle Medikamente, die die Provokation beeinflussen könnten, wie Antihistaminika und Glukokortikoide, ausreichend lange vor der Testung abgesetzt. Dabei gelten für Antihistaminika der Richtwert 1 Woche und für systemische Glukokortikoide 3 Wochen [82].

Aus der Summe der gewonnenen Informationen kann eine Diagnose abgeleitet werden und auf der Basis allergologischer Erfahrung unter sorgfältiger Abwägung ein Therapievorschlag unterbreitet werden.

## 1.1.8. Therapie und Prophylaxe

Wer einmal eine Anaphylaxie erlitten hat, ist auch in Zukunft davon bedroht. Deshalb muss nach einem solchen Ereignis möglichst rasch eine profunde allergologische Diagnostik zur Identifikation des Auslösers erfolgen und eine adäquate Therapie begonnen werden.

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach der Anamnese und dem klinischen Befund (Erscheinungsbild und Schweregrad) [60, 74] siehe Abbildung 3.

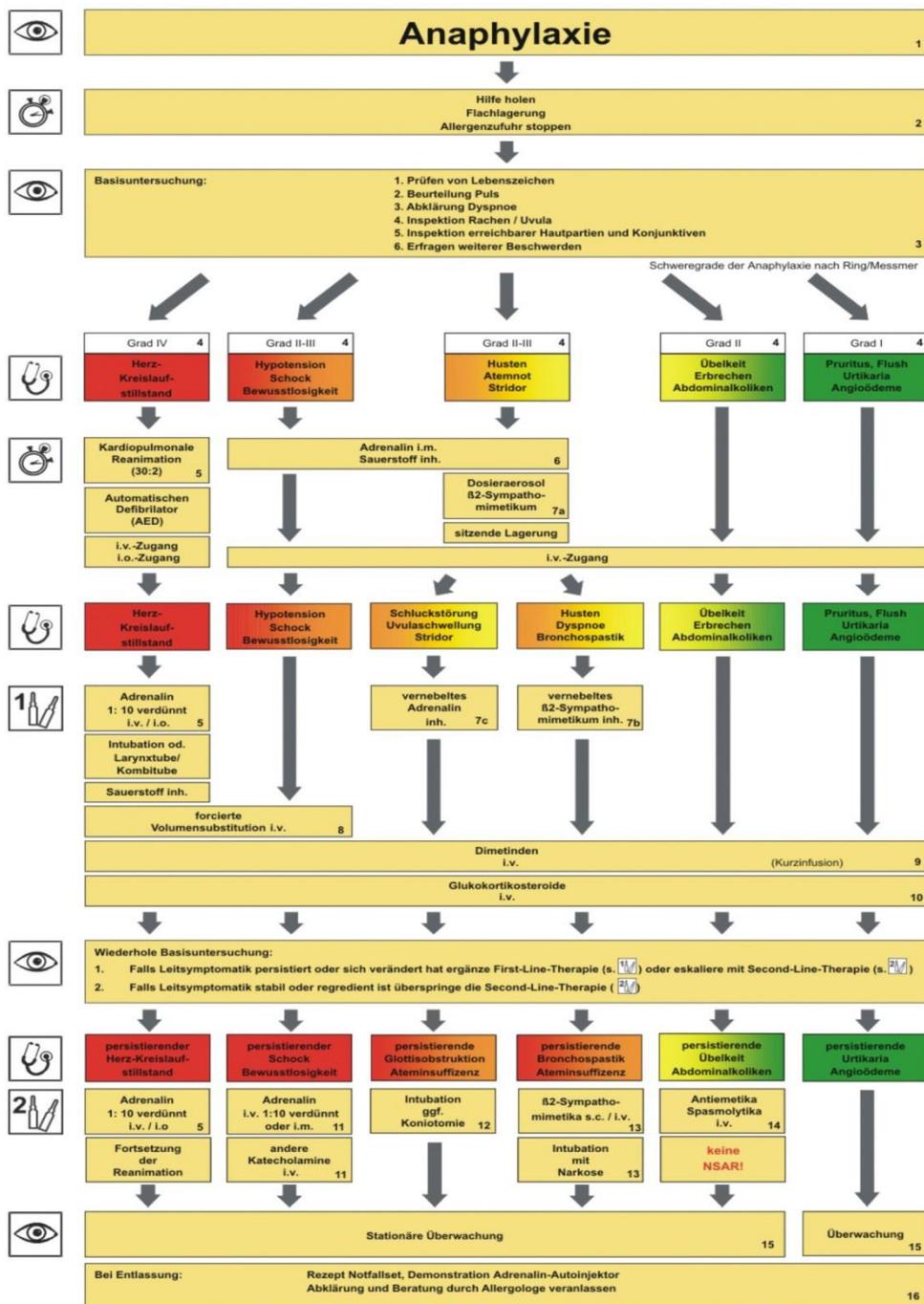


Abbildung 3: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei Anaphylaxie (ANA) [74]

Erste Priorität hat die sofortige Entfernung der Zufuhr des mutmaßlichen Auslösers.

Zu den Basistherapiemaßnahmen bei Anaphylaxie zählen geeignete Lagerung (z.B. Hinlegen und Beine hoch) [69], das Anlegen eines venösen Zugangs und die Applikation von Volumen (kristalloide Lösungen, z. B. Ringer-Lösung der physiologische Kochsalzlösung) .

Plasmaexpander werden zur Stabilisierung des Kreislaufs und zur Therapie der Hypovolämie bei kardiovaskulären Symptomen in letzter Zeit seltener benutzt [8, 9, 24].

Rachen und Kehlkopf sollten möglichst frühzeitig eingesehen werden, um ein lebensbedrohliches Ödem an Larynx oder Zungengrund rechtzeitig zu erkennen. Bei manifesten kardiovaskulären oder pulmonalen Reaktionen empfiehlt sich die Beatmung mit 100 % Sauerstoff. In der spezifischen medikamentösen Therapie der Anaphylaxie haben sich Adrenalin, Glukokortikoide und Antihistaminika bewährt.

Beim Vollbild des Schocks stellt die Gabe von Adrenalin (initial 0,01 mg/kg Körpergewicht bei Kindern und 0,3 mg bis 0,5 mg bei Erwachsenen) intramuskulär die wichtigste anti-anaphylaktische Medikation dar [13].

In der Literatur besteht weitgehende Übereinstimmung, dass Adrenalin wirksam ist [35, 43, 46, 69]. Bei Reaktionen des Schweregrades I wird die Gabe eines intravenösen Antihistaminikums empfohlen (z. B. Dimetinden = Fenistil<sup>®</sup> oder Clemastin = Tavegil<sup>®</sup>).

Antihistaminika werden in Deutschland im Gegensatz zu Empfehlungen aus den USA bei leichten anaphylaktischen Reaktionen ohne gleichzeitige Gabe von Adrenalin eingesetzt [74].

Bei der Therapie mit Antihistaminika gilt es die sedierenden Nebenwirkungen zu beachten [2]

Die systemische Gabe von Glukokortikosteroiden (250 mg – 1 g Prednisolon intravenös) wird aufgrund ihres möglicherweise membranstabilisierenden Effektes ab Schweregrad II empfohlen. Glukokortikoide zeigen erst nach mehreren Stunden ihre Wirkung. Sie dienen demnach nicht zur Verbesserung der Akutsymptomatik, verhindern aber ein erneutes Auftreten der Allergie nach einigen Stunden (biphasische Allergie) [78].

Zur Selbstmedikation bei Patienten mit bekannter Anaphylaxie eignen sich Autoinjektoren (Handelspräparate „Fastject<sup>®</sup>“ oder „Jext<sup>®</sup>“), die Bestandteil des vom Arzt verschriebenen Anaphylaxie-Notfallsets sind [9].

Der Adrenalin-Autoinjektor stellt das wichtigste anti-anaphylaktische Medikament zur pharmakologischen Eigenbehandlung bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen dar. Der mit Adrenalin gefüllte Injektionsstift wird intramuskulär an der Außenseite des Oberschenkels appliziert [78].

Stehen bronchiale Symptome im Vordergrund (Bronchospasmus), sollten beta(2)-Agonisten oder Adrenalin inhalativ eingesetzt werden [78].

Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion sollte eine stationäre Überwachung meist über Nacht stattfinden [16]. Eine medikamentöse validierte Prophylaxe gibt es bisher nicht. Die grundlegende Maßnahme der langfristigen Therapie ist die strikte Allergenkenz und

Meidung des Anaphylaxieauslösers [100]. Eine allergologische Abklärung der Anaphylaxie in der Klinik, das Ausstellen eines Notfallsets und ggf. die Ausstellung eines Allergieausweises sind unumgänglich. Eine allergische Diätberatung sollte standardmäßig bei Nahrungsmittelallergie erfolgen [12].

## **1.2. Nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis - FDEIA)**

Nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxien (food-dependent exercise-induced anaphylaxis; FDEIA) sind IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktionen gegenüber Nahrungsmitteln, die bei Sensibilisierten dann auftreten, wenn der Nahrungsaufnahme körperliche Anstrengung folgt [36, 39, 86]. Diese Anaphylaxie ist das am besten untersuchte Beispiel einer Summationsanaphylaxie.

### **1.2.1. Weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie (WDEIA)**

Die häufigste Variante der FDEIA ist eine weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis; WDEIA), die eine Sonderform der Nahrungsmittelallergie gegenüber Weizen darstellt. Als Hauptallergen bei WDEIA wurde in klinischen Studien Omega-5-Gliadin identifiziert [65], das etwa 6-20 % des Gesamt-Gliadins ausmacht [30].

Bei Patienten mit WDEIA kann es aber auch ohne körperliche Anstrengung nach Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Alkohol in Verbindung mit Weizenmehlprodukten zu anaphylaktischen Reaktionen kommen [49].

Warum diese Cofaktoren die Reaktionsauslösung begünstigen, ist bisher weitgehend ungeklärt.

In der veröffentlichten Literatur finden sich bisher nur wenige Erklärungsansätze.

Eine erhöhte Permeabilität des Darms für die Allergene könnte eine Ursache für die notwendigen Begleitfaktoren (Summationsanaphylaxie) darstellen [3].

Aspirin [27] und Alkohol [26] sollen die Magen-Darmpermeabilität erhöhen. Nach diesem Konzept führt eine erhöhte Magen-Darmpermeabilität zu einer erhöhten Resorption von Allergenen, welche im Körper eine allergische Reaktion begünstigen. Diese kann dann selbst wiederum zu einer Zunahme der Permeabilität führen. Dadurch werden Substanzen über die Magen-Darmbarriere aufgenommen, welche bei einer intakten Schleimhaut sonst mit dem Stuhl auf natürlichem Wege ausgeschieden würden [3].

Aspirin könnte aufgrund seiner direkten Wirkung auf die Histaminfreisetzung reaktionsbegünstigend wirken [96].

Das nichtsteroidale Antirheumatikum Aspirin inhibiert das Enzym Cyclooxygenase (COX), das für die Synthese von Prostaglandinen aus Arachidonsäure verantwortlich ist. Durch Blockierung dieses Stoffwechselweges wird weniger Prostaglandin E2 gebildet. Dieses Prostaglandin ist normalerweise dafür verantwortlich, die Freisetzung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren aus aktivierten Immunzellen zu unterdrücken. Je stärker COX demnach durch ASS gehemmt wird, desto weniger Prostaglandin E2 wird gebildet, und desto höher die Histaminfreisetzung [96].

Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass es durch körperliche Anstrengung zu einem Absinken des Blut-PH-Wertes und einem Anstieg der Plasma-Osmolarität kommt. Die Erhöhung der Plasma-Osmolarität erleichtert wiederum die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus basophilen Granulozyten und Mastzellen [4].

### 1.2.2. Auslöser und Allergene

Seitdem das Krankheitsbild der nahrungsmittelabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie erstmals beschrieben wurde, sind eine Vielzahl von Nahrungsmittel berichtet worden, die als Allergene in Betracht kommen (z.B. Meeresfrüchte, Samen, Nüsse, Kuhmilch, Obst und Gemüse etc.) [5].

Speziell bei Patienten mit WDEIA wirkt der in vielen Getreidesorten enthaltene Weizenkleber (Gluten) als Allergieauslöser [65]. Das Gesamtprotein von verschiedenen Mehlen verschiedener Getreidearten unterscheidet sich in der Aminosäurezusammensetzung.

Die Proteine des Weizens können nach T.B. Osborne in Abhängigkeit von der Löslichkeit in 4 Fraktionen eingeteilt werden, die wasserlöslichen Albumine und Globuline, die mit Ethanol zu extrahierenden Prolamine und die im Alkalischen löslichen Gluteline. Je nach Getreideart werden diese Osborne-Fraktionen in der Literatur häufig mit eigenem Namen versehen [6].

Die alkohollöslichen Fraktionen (Prolaminfraktion) heißen beispielsweise im Weizen Gliadin, im Roggen Secalin und in der Gerste Hordein. Die einzelnen Getreidearten enthalten unterschiedliche Mengen an Osborne-Fraktionen.

Prolamine und Gluteline stellen im Weizen mit rund 80 % die mengenmäßig größte Proteinfraktion dar.

Tabelle 5: Bezeichnungen für Osborne Fraktionen [6]

Fraktion	Weizen	Roggen	Hafer	Gerste	Mais	Reis	Hirse
Albumin	Leukosin						
Globulin	Edestin						
Prolamin	Gliadin	Secalin	Avenalin	Hordein	Zein	Oryzin	Kafrin
Glutelin	Glutenin	Secalinin	Avenin	Hordenin	Zeanin	Oryzenin	

Tabelle 6: Proteinverteilung (%) auf die Osborne Fraktionen [6]

Fraktionen	Weizen	Roggen	Gerste	Hafer	Reis	Hirse	Mais
Albumine	14,7	44,4	12,1	20,2	10,8	18,2	4,0
Globuline	7,0	10,2	8,4	11,9	9,7	6,1	2,8
Prolamine	32,6	20,9	25,0	14,0	2,2	33,9	47,9
Gluteline	45,7	24,5	54,5	53,9	77,3	41,8	45,3

Aufgrund homologer Allergenstrukturen reagieren viele Patienten auf unterschiedliche Getreidesorten, da es oftmals zum Auftreten von Kreuzreaktionen kommt.

Eine Studie zeigte, dass sich die spezifischen IgE-Antikörper gegen Gliadin, gewonnen aus Patientenserum von WDEIA-Patienten, im Immunoblot auch gegen ähnliche Epitope von Secalin und Hordein richteten [91].

Gluten, auch Kleberweiß genannt, ist eine Sammelbezeichnung für den wasserunlöslichen Proteinkomplex, der im Mehlkörper bestimmter Getreidesamen (im engeren Sinne von Weizen) die Stärkekörner umgibt. Es besteht aus zwei Hauptfraktionen, den Gliadinen (löslich in Ethanol) und den Gluteninen (löslich in verdünnten Säuren oder Basen) [25].

Die Gliadine werden nochmals nach ihrem Molekulargewicht in verschiedene Polypeptidfraktionen unterteilt und mit griechischen Buchstaben (Alpha-, Beta-, Gamma-, und Omega-Gliadin) unterschieden [103].

Analysen haben gezeigt, dass etwa 80% aller WDEIA-Patienten IgE-Antikörper gegen Omega-5-Gliadin zeigen, die restlichen 20 % gegen hochmolekulares Glutenin (HMW-Glutenin) [59]. Die Weizeneiweiße enthalten zu etwa 80% die wasserunlöslichen, quellfähigen Eiweißstoffe Gliadin und Glutenin, die zusammen das Klebereiweiß bilden und für die viskoelastischen Eigenschaften des Weizenteiges (Elastizität, Knetbarkeit, Dehnbarkeit, Fließfähigkeit) verantwortlich sind [25]. Aufgrund der optimalen backtechnischen Eigenschaften ist der Einsatz von Gluten in der Lebensmittelindustrie weit verbreitet [85].

Glutenhaltige Backwaren und Lebensmittel sind beispielsweise Brot, Baguette, Gnocchi, paniertes Fleisch, Pizza, Nudeln, Knödel, Kuchen, Torten, Blätterteigteilchen, Hefestückchen, Kekse, Müsliriegel, Eiswaffeln, Salzstangen, Knabbergebäck, Bier.

Die tägliche durchschnittliche Aufnahme von Gluten wird auf ungefähr vier bis zehn Gramm geschätzt, was ungefähr dem Gehalt von 120 g bzw. 4 Scheiben Brot entspricht [79]. Die tatsächliche Aufnahme ist aber stark abhängig von den individuellen Essensgewohnheiten.

### 1.3. Fragestellung

In der Allergieabteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München stellten sich in den letzten Jahren gehäuft Patienten mit Verdacht auf nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie vor.

Mithilfe der in der Klinik bisher üblichen Allergiediagnostik, gelang es jedoch häufig nicht, die verdächtigen Auslöser zu identifizieren und diese durch anschließende orale Provokationstestungen zu bestätigen.

Während die durchgeführten Hauttestungen und Blutuntersuchungen, insbesondere die Messung der spezifischen IgE-Immunglobuline, bei den Patienten mit Verdacht auf FDEIA, oftmals den Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung gegenüber der Allergene andeuteten, fielen die oralen Provokationstestungen meist negativ aus. Deshalb konnte die Diagnose FDEIA nicht immer sicher gestellt werden.

Daraus ergab sich die Notwendigkeit zur Entwicklung eines neuen Diagnoseschemas, um bei Patienten mit Summationsanaphylaxie, wie der weizenabhängigen Anstrengungsanaphylaxie (WDEIA) den Nachweis für diese Form der Anaphylaxie zu erbringen, sowie die dahinterstehenden Mechanismen zu ergründen.

Es wurde ein spezieller Allergiefragenbogen entwickelt, um möglichst genaue anamnestische Angaben der Patienten zum Krankheitsbild und Krankheitsverlauf zu erhalten.

In einer Pilotstudie wurde versucht standardisierte orale Provokationstestungen zu etablieren, mit dem Ziel der Auslösung einer objektiven Reaktion durch die Gabe von standardisierten Allergenmenge in ansteigenden Dosen. Dabei sollten die verdächtigen Auslöser identifiziert und die Bedeutung der zur Reaktionsauslösung benötigten Allergenmengen und Cofaktoren ermittelt werden. Die allergologische Diagnostik wurde mit Hauttestungen, Blutuntersuchungen sowie einer experimentellen Untersuchungen zur Darmpermeabilität vervollständigt.

Zusammenfassend wurden folgende grundlegende Fragestellungen bearbeitet:

1. Kann ein standardisiertes Provokationsschema die Diagnose nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie eindeutig sichern?
2. Welche Bedeutung haben Allergenmenge und Kofaktoren bei der Reaktionsauslösung?
3. Welche Mechanismen liegen der allergischen Reaktion dabei zugrunde?

## 2. METHODEN

### 2.1. Patientenkollektiv

An der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein wurden von 01. Januar 2006 - 31. Januar 2013 34 Patienten (17 männlich, 17 weiblich, Alter 23 - 76 Jahre, Mittelwert 49 Jahre) mit WDEIA diagnostiziert und rekrutiert. Die Identifikation der Patienten mit weizenabhängiger Anstrengungsanaphylaxie geschah durch die für die Diagnostik der Lebensmittelallergie empfohlenen Methoden:

eine allergologische Befragung, einen detaillierten Fragebogen und die Durchführung der üblichen angewandten diagnostischen Methoden: Prick-Tests, Bestimmung der spezifischen IgE- Antikörper im Serum sowie orale Provokationstestungen [17].

Bei 11 Patienten war bereits vor Studienbeginn eine orale Provokationstestung mit Weizenmehl in Form von Weizenbrei oder Weizenbrötchen durchgeführt worden, um unter stationären Bedingungen eine Reprovokation der berichteten Beschwerden zu erzielen.

Dabei kam es nur in einer einzigen Provokation zu der für die nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie typischen Quaddelbildung [47].

3 Provokationstestungen endeten in einer fraglich positiven, subjektiven Reaktion mit Juckreiz, pelzigem Gefühl und einer Rötung der Oberarme. Bei den restlichen 7 Provokationstestungen konnte keine positive Reaktion ausgelöst werden.

Aus diesem Gesamtpatientenkollektiv wurden 16 Patienten (Alter 23-76 Jahre, Mittelwert 50 Jahre, 8 weiblich, 8 männlich) prospektiv mit einem neuen Provokationsschema getestet, mit dem Ziel, die Diagnose der Anaphylaxie eindeutig zu sichern.

Vier Patienten davon stammten aus dem bisherigen WDEIA-Patientenpool der Allergieabteilung, die in der Vergangenheit ohne Erfolg getestet wurden und Ihre erneute Teilnahme zur Reprovokation innerhalb der Studie zugesagt hatten.

Bei den restlichen Patienten handelte es sich um elf neu vorgestellte Patienten aus der Poliklinik und einem Patient mit bereits früherem positiven Provokationstest [47]

(Abbildung 4).

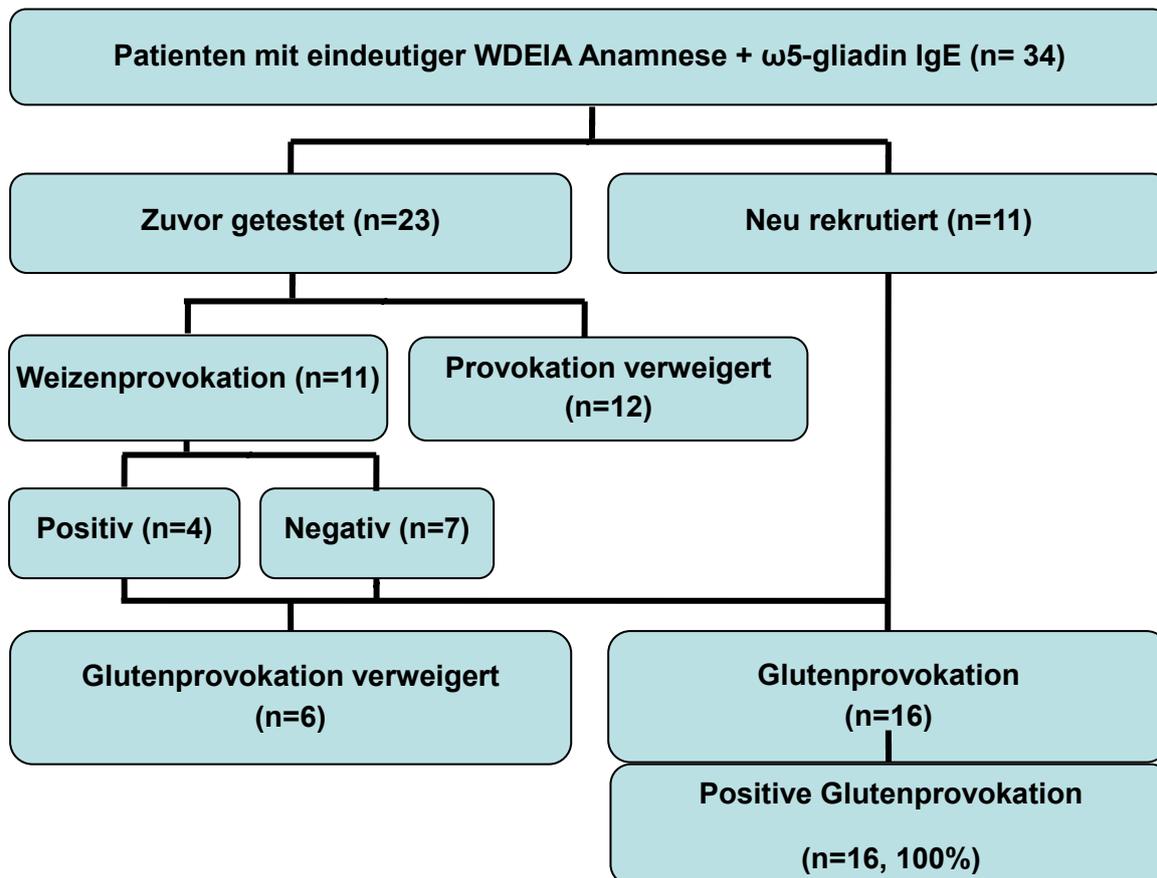


Abbildung 4: Patientenrekrutierung und Ergebnisse der Provokationstestungen

Vor Durchführung der klinischen Studie wurde ein Antrag an die Ethik-Kommission der Ärztekammer gestellt. Nach zufriedenstellender Klärung der berechtigten Forschungsinteressen, aber auch die der Patienten im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Teilnahme an einer klinischen Prüfung, wurde ein positives Votum für die Durchführung von allergologischen Testungen und nicht-invasiven Untersuchungen erteilt.

### 2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Um als Patienten an dieser Studie teilzunehmen, mussten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein.

#### Einschlusskriterien

1. Patienten in jedem Alter mit ärztlich dokumentierter Anaphylaxie nach Verzehr von Weizenprodukten in Kombination mit körperlicher Bewegung innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme und  $\omega$ 5-Gliadin-spezifischen IgE ( $\geq 0,35$  KU / l, Thermo Fisher, Uppsala, Schweden), aber ohne chronische spontane Urtikaria.
2. Einverständnis zur Studienteilnahme.

## **Ausschlusskriterien**

1. Patientinnen in der Schwangerschaft oder Stillzeit.
2. Schwere Erkrankungen (gastrointestinale, neurologische, kardiovaskuläre, rheumatische Erkrankungen, maligne Erkrankungen, etc.), die ein wesentlich erhöhtes Risiko für die Provokationstestung darstellen.
3. Systemische Einnahme von Kortikosteroiden (Kortison) und/oder Antihistaminika (Juckreiz hemmende Medikamente) drei Tage vor Beginn der Provokationstestungen.
4. Einnahme von Betablockern, ACE-Hemmern, Laxantien, Anti-Durchfall-Medikamente, Schilddrüsenhormon-Präparate, Antibiotika, Immunsuppressiva, schmerzstillenden Medikamente (Aspirin, NSAIDs etc.).
5. Patienten mit bekannten Nierenfunktionsstörungen. Bei diesen Patienten kann es zu einer veränderten Ausscheidung der oral zugeführten Testsubstanz kommen.

Die Patienten wurden angewiesen am Versuchstag nicht zu frühstücken. Alle Versuchsteilnehmer erhielten eine schriftliche Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Unterschrift.

## **2.2. Probandenkollektiv**

Bei 38 aufeinanderfolgenden erwachsenen Patienten der Allergie-Abteilung (13 männlich, 25 weiblich, Alter 18-86 Jahre, Mittelwert 46 Jahre) wurden ein Allergie-Screening zum Ausschluss einer Weizenallergie durchgeführt. Dabei wurden Haut-Prick-Testungen mit Gluten durchgeführt und die spezifischen  $\omega$ 5-Gliadin IgE Werte bestimmt.

Da es in der Literatur bisher nur wenige Daten [20, 40-42, 81] vorliegen, die eine Abschätzung dafür liefern, wie sich die Darmpermeabilität unter sportlicher Belastung verhält, wurden im Rahmen der Studie nochmals Screening-Kontrollen/Grundlagenuntersuchungen durchgeführt.

In acht gesunden Kontrollen (3 männlich, 5 weiblich, Alter von 26-74 Jahre, Mittelwert 45 Jahre) wurde die Magen-Darm-Durchlässigkeit vor und nach körperlicher Betätigung (60 Minuten Joggen), vor und nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und / oder vor und nach der Einnahme von Gluten bestimmt. Diese Personen wurden durch gezieltes Ansprechen von Freunden, Familie und Bekannten rekrutiert.

In der Pilotstudie nahmen außerdem 2 weibliche Kontrollprobanden teil, die in ihrer Anamnese über wiederkehrende nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxien berichteten. Bei diesen Probanden konnte anamnestisch jedoch nicht eruiert werden, welche Lebensmittelallergene ursächlich dafür waren. Es wurden spezifische IgE-Antikörper auf

Omega-5-Gliadin bestimmt, die jedoch bei beiden negativ waren. Auch die anschließend durchgeführten oralen Provokationstestungen mit ansteigenden Gluten Dosen führten zu keiner Reaktion.

### **2.3. Anamnese**

Die Charakterisierung der Patienten erfolgte anhand anamnestischer Angaben. Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen mit 21 Fragen entwickelt und hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Summationsanaphylaxie, der individuellen Krankheitsverläufe und der verschiedenen Symptompalette analysiert. Der Fragebogen bestand zum größten Teil aus Multiple Choice Fragen, enthielt aber auch einige offene Fragen und bot den Patienten die Möglichkeit eigene Bemerkungen anzuführen (Appendix II)

Insbesondere wurden die Anzahl der bisherigen Anaphylaxien, die Zeitspanne zwischen Allergenkontakt und Reaktionsbeginn und eventuell vorhandene Triggerfaktoren erfasst.

Die Patienten wurden zudem zu Begleiterkrankungen, genetischer Veranlagung und bereits durchgeführter Therapie befragt.

Alle Patienten der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität, bei denen in den Jahren 2006 bis 2013 eine nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie diagnostiziert wurde, wurden von uns angeschrieben und gebeten diesen Fragebogen auszufüllen.

## **2.4. Klinische Untersuchungen**

### **2.4.1. Prick-Testung**

Bei den Studienteilnehmern wurde eine Prick-Testung mit den Getreidearten Weizen (Allergopharma, Reinbeck, Germany), Roggen, Gerste, Dinkel sowie mit Gluten (Jean Pütz Produkte GmbH, Gelsenkirchen) durchgeführt.

Alle Getreidesorten wurden als unveränderte Lebensmittel zur Überprüfung der Allergieneigung eingesetzt. Die native Testsubstanz wurde dabei jeweils auf den Unterarm des Patienten gestreut, mit physiologischer Kochsalzlösung eine Paste angerührt und mit einer Prick-Lanzette eingestochen.

Zwei der Testallergene waren in eine wässrige Lösung eingearbeitet (Weizenmehl, Roggenmehl) und stammten von den Firmen ALK Scherax und Bencard.

Die Prick-Testungen wurden gemäß den Richtlinien der European Academy of Allergology and Clinical Immunology durchgeführt. Histamindihydrochlorid (10 mg / ml, ALK, Kopenhagen, Dänemark) und physiologische Kochsalzlösung wurden als positive und negative Kontrollen verwendet.

Nach der Applikation der Testsubstanzen wurde 20 Minuten auf die Entstehung einer Quaddel und Rötung am Testort (Unterarm) gewartet.

Als positive Reaktion wurden Quaddel mit Durchmesser von 3 mm eingestuft [22, 23].

Besonderes Interesse galt dem Nachweis einer allergen-spezifischen Sensibilisierung [66], sowie dem Auftreten einer potentiell gesteigerten Hautreaktion durch vermutete Summationsfaktoren [1]. Um die Hautreaktion mit und ohne ASS zu vergleichen, wurde 1000 mg ASS 30 Minuten vor einer zusätzlichen Prick-Testung gegeben.

### **2.4.2. Orale Provokationstestungen**

Die Patienten wurden mehreren oralen Provokationstestungen mit ansteigenden Allergendosen unterzogen, wobei diese in der Testreihe auch mit unterschiedlichen Kofaktoren (Alkohol, ASS und körperliche Anstrengung) kombiniert wurden. Im Gegensatz zu doppelblinden-placebo kontrollierten Provokationstestungen wusste jeder Patient über das Provokationsschema Bescheid (offene Nahrungsmittelprovokation).

Die Provokationstestungen wurden unter vollstationären Bedingungen bei liegendem intravenösem Zugang vorgenommen. Die Patienten befanden sich unter ärztlicher Aufsicht und es bestand dabei Notfallbereitschaft. Eine Notfalltherapie wurde nach Auftreten objektiver Reaktionen bei acht Patienten eingeleitet.

### **2.4.3. Testmaterial**

In den oralen Provokationstestungen wurde natives Gluten Pulver der Jean Pütz Produkte GmbH, Gelsenkirchen verwendet. Dieses wird mithilfe eines Salzpuffers aus Weizenmehl gewonnen. Der  $\omega$ 5-Gliadin Anteil im verwendeten Glutenmehl wurde durch Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie bestimmt und lag bei 35  $\mu$ g  $\omega$ 5-gliadin/mg Glutenmehl.

Am Tag der Provokationstestungen wurden „Glutenbrötchen“ frisch zubereitet.

Dazu wurden 10 Gramm Pulver auf einer Präzisionswaage abgewogen und dem Pulver dann ein klein wenig Wasser zugetropft. Der neu entstandene Brei wurde in einem kleinen Gefäß mithilfe eines Löffels so lange gemischt, bis eine homogene Masse entstanden war. Die so geformte „Gluten-Kugel“ wurde auf einer Aluminium Folie im Backofen bei 200°C für 15-20 Minuten lang erhitzt. Während des Backvorgangs nahm das "Gluten-Brötchen" deutlich an Volumen zu, welches es nach dem Abkühlen schnell wieder verlor. Das fertig gebackene Brötchen wurde dem nüchternen Patienten zeitgleich mit der Zuckerlösung des Gastrointestinalen Permeabilitätstests verabreicht.

### **2.4.4. Geplantes standardisiertes Provokationsschema**

Zur Bestimmung der klinischen Reaktionsschwellen wurde ein neues Provokationsschema entwickelt (Abbildung 5). Die oralen Provokationen wurden mit den angeschuldigten Allergenen und Kofaktoren in mehreren „Testblöcken“ durchgeführt (Tag 1-6). Die Idee bestand darin, die Allergenmenge stufenweise so lange zu erhöhen bzw. diese mit den unterschiedlichen Cofaktoren Alkohol, ASS und Sport zu kombinieren, bis der Patient in der Provokation eine Reaktion zeigte. Als positive Reaktion wurde das Auftreten von Quaddeln bewertet.

Falls es in einem frühen Testblock bereits zu einer positiven Reaktion kam, wurde die Provokation am nächsten Tag nur auf Wunsch des Patienten fortgesetzt.

Sieben Tage vor der Provokation mussten die Patienten ihre anti-allergischen Medikamente absetzen und zum Testzeitpunkt für mindestens 12 Stunden nüchtern sein. Um die Verträglichkeit der einzelnen Substanzen zu testen, wurde zunächst jede Substanz für sich alleine getestet (ASS + Alkohol aus Zeitgründen zusammen). Im Anschluss daran wurden die Substanzen miteinander kombiniert. Den Patienten wurde eine ansteigende Dosis bestehend aus 10-80 g reinem Glutenmehl oder in Kombination mit 500-1000mg ASS plus 10-30ml Ethanol 95% (Braun, Melsungen, Deutschland) verabreicht. Die Kofaktoren ASS und Ethanol wurden dabei 30 Minuten vor der Gluten-Einnahme gegeben.

Um den Einfluss der körperlichen Belastung auf die Reaktion zu ermitteln, fand in einem zweiten Testblock die orale Provokation auch unter körperlicher Belastung statt (entweder

Fahrrad-Ergometer oder Laufband). Bei drei Patienten (2,4,5) fand diese sportliche Belastung unter standardisierten Bedingungen im Zentrum für Prävention und Sportmedizin statt.

Dazu wurde in einem separaten durchgeführten Belastungstest zunächst die individuelle anaerobe Schwelle des Patienten auf dem Laufband bestimmt. Dabei wurde ausgehend von einer niedrig gewählten ersten Belastungsstufe in aller Regel alle 5 Minuten die Belastungsintensität auf dem Laufband-/Fahrradergometer erhöht. Als zentrale Größe des anaeroben Energiestoffwechsels wurde auf jeder Belastungsstufe Laktat aus dem Kapillarblut (Entnahme von 10 µl Blut aus dem Ohrläppchen) der Patienten gemessen. Gleichzeitig wurde die Herzfrequenz aus dem Oberflächen-EKG ermittelt und anschließend untersucherunabhängig eine Laktat-Leistungs-Kurve erstellt. Der Belastungstest wurde bis zur Ausbelastung der untersuchten Person fortgeführt, sodass die individuelle anaerobe Schwelle (IAS) oder auch Dauerleistungsgrenze bestimmt werden konnte. Die IAS reflektiert die höchstmögliche Belastungsintensität bei der es bei Fortsetzung der Belastung noch nicht zu einem weiteren Laktatanstieg kommt.

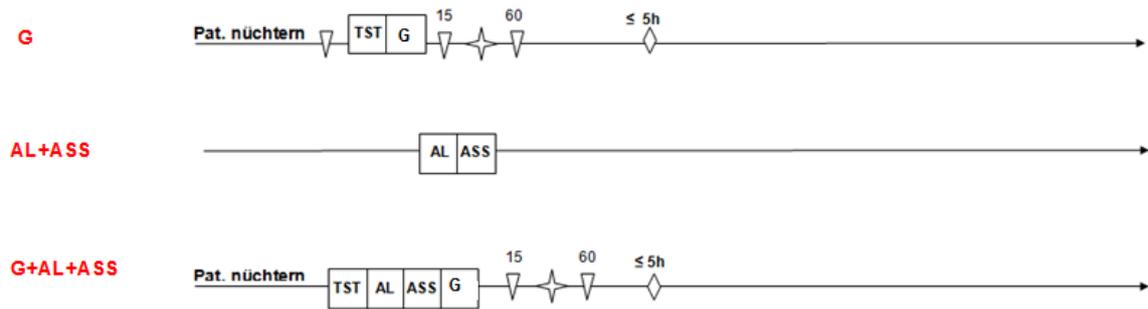
Die eigentliche Provokation konnte dann unter standardisierten Pulswerten durchgeführt werden. 30-60 Minuten nach Gluteneinnahme mussten sich die Patienten einer 45-minütigen aeroben Belastung bei 80 % und im Anschluss daran einer kurzen intensiven anaeroben Belastung bei 115 % der individuellen anaeroben Schwelle unterziehen.

Im letzten Testblock wurden sowohl Gluten, ASS, Alkohol als auch Sport miteinander kombiniert. Die Provokationen wurden nur so lange fortgesetzt, bis die individuelle symptomauslösende Dosis erreicht wurde. Drei Patienten mit positiven Reaktionen wollten erneut mit anderen Kofaktoren (n = 1) oder erhöhten Dosen von Gluten (n = 2) getestet werden, um mehr über ihre individuellen Schwellenwerte zu erfahren.

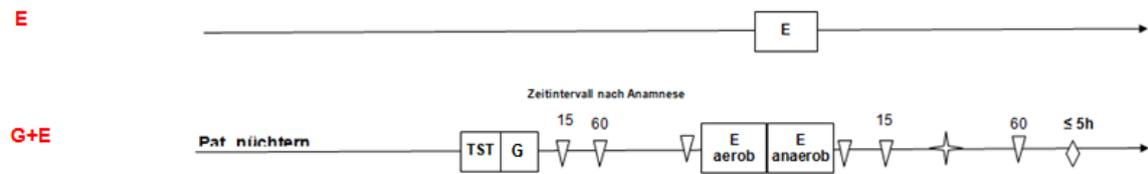
Um allgemeine Marker von Allergie und Entzündung zu erfassen, wurden während der Provokationen die Vitalparameter aufgezeichnet und zu verschiedenen Provokationszeitpunkten Blutproben genommen.

Die Nachobservation am Testtag betrug mindestens zwei Stunden nach der letzten Provokationsdosis, bei symptomatischen Patienten erfolgt eine Hospitalisierung. Die stationäre Beobachtung des Patienten erfolgte bis zum vollständigen Abklingen der Symptome, erst dann wurden diese mit einem Notfallset und entsprechender Information nach Hause entlassen.

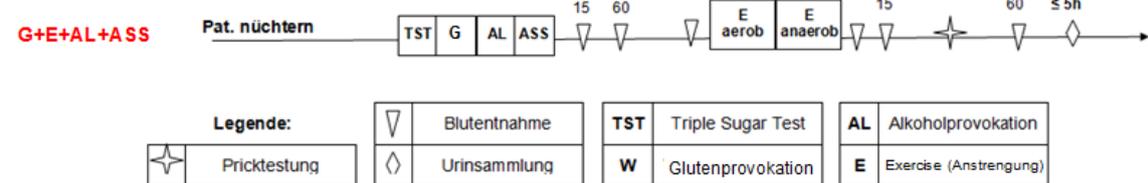
### 1. Abschnitt



### 2. Abschnitt



### 3. Abschnitt



Legende:	
	Blutentnahme
	Pricktestung
	Urinsammlung
<b>TST</b>	Triple Sugar Test
<b>W</b>	Glutenprovokation
<b>AL</b>	Alkoholprovokation
<b>E</b>	Exercise (Anstrengung)

Abbildung 5: Geplantes standardisiertes Provokationsschema

Nach dem Fasten über Nacht wurde vor der Provokationstestung mit Gluten (G) der Dreifachzucker -Test (TST) durchgeführt und der Urin für 5 Stunden gesammelt. Haut-Prick-Tests (SPT) wurden durchgeführt, um Reaktionen mit und ohne Prämedikation mit Acetylsalicylsäure und Alkohol (ASS / AL) zu vergleichen. Submaximale Trainingsintensität (E) wurde zunächst bestimmt und dann in weiteren Tests angewandt.

#### 2.4.5. Individuelle Anpassung des Provokationsschemas

Im Studienverlauf stellte sich heraus, dass das geplante standardisierte Provokationsschema aufgrund der deutlich ausgeprägten individuellen Reaktionsvariabilität, für jeden Patienten leicht angepasst werden musste. Die Variabilität ergab sich vor allem durch die individuelle Reaktionsschwelle, dem Schweregrad der Reaktion, dem anamnestischen Zeitintervall zwischen der Nahrungsmittelaufnahme und dem Beginn der Reaktion, sowie durch die interindividuelle unterschiedliche Relevanz der mit dem Allergen kombinierten Kofaktoren.

Das mittels Anamnese ermittelte individuelle Reaktionszeitfenster zwischen Nahrungsaufnahme und Reaktionsausbruch wurde bei der Provokation mit Weizengluten und

der anschließenden sportlichen Belastung individuell berücksichtigt. Die systematische Anamnese zeigte, dass dieses Reaktionszeitfenster zwischen Glutenaufnahme und Reaktion bei sportlicher Betätigung von Patient zu Patient zwischen 1-3 Stunden variieren kann.

## 2.5. Experimentelle Untersuchungen

### 2.5.1. In vitro-Testungen

#### 2.5.1.2 Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen Omega-5-Gliadin

Bei fast allen Patienten wurden im Allergielabor der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein allergenspezifische IgE-Antikörper gegen Omega-5-Gliadin, Weizen und Gluten bestimmt und anhand sogenannter „CAP-Klassen“ angegeben. Dabei handelt es sich um ein halbquantitatives Auswertungsverfahren zum Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung gegenüber einem Allergen.

Die Messung im Serum wurde unter Verwendung des ImmunoCAP / FEIA (Pharmacia, Uppsala, Schweden) durchgeführt, wobei  $\geq 0,35$  kU / l als positiv definiert wurden (Tabelle 6).

Tabelle 7: Interpretation der verschiedenen RAST-Klassen:

CAP-Klasse 0 = < 0.35 KU/l	negatives Ergebnis; kein zirkulierendes spezifisches IgE vorhanden;
CAP-Klasse 1 = 0.35 - 0.7 KU/l	schwach positives Ergebnis; geringe Mengen des spezifischen IgE vorhanden;
CAP-Klasse 2 = 0.7 - 3.5 KU/l	mäßig hohes Ergebnis; spezifisches IgE in mäßigem Ausmaß vorhanden;
CAP-Klasse 3 = 3.5 - 17.5 KU/l	hohes Ergebnis; größere Mengen des spezifischen IgE nachweisbar
CAP-Klasse 4 = > 17.5 KU/l	sehr hohes Ergebnis; zumeist Indikator für aktuelles, d.h. pathogenes Allergen

#### 2.5.1.2 Bestimmung des Histamin-Spiegels

Weiterhin wurde bei fast allen Patienten der Histaminspiegel mit Hilfe eines Enzymimmunoassay der Firma Immunotech SAS, Marseille, Frankreich bestimmt.

Histamin wird als ein Hauptmediator der Anaphylaxie angesehen und kann zur Beurteilung des klinischen Gesamtbildes anaphylaktoider Reaktionen beitragen.

In einer Studie mit 97 Patienten mit Anaphylaxie waren Plasma-Histaminkonzentrationen bei etwa 50% der Patienten erhöht und korrelierten signifikant zum Ausmaß der Urtikaria, Auftreten von Angioödem, Blutdruckabfall, Flush, initialem Giemen, Übelkeit oder abdominellen Beschwerden, und der Herzfrequenz [45].

Das EDTA-Blut wurde aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Histamin (nur wenige Minuten) unmittelbar nach Abnahme sofort zur Zentrifugation und Plasmagewinnung ins Labor gebracht, und dort eingefroren.

Bei dem Enzymimmunoassay handelt es sich um einen kompetitiven Assay, bei dem im ersten Schritt Histamin mittels einer chemischen Reaktion in azyliertes Histamin umgewandelt wird. Danach wird das azylierte Histamin zusammen mit einem Histamin-Alkalische Phosphatase-Konjugat in mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Kavitäten inkubiert. Nach der Inkubation werden die Kavitäten gewaschen, um umgebundene Bestandteile zu entfernen. Schließlich wird die enzymatische Aktivität durch die Zugabe eines chromogenen Substrats gemessen.

### **2.5.1.3 Bestimmung des Tryptase-Spiegels**

Die Messung der Gesamtryptase-Konzentration im Serum der Patienten erfolgte *in vitro* mit Hilfe des UniCAP-Systems der Firma Thermo Fisher, Freiburg. Ein Anstieg der Serum-Gesamtryptase im Vergleich zu Basalwerten ist ein Zeichen einer Mastzellaktivierung und kann ebenfalls zum differentialdiagnostischen Nachweis einer Anaphylaxie herangezogen werden.

Es wurden erhöhte Plasma-Gesamtryptase-Konzentrationen bei Reaktionen bei Nahrungsmittelunverträglichkeit gefunden und in 25% der Patienten mit Anaphylaxie unterschiedlicher Ursache nachgewiesen. Die Tryptasespiegel korrelierten dabei mit der Ausdehnung der Urtikaria [45].

### **2.5.1.4 Bestimmung der Gliadinkonzentrationen**

Die Bestimmung der Gliadinkonzentrationen während des Reaktionsverlaufs erfolgte in Kooperation mit Herrn PhD Hiroaki Matsuo, Department of Pathophysiology and Therapeutics, Division of Pharmacotherapeutics, Hiroshima University. Während den oralen Provokationstestungen wurden fortlaufend Blutentnahmen durchgeführt, um im Blutserum den Anstieg der Gliadinwerte im Reaktionsverlauf zu bestimmen. Diese Gliadin-Konzentrationen (pg/mL) wurden mit dem "Wheat Protein ELISA" Set des Morinaga Institute of Biological Science, Yokohama, Japan gemessen.

Es handelt sich dabei um einen Sandwich Enzyme Immunoassay, mit dem eine quantitative Bestimmung von Weizenproteinen möglich ist.

Die Serumproben (250 µl) wurden dazu zunächst mit 50 µl deionisiertem Wasser und 700 µl Ethanol (70 % der Gesamtkonzentration) gemischt. Durch Vortexen wurden die Gliadine anschließend extrahiert. Im nächsten Schritt wurde die Mischung 5 Minuten lang bei 20 °C mit 13.000 UpM zentrifugiert. Der überstehende Flüssigkeitsspiegel wurde in ein neues Röhrchen übertragen und zum Verdunsten gebracht. Der Rückstand wurde in 50 µl des im ELIZA Set enthaltenen Verdünnungspuffers aufgelöst. Natives Gliadin wurde als Standard verwendet, um abschließend die Gliadinkonzentration in jeder Probe zu berechnen. Die Nachweisgrenze betrug 25 pg/ml.

## **2.5.2. Gastrointestinaler Permeabilitätstest**

Um die Durchlässigkeit des Magen-Darm-Traktes vor und während einer anaphylaktischen Reaktion zu bestimmen, wurde ein Gastrointestinaler Permeabilitätstest in Kooperation mit dem Forschungslabor für Stoffwechsel der Medizinische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Charité durchgeführt [18].

Von besonderem Interesse in dieser Studie war es, inwieweit sich bei Patienten mit nahrungsmittelabhängiger anstrengungsinduzierter Anaphylaxie Veränderungen der gastroduodeno-intestinalen Permeabilität feststellen lassen und in welchem Ausmaß die Summationsfaktoren Alkohol, ASS und Sport dazu beitragen.

Als "Permeabilität" bezeichnet man das Ausmaß, in dem eine Substanz durch die Darmschleimhaut in den Körper eindringen kann. Die Durchlässigkeit der Darmmukosa wird durch spezielle Verschlusskontakte (Tight junctions) beeinflusst.

Je mehr Lagen von diesen "Dichtungsringen" zwischen den Zellen existieren, umso schwieriger ist es für Substanzen, durch die Zellzwischenräume in die Darmwand und damit in den Körper einzudringen. Je nach Substanz wandern Moleküle durch die Deckzellen (transzellulär) hindurch, während andere durch die „tight junctions“ an den Zellen vorbei aufgenommen werden (parazellulär) [99].

Ein Funktionsverlust dieser Zellverbindungen kann mit Hilfe eines gastrointestinalen Permeabilitätstests erfasst werden, der eine erhöhte parazelluläre Diffusion registriert.

### **2.5.2.1 Testmaterial und Testbedingungen**

Zur Bestimmung der Gastrointestinalen Permeabilität wurde in dieser Studie der Triple Sugar Test (TST) der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Campus Charité Mitte verwendet. Der Test misst die

Ausscheidung von oral verabreichten nicht-verstoffwechselten Zuckern. Als Markersubstanzen wurden dabei drei bewährte Zucker verwendet [7]: 20g Saccharose, 10g Lactulose und 5g Mannit, jeweils in 100ml Wasser aufgelöst.

Saccharose dient dabei als Marker für die gastroduodenale Permeabilität (GP), da sie überwiegend im Magen und Duodenum resorbiert wird [52]. Lactulose und Mannit werden überwiegend im Dünndarm resorbiert und sind deshalb bessere Marker für den unteren Gastrointestinaltrakt und die intestinale Permeabilität (PI) [7].

Da sich die als Testsubstanzen eingesetzten Zucker in der Art und dem Ort der Aufnahme in den Körper unterscheiden, kann aus dem Sammelurin von 5 Stunden die Resorptionsverhältnisse der Zucker bestimmt werden.

Für Lactulose und Mannit als Marker der intestinalen Permeabilität hat sich die Angabe eines Permeabilitätsindex (Lac%/Man%) bewährt. Verschiedene störende Einflussgrößen wie z.B. intestinale Resorptionsgeschwindigkeit, unterschiedliche Clearance oder inkomplette Urinausscheidung spielen dabei keine Rolle, da beide Zucker gleichermaßen beeinflusst werden [95]. Tabelle 8 zeigt die für die Ausscheidung der verschiedenen Zucker festgelegten Normwerte.

Tabelle 8: Normwerte der Permeabilitätsindices

%Lac/%Man	%Lac	%Man	%Sac
Norm<=0,0300	Norm:<=0,44%	Norm:<=27,80%	Norm:<=0,23%

Alle Patienten wurden 1 Woche vor Testbeginn kontaktiert und auf den Testtag vorbereitet.

Die Patienten mussten in Absprache mit Ihrem Hausarzt möglichst auf alle Medikamente verzichten. Medikamente, wie Diuretika, Abführmittel, Rheumamittel, Aspirin, Antibiotika waren verboten. Bei unverzichtbaren Medikamenten ließen die Patienten die abendliche Dosis vor dem Testmorgen aus und verschoben die Einnahme bis nach dem Test. Zudem bestand 48 Stunden vor Testbeginn Medikamenten und Alkoholkarenz. Die Patienten mussten zum Testzeitpunkt für mindestens 8 Stunden nüchtern sein. Die letzte Mahlzeit war spätestens am Vorabend des Tests erlaubt. Danach durfte nur noch Leitungswasser oder Mineralwasser getrunken werden.

### **2.5.2.2 Durchführung**

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde der Permeabilitätstest stationär in der Klinik durchgeführt. Am Testtag wurde jedem Patienten nochmals die Durchführung des Gastrointestinalen Permeabilitätstest erklärt, wobei auch auf den sehr süßen Geschmack der Permeabilitätslösung und eventuell auftretende Nebenwirkungen hingewiesen wurde. Die häufigsten Nebenwirkungen, wenn auch insgesamt selten, sind Diarrhoe oder Flatulenz.

Zusätzlich erhielten die Patienten ein Patientendatenblatt, in dem sie aktuelle Alkohol-, und Medikamenteneinnahme, Ernährungsgewohnheiten und allgemeine Auffälligkeiten bei der Durchführung des oralen Permeabilitätstest angeben konnten.

Die Patienten erhielten im Anschluss daran zwei Urinsammelgefäße, Gefäß A und Gefäß B. Vor dem Trinken der oralen Permeabilitätslösung wurde einmal in Gefäß A der Morgenurin gesammelt. Dieser Urin diente als Vergleichsurin, um eine endogene Mannitproduktion quantitativ erkennen zu können. Dann wurde die orale Permeabilitätslösung als Trinklösung verabreicht, welche innerhalb von 10 Minuten ausgetrunken werden musste. Der ab diesem Zeitpunkt anfallende Urin wurde sukzessive in Gefäß B gesammelt. Um den gesammelten Urin vor einer bakteriellen Kontamination zu schützen, wurde dem Urinsammelgefäß Natriumacid zugesetzt. Da es sich um einen Gefahrstoff handelt, wurde der Behälter mit einem Warnhinweis versehen. Während der Urinsammelzeit blieben die Patienten nüchtern. Nahrungsaufnahme, Zähneputzen oder Kaugummikauen waren untersagt. Zwei Stunden nach dem Trinken der oralen Permeabilitätslösung wurden ca. 1/4 Liter Wasser zur Förderung der Diurese getrunken. Nach fünf Stunden wurde mit Abgabe des letzten Urins die Testperiode beendet.

Im Allergielabor wurde aus beiden Behältern eine Probe von jeweils 10 ml entnommen und diese bei -20° C tief gefroren, um einen enzymatischen Abbau der Zucker zu vermeiden.

Patienten, die den Permeabilitätstest außerhalb der Klinik durchführten, füllten zu Hause jeweils 10 ml der Urinproben mit Hilfe der beigelegten Urinmonovetten ab. Diese konnten zusammen mit den erforderlichen Dokumentationsbögen mit einem speziellen Kühlbehälter direkt an das Gastroenterologische Labor der Charité Berlin gesendet werden.

### **2.5.2.3 Auswertung und Urinanalyse**

Die Analyse der gefrorenen Urinproben erfolgte in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Charité. Die gefrorenen Urinproben wurden mit Hilfe des HPLC System der Firma Dionex (Idstein, Deutschland) ausgewertet. Dabei handelt sich um ein chromatographisches Trennverfahren, bei dem der zu untersuchende Urin zusammen mit einem Laufmittel durch eine sogenannte stationäre Phase (Trennsäule) gepumpt wird. Je nach Stärke der

Wechselwirkungen mit der Trennsäule erscheinen die Zuckermoleküle zu verschiedenen Zeiten am Ende der Trennsäule, wo sie dann mit einem geeigneten Detektor nachgewiesen werden können. Mit Hilfe von Standardkurven können die Zuckerkonzentrationen der Harnproben berechnet und als prozentualen Anteil der oral aufgenommenen Zuckermenge angegeben werden. Die im Morgenurin gemessene endogene Mannitolproduktion wurde von den im Sammelurin gemessenen Zuckermengen subtrahiert.

## **2.6. Statistische Analyse**

Datenanalyse und Statistik wurden EDV-gestützt unter Anwendung des Programms „Microsoft Excel für Windows 7“ durchgeführt.

Für die Beschreibung des Patientengutes sowie der Häufigkeiten verschiedener Variablen wurden jeweils die absolute Anzahl der Patienten sowie die Prozentzahl, bezogen auf das jeweilige Kollektiv, angegeben.

Für quantitative Daten wurden bei der deskriptiven Statistik Mittelwert und Median ermittelt. Außerdem wurden Sensitivität und Spezifität berechnet.

Qualitative Größen wurden durch ihre Häufigkeitsverteilungen und Anzahlen angegeben.

Für die statistische Korrelation wurden für quantitative Analysen der Wilcoxon U-Test und für qualitative Analysen der Chi Quadrat-Test angewendet. Ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  wurde als signifikanter Unterschied betrachtet.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Klinische Charakterisierung

Die Anamnese und Auswertung des Fragebogens ergaben Aufschluss über die Anzahl, Schweregrad, Krankheitsdauer und Triggerfaktoren der weizenabhängigen Anstrengungsanaphylaxie bei Patienten (Tabelle 9). Die Patienten wurden gebeten, die individuelle Symptompalette zu beschreiben, das Zeitintervall zwischen der Allergenexposition und dem Auftreten der ersten Symptome anzugeben und Angaben zu deren Behandlung zu machen. 24 % der Patienten litten zusätzlich an Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (atopisches Ekzem, allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma bronchiale).

Tabelle 9: Klinische Charakterisierung der 34 Studienpatienten mit WDEIA

Geschlecht	17 männlich (50%), 17 weiblich (50%)
Alter	49±15 Jahre (23-76 Jahre)
Atopie	8 (24%) (4 x AR, 4 x AR+AE)
IgE auf $\omega$ 5-gliadin(kU/l)	9.9±12.0 kU/l, 0.5 – 52.3 kU/l
Anzahl der Reaktionen	13±19, Median 6, 2-100
Krankheitsdauer	6±6 Jahre, 1-31 Jahre
Zeitintervall zur Mahlzeit	Median 1 Stunde, 0.25 – 6 Stunden
Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie*	5 nur Urtikaria, 20 moderat, 8 schwer, 1 Herzstillstand
Maximale Therapie	6 Adrenalin, 17 AH±KS, 11 unbekannt
Symptome in der Vergangenheit	Urticaria (n=34) Pruritus (n=34) Flush (n=17) Angioödem (n=2) Übelkeit/Erbrechen (n=5) Durchfall (n=4) Bachschmerzen (n=2) Rhinoconjunctivitis (n=3) Dyspnoe (n=14) Benommenheit (n=5) Tachykardie (n=18) Blutdruckabfall (n=18) Bewusstlosigkeit (n=12)
Triggerfaktoren in allen Patienten	34 Weizen + Sport (3 bei starker Anstrengung, z.B. Joggen, 7 auch bei moderater, z.B. Gartenarbeit, 12 auch bei leichter, z.B. Gehen, 12 unklassifiziert) 14 Weizen gelegentlich ohne erinnerte Kofaktoren 11 Weizen + NSAID 13 Weizen + Alkohol 10 Weizen + mentaler Stress 0 Weizen zum Menstruationszeitpunkt
Weizen plus Sport-Provokation	11 durchgeführt (32%), 4 positive, 7 negative

\* Maximaler Schweregrad nach Ring and Messmer; AR=Allergische Rhinitis; AE= Atopisches Ekzem; AH=Antihistaminikum, KS= Korticosteroid

## **3.2. Klinische Untersuchungsergebnisse**

### **3.2.1. Pricktestungen**

#### **3.2.1.1 Hautreaktionen allgemein**

Appendix I zeigt die Ergebnisse der bei den Studienteilnehmer durchgeführten Prick-Testungen mit Weizen als Nativpräparat als auch als alkoholische Pricklösung sowie mit Gluten.

Die Prick-Testungen auf Weizenlösung, Weizen und Gluten bei Patienten mit oralen Provokationstestungen waren in 8 (50%), 15 (94%) und 16 (100%) der Fälle positiv, mit einem jeweils signifikant größeren Quaddel-Durchmesser mit Gluten ( $8.1 \pm 3.5$  mm, Wertebereich 4-15 mm) im Vergleich zur Weizenlösung ( $2.5 \pm 1.6$  mm, Wertebereich 0-6 mm,  $p < 0.001$ ) und nativem Weizen ( $5.3 \pm 1.9$  mm, Wertebereich 2-10 mm;  $p < 0.002$ ).

Im Vergleich dazu waren in 38 Kontrollpatienten mit Verdacht auf Nahrungsmittelallergie der Allergie-Abteilung die Prick-Testungen auf Weizen und Gluten in 37 Fällen negativ und nur bei einem Patienten positiv (Quaddel Durchmesser 3 mm).

Daraus ergibt sich für den Pricktest eine Sensitivität für Weizenmehl und Gluten von 94% bzw. 100% und eine Spezifität von jeweils 96%.

Die Testpersonen zeigten in den Prick-Testungen auch Reaktionen auf andere Getreidesorten (Roggen, Gerste, Dinkel), jedoch meist in etwas schwächerer Form (Tabelle 10).

Gluten zeigte im Pricktest von allen Testsubstanzen den jeweils größten Quaddel- und Rötungsdurchmesser bei 8 von 10 Patienten. Gluten und Histamin (Positivkontrolle) erreichten bei den meisten Patienten in etwa den gleichen Quaddel-Durchmesser. Die nativen Testsubstanzen Weizen und Roggen entfalteten eine stärkere Wirkung als die alkoholischen Extraktlösungen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnistabelle Pricktestungen Patienten 1-10

Patient	SPT* Weizen Extrakt	SPT* Roggen Extrakt	SPT* Weizen Mehl	SPT* Roggen Mehl	SPT* Dinkel Mehl	SPT* Gersten Mehl	SPT* Gluten	Histamin
1	3/4	3/3	5/40	6/40	6/40	7/30	7/40	6/35
2	3/5	4/6	6/10	5/9	7/10	3/5	10/30	10/30
3	3/5	2/4	5/14	3/5	5/15	4/10	5/15	6/20
4	2/15	1/5	5/25	4/20	4/25	4/20	10/40	10/35
5	1/10	0/0	5/30	0/10	2/30	1/15	5/35	7/30
6	6/10	2/5	8/30	4/15	3/10	2/5	15/20	10/20
7	3/5	0/0	5/30	3/15	5/15	3/5	10/30	10/30
8	3/5	1/2	5/20	4/25	4/20	5/30	15/30	10/25
9	2/5	3/10	4/8	2/5	1/4	0/0	5/12	3/10
10	3/4	1/1	10/11	5/6	7/10	3/4	8/10	7/10

### 3.2.1.2 Pricktestungen unter Gabe von ASS

In der vorliegenden Arbeit konnte in den Prick-Testungen keine gesteigerte Hautreaktivität durch den Summationsfaktor ASS festgestellt werden. Patient 1 und Patient 2 zeigten keine Größenzunahme in der Quaddelbildung und Rötung nach der Gabe von ASS (Tabelle 11). Geringfügige Unterschiede bei Quaddel und Größendurchmesser sind eher messbedingt und auf die schwierig zu standardisierende Prick Technik zurückzuführen.

Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen einer anderen Studie aus Japan [29].

Tabelle 11: Vergleich Pricktestung mit und ohne Gabe von ASS (Quaddel/Rötung)

	Patient 1		Patient 2	
	vor	nach ASS 500 mg	vor	nach ASS 1000 mg
<b>Weizenmehl</b>	5/40	5/20	6/10	5/7
<b>Roggenmehl</b>	7/40	5/35	5/9	3/4
<b>Dinkelmehl</b>	9/45	9/40	7/10	6/8
<b>Gerstenmehl</b>	7/30	7/30	3/5	4/7
<b>Gluten</b>	7/40	13/50	10/30	7/10
<b>Gluten Doppelbest.</b>	13/50	10/50	9/30	7/10
<b>Weizenmehllösung</b>	3/4	3/7	3/5	2/5
<b>Roggenmehllösung</b>	3/3	8/20	4/6	1/2
<b>Positiv</b>	6/35	9/50	10/30	10/15
<b>Negativ</b>	-	-	-	-

### 3.2.2. Auswertung der spezifische IgE-Werte

Spezifische IgE-Werte für Weizen, Gluten und  $\omega$ 5-Gliadin waren bei 13 (81%), 16 (100%) und 16 (100%) der getesteten Patienten vorhanden, mit einem Mittelwert von 2,2 U/ml, 7,7 U/ml und 12,8 U/ml.

Die Konzentrationen der IgE-Antikörper gegen rekombinantes  $\omega$ 5-Gliadin waren dabei signifikant höher als im Vergleich zu Weizen und Gluten ( $p < 0,0004$ ,  $p < 0,0001$ ).

Die Prick-Testungen mit Gluten und die IgE-Antikörper gegen  $\omega$ 5-Gliadin zeigten 100% Konkordanz in der Patientengruppe (16/16) und 97% Konkordanz in der Kontrollgruppe (37/38). Die Sensitivität der IgE-Antikörper gegen Weizen lag bei 81%, gegen Gluten bei 100% und gegen  $\omega$ 5-Gliadin bei 100%, mit einer Spezifität von jeweils 87%, 95% und 97%.

### 3.2.3. Auswertung orale Provokationstestungen

Aus einem Patientenkollektiv von 34 Patienten mit anamnestisch eindeutig gesicherter WDEIA in der Klinik für Dermatologie und Allergologie hatten in der Vergangenheit 11 Patienten ihr Einverständnis zur Durchführung von oralen Provokationstestungen mit Weizen-Produkten und Fahrradergometer-Belastung gegeben. Die Diagnose nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie konnte dabei nur in 4/11 der Patienten (36 %) bestätigt werden ( Abbildung 4).

Dies veranlasste uns, ein neues Studienprotokoll mit der höher konzentrierten Allergenquelle Gluten zu etablieren, bei dem an verschiedenen Testtagen mit ansteigenden Allergendosen bis zur Reaktionsauslösung provoziert wurde. Alle 16/16 Patienten (100%), die an den neuen Provokationstestungen mit Gluten + /- Kofaktoren teilnahmen, reagierten mit Urticaria (n=15) oder Durchfall und Übelkeit (n = 1), die von Schwäche, Schwindel und Herzrasen bei 5 Patienten begleitet wurde, aber ohne messbaren Blutdruckabfall.

Die Schwellendosen, die erforderlich waren, um eine Reaktion hervorzurufen, lagen zwischen 10- 80g Gluten + / - Kofaktoren ( Abbildung 6).

Gluten allein konnte die Reaktionen bei 4/ 16 Patienten (25 %) hervorzurufen, Kofaktoren waren in 12 von 16 getesteten Patienten erforderlich (75%) : (a) submaximale Anstrengung in 2/6 (33%) und (b) ASS 500 - 1000mg plus Alkohol 10 - 80ml führten in 10/10 Patienten (100%) zu einer Reaktion. Darunter waren drei Patienten (1,4,5), bei denen submaximalen Anstrengung als Kofaktor zuvor zur Symptomauslösung fehlgeschlagen hatte (Abbildung 6).

Drei Patienten (4,5,8) mit positiver Provokationstestung wurden erneut getestet, um mehr über die individuellen Triggerfaktoren zu lernen. In diesen Wiederholungstestungen zeigte sich, dass ASS und Alkohol als Triggerfaktoren genauso effektiv sein können (n=1) wie submaximale Anstrengung und dass eine hohe Glutendosis (60 g , n=1) beziehungsweise

eine mittlere Glutendosis (20 g) kombiniert mit starker psychischen Belastung (n = 1) als alleinige Kofaktoren zur Reaktionsauslösung führen können. .

Was die Behandlung betrifft, so wurde in zwei Fällen der Adrenalin Autoinjektor verwendet und in 14 Fällen ein sedierendes Antihistaminikum (Dimetinden 4 mg) und Prednisolon 100 mg intravenös verabreicht.

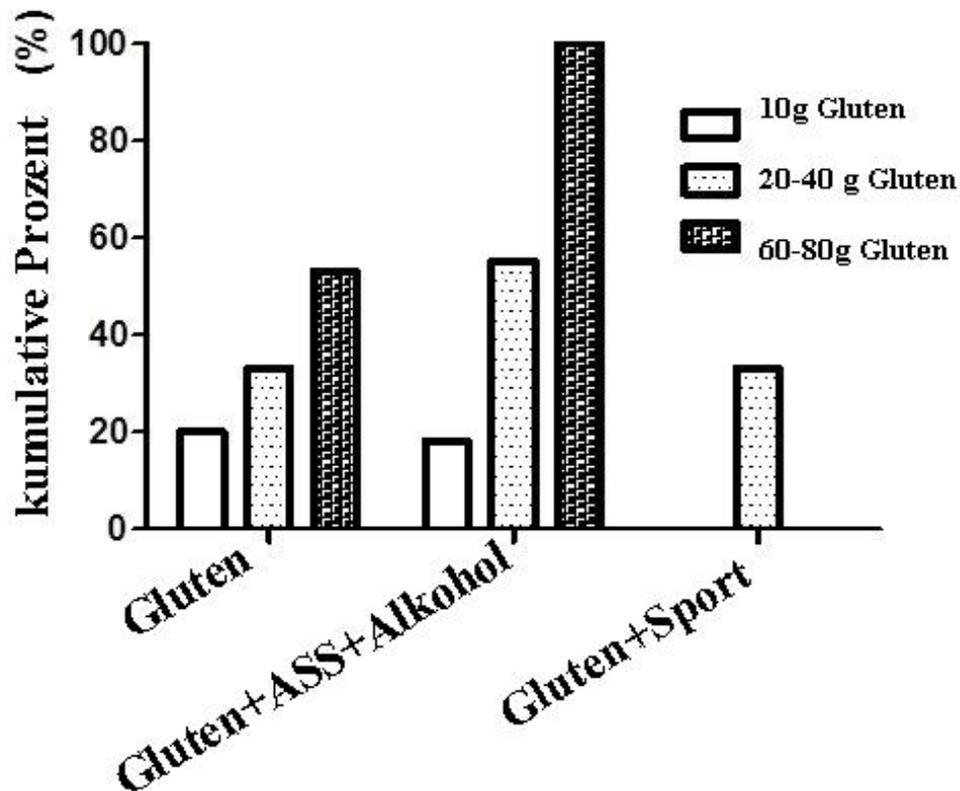


Abbildung 6: Kumulativer Prozentsatz positiver Provokationstestungen.

Dargestellt ist der kumulative Prozentsatz positiver Provokationstestungen mit Gluten alleine, Gluten plus Acetylsalicylsäure (ASS) sowie Alkohol plus Gluten plus submaximale Anstrengung

### 3.2.3.1 Plasmagliadinspiegel

Um eine Abschätzung dafür zu bekommen, ob ein Zusammenhang zwischen der im Blut zirkulierenden Gliadinmenge und dem Zeitpunkt des Auftretens der anaphylaktischen Reaktion besteht, wurden zu verschiedenen Provokationszeitpunkten Blutproben genommen und die Serumgliadin-Werte ermittelt. In 10 Patienten, bei denen die Gliadinkonzentrationen bestimmt wurden, zeigten die Werte für Gliadin jeweils zum Reaktionszeitpunkt einen intraindividuellen Peak (n=8) oder lagen nahe der Plasmaspitzenkonzentrationen (n=2) (Abbildung 7).

Im Gegensatz zu relativen Spitzenwerten während einer Provokation, zeigten sich bei verschiedenen Patienten, eine mehr als 100-fach interindividuelle Variation der Plasmakonzentration zum Zeitpunkt der Reaktion mit schwankenden Werten von 15 pg/ml bis 2111 pg/ml (Median 628 pg/ml).

Die Gliadin Werte waren niedriger ( $p < 0,03$ ) bei Patienten die 10 g Gluten allein ( $271 \pm 261$  pg/ml) erhielten, im Vergleich zur Einnahme von 10 g Gluten in Kombination mit den Kofaktoren ASS + Alkohol oder körperlicher Anstrengung ( $670 \pm 557$  pg/ml), wobei es keinen Unterschied zwischen den Kofaktoren ASS + Alkohol ( $968 \pm 618$  pg/ml) und körperlicher Anstrengung ( $972 \pm 861$  pg/ml) gab.

In 2/3 Patienten, die trotz positiver Reaktion erneut getestet wurden, unterschieden sich die Gliadin-Schwellenwerte ( $443 \pm 368$  pg/ml) zwischen den verschiedenen Provokationstestungen. Patient 4 reagierte bei einer Testung mit 20 g Gluten in Kombination mit mentalem Stress (aufgrund einer angespannten privaten Situation), nicht jedoch bei einer Provokation mit 30 g Gluten und körperlicher Anstrengung und einer 3-fach höheren Gliadinspiegels (Abbildung 7 a-c).

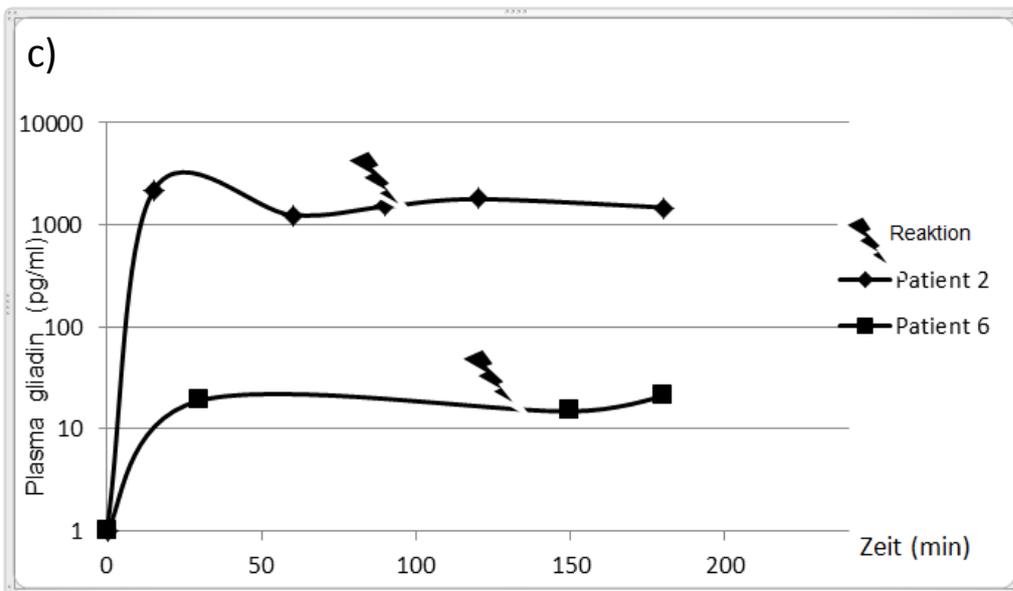
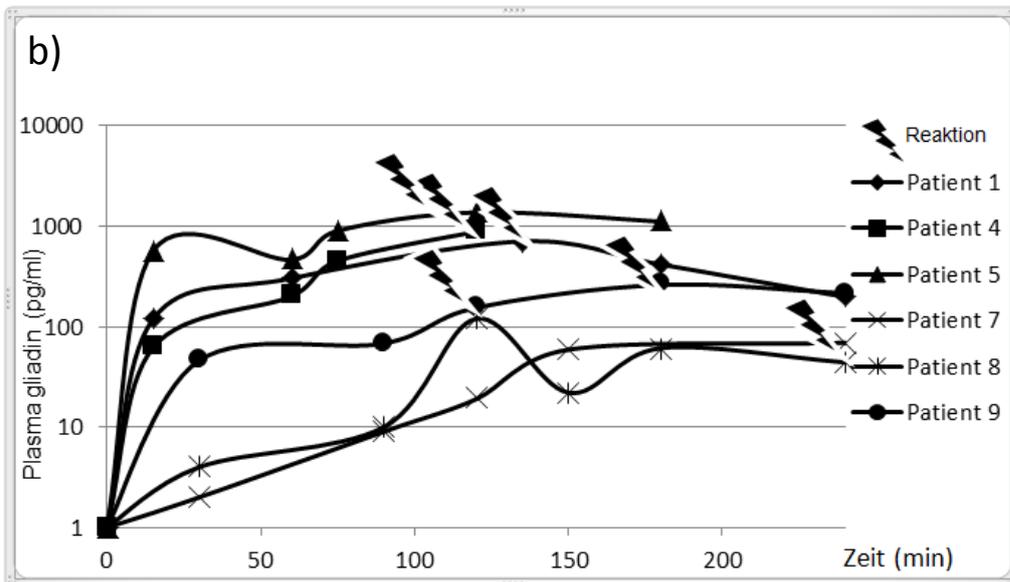
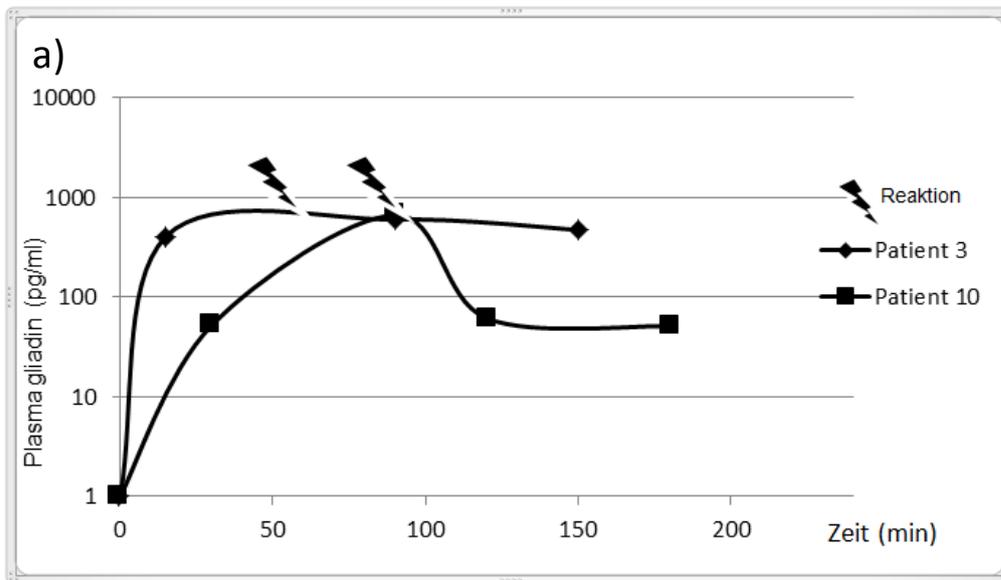


Abbildung 7: Plasmagliadinspiegel während der Provokationstestungen. Ein Plateau mit hohen Werten für Gliadin wurde jeweils zum Zeitpunkt der Reaktion erreicht. (a) Reaktionen mit 10 g Gluten, (b) Reaktionen mit Gluten plus Kofaktoren (c) Höchstwerte nahe der klinischen Reaktionsschwelle.

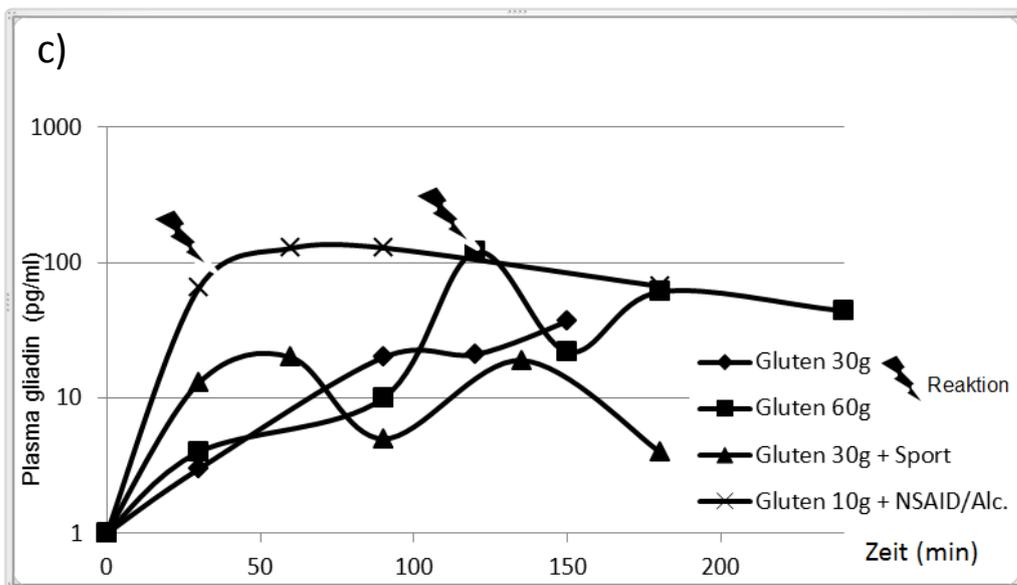
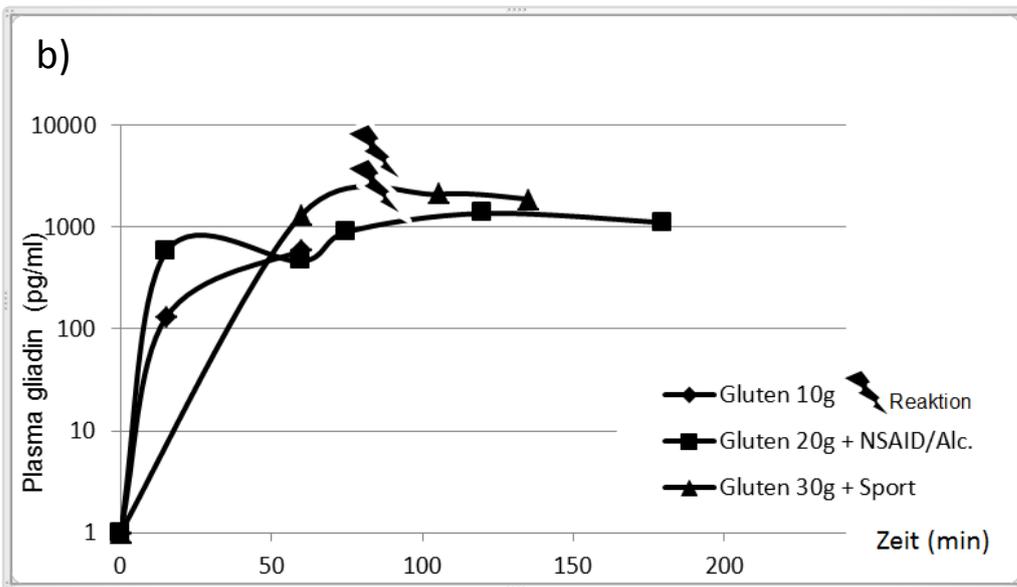
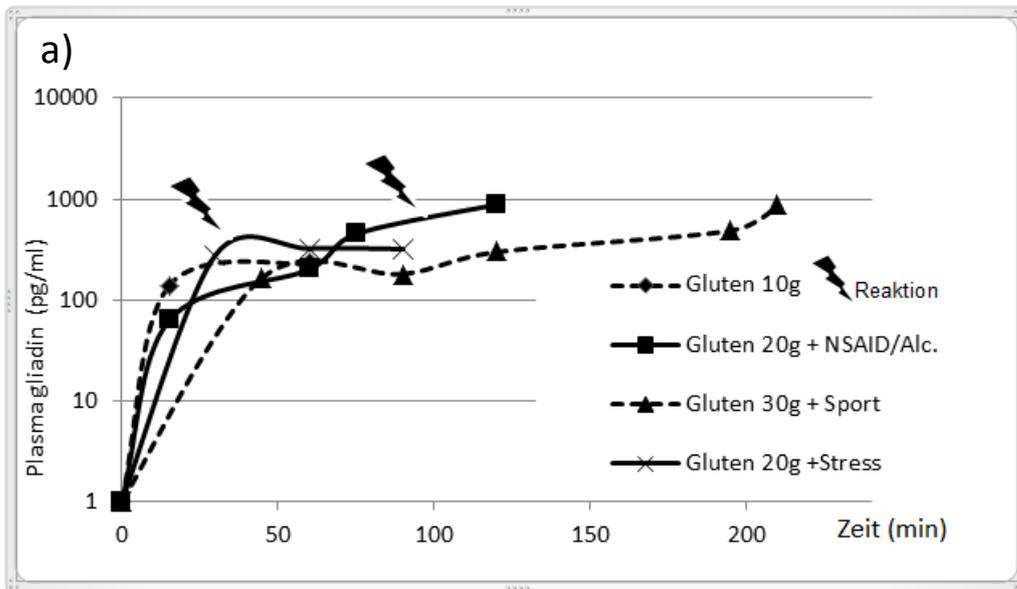


Abbildung 8. Plasmagliadinspiegel in Patient 4 (a), 5 (b) und 8 (c) bei mehrfach positiven Provokationstestungen.

### 3.2.3.2 Gliadinkonzentrationen der Kontrollprobanden

In der Pilotstudie nahmen außerdem 2 weibliche Kontrollprobanden teil, die in ihrer Anamnese über wiederkehrende nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxien berichteten. Es konnte jedoch anamnestisch nicht eruiert werden, welche Lebensmittelallergene ursächlich dafür waren. Beide Kontrollpersonen nahmen an den oralen Provokationstestungen innerhalb des neu erstellten Diagnoseschemas teil.

Es wurden Omega-5-Gliadin-IgE-Antikörper bestimmt, die jedoch bei beiden Probanden nicht nachgewiesen werden konnten. Auch die anschließend durchgeführten oralen Provokationstestungen mit ansteigenden Gluten Dosen führten zu keiner Reaktion.

In der weiterführenden Diagnostik der Allergieabteilung konnte bei Kontrolle 1 eine Nahrungsmittelallergie auf Steinpilze gesichert werden.

Tabelle 12: Kontrollprobanden: Übersicht Anamnese und orale Provokationstestungen

	♂/♀	Geburts-jahr	CAP-Klasse Omega-5 Gliadin	Anzahl Reaktionen	typische Essensangaben	Ø Zeitspanne Essen zu Reaktion	Kofaktoren
Kontrolle 1	w	1971	0	2	Hefezopf Nusszopf	3 h	Körperliche Anstrengung
Kontrolle 2	w	1963	0	2	Hartweizennudeln mit Steinpilzen	0,5 h	Körperliche Anstrengung

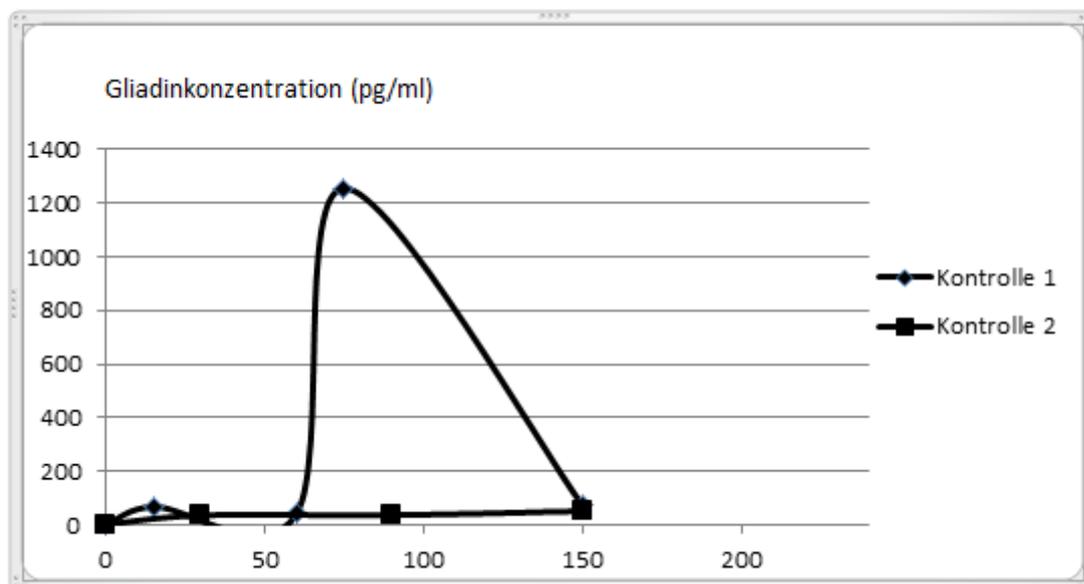


Abbildung 9: Gliadinkonzentrationen der Kontrollprobanden

### 3.3. Experimentelle Untersuchungen

#### 3.3.1. Gastrointestinaler Permeabilitätstest

##### 3.3.1.1 Basiswerte der WDEIA- Patienten

Die durchschnittlichen Basiswerte der intestinale Permeabilität (PI) und der gastroduodenalen Permeabilität (GP) lagen im Normbereich [62] und waren sowohl bei Patienten mit weizenabhängiger Anstrengungsanaphylaxie (n = 6, PI  $0,017 \pm 0,01$ , GP  $0,080 \pm 0,04\%$ ) als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 7, PI  $0,014 \pm 0,01$ , GP  $0,080 \pm 0,08\%$ ) ähnlich.

Tabelle 13: Permeabilitätstest: Basiswerte ohne Intervention

	%Lac/%Man	%Lac	%Man	%Sac
	Norm: $\leq 0,0300$	Norm: $\leq 0,44\%$	Norm: $\leq 27,80\%$	Norm: $\leq 0,23\%$
<b>Patient 1</b>	0,0187	0,24	12,64	0,1
<b>Patient 3</b>	0,01113	0,19	16,68	0,11
<b>Patient 4</b>	0,01641	0,24	14,81	0,13
<b>Patient 6</b>	0,00957	0,02	2,26	0,04
<b>Patient 8</b>	0,00979	0,17	17,27	0,06
<b>Patient 10</b>	0,0361	0,3	8,31	0,04

##### 3.3.1.2 Permeabilität unter Einfluss von Gluten

In einer separaten Probandengruppe wurde an drei gesunden Probanden des Universitätsklinikums Charité untersucht, ob die Gabe von 10 g Gluten gleichzeitig mit der Zuckerlösung die Ergebnisse des Gastrointestinalen Permeabilitätstests verändern

Die Ergebnisse zeigen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Gluten und der Zuckerlösung bei Gesunden der Permeabilitäts-Index verringert wird. Die intestinale Permeabilität und die gastroduodenale Permeabilität waren ½ Stunde nach der Einnahme von 10-20g Gluten bei vier Patienten und drei Kontrollen niedriger ( $0,009$  vs.  $0,015$ ,  $p < 0,009$  und  $0,03\%$  vs.  $0,1\%$ ,  $p < 0,04$ ). Laut Aussage des Analyselabors der Charité scheint Gluten vor allem mit der Aufnahme von Lactulose und Saccharose zu interferieren. Aufgrund dieser Beeinflussung ist kein Vergleich dieser Werte mit den Basiswerten möglich.

Tabelle 14: Permeabilitätstest: Einfluss durch Gluten

		%Lac/%Man	%Lac	%Man	%Sac
		Norm:<=0,0300	Norm:<=0,44%	Norm:<=27,80%	Norm:<=0,23%
<b>Testperson A</b>	ohne Intervention	0,01891	0,24	12,95	0,05
	mit 10 g Gluten	0,01057	0,21	20,26	0,04
<b>Testperson B</b>	ohne Intervention	0,0212	0,39	18,21	0,23
	mit 10 g Gluten	0,01297	0,23	17,57	0,03
<b>Testperson C</b>	ohne Intervention	0,00903	0,13	14,01	0,04
	mit 10 g Gluten	0,00813	0,14	17,18	0,03

### 3.3.1.3 Permeabilität unter Einfluss von Alkohol und ASS

Die Ergebnisse des Permeabilitätstests zeigten, dass ASS und Alkohol zu einer Erhöhung der Darm-Permeabilität führten, die sich bei den Provokationen mit Gluten ohne diese Kofaktoren nicht zeigte ( $n = 4$ ;  $0,009 \pm 0,004$  vs.  $0,019 \pm 0,009$ ,  $p < 0,05$  für PI und  $0,06 \pm 0,06\%$  vs.  $0,42 \pm 0,3\%$   $p < 0,055$  für GP).

### 3.3.1.4 Permeabilität unter Einfluss von Sport

In einem separat durchgeführten Untersuchungsablauf wurden bei fünf gesunden Probanden (Alter 23-73, Mittelwert 42 Jahre; 2 weiblich, 3 männlich) die Permeabilitätswerte mit und ohne Sport bestimmt. Dabei wurde zunächst bei allen 5 Probanden eine Triple Sugar Test-Leerwert-Analyse in Ruhe, und dann eine Untersuchung unter körperlicher Belastung durchgeführt. Die körperliche Belastung bestand aus einer halbe Stunde Joggen im Regenerationsbereich, Im Anschluss daran wurde die Zuckerlösung getrunken und anschließend nochmals eine halben Stunde gejoggt.

Die Ergebnisse zeigen eine sehr heterogene Erhöhung der Zuckerwerte unter sportlicher Belastung im Vergleich zu den Permeabilitätswerten in Ruhe (Tabelle 15).

In allen gesunden Kontrollen erhöhte sich die intestinale Permeabilität von  $0,012 \pm 0,005$  auf  $0,27 \pm 0,02$  ( $p=0,068$ ) und die gastroduodenale Permeabilität von  $0,06 \pm 0,05\%$  auf  $0,52 \pm 0,53\%$  ( $p=0,068$ ). Bei Patienten mit nahrungsmittelabhängiger anstrengungsinduzierter Anaphylaxie blieb diese Erhöhung jedoch aus ( $0,014 \pm 0,004$  auf  $0,008 \pm 0,001$  und  $0,1 \pm 0,06\%$  auf  $0,05 \pm 0,01\%$ ).

Zum Zeitpunkt der Reaktion zeigte sich keine Korrelation zwischen der Magen-Darm-Permeabilität oder den Gliadin-Spiegeln und der Menge des verabreichten Glutens sowie der verwendeten Kofaktoren.

Tabelle 15: Permeabilitätsveränderung bei Sport

		<b>%Lac/%Man</b>	<b>%Lac</b>	<b>%Man</b>	<b>%Sac</b>
		<b>Norm&lt;=0,0300</b>	<b>Norm:&lt;=0,44%</b>	<b>Norm:&lt;=27,80%</b>	<b>Norm:&lt;=0,23%</b>
<b>Proband 1</b>	ohne Intervention	0,01196	0,21	17,57	0,06
	mit Sport	0,01276	0,21	16,14	0,11
<b>Proband 2</b>	ohne Intervention	0,01788	0,16	8,75	0,13
	mit Sport	0,05459	0,77	14,03	0,73
<b>Proband 3</b>	ohne Intervention	0,00665	0,1	14,38	0,01
	mit Sport	0,0217	0,37	17,11	1,16
<b>Proband 4</b>	ohne Intervention	0,01325	0,09	6,65	0,04
	mit Sport	0,01683	0,11	6,5	0,07
<b>Proband 5</b>	ohne Intervention	0,01161	0,01	0,93	0,02
	mit Sport	3,52114	0,65	0,18	0,01

### 3.3.2. Serum-Tryptase- und Serum-Histamin-Werte

Bei 10 Patienten, bei denen die Serum-Histamin-Werte bestimmt wurden, zeigten die Werte für Histamin jeweils zum Reaktionszeitpunkt einen intraindividuellen Peak oder lagen nahe der Plasmaspitzenkonzentrationen (n=8). Bei 2 älteren Patienten zeigten sich fluktuierende Werte, die möglicherweise durch instabile Mastzellen zustande gekommen sein könnten.

Die Tryptasewerte zeigten nur bei Patient 5 einen Anstieg und können deshalb nicht als Parameter zum Nachweis nahrungsmittelabhängiger, anstrengungsinduzierter Anaphylaxien empfohlen werden.

## **4. DISKUSSION**

### **4.1. Diagnosenstellung der weizenabhängigen Anstrengungsanaphylaxie**

Die Diagnose der WDEIA ist anspruchsvoll und wird durch die Tatsache erschwert, dass die Symptome der Krankheit selbst bei Patienten mit einer typischen Krankheitsgeschichte und dem Vorhandensein von  $\omega$ 5-Gliadin-spezifischen IgE-Antikörpern nur schwierig reproduzierbar sind [31, 44].

Bisher fehlte ein zuverlässiger Gold-Standard zur Bestätigung von fragwürdigen Fällen einer nahrungsmittelabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie [31].

Von den Patienten mit Verdacht auf WDEIA, die in früheren Testungen vor Studienbeginn mit Weizen provoziert wurden, konnten nur 36% der Fälle bestätigt werden. Diese Schwierigkeit der Reprovokation zeigte sich auch in anderen WDEIA Studien, deren Einschlussdiagnose dann auf  $\omega$ 5-Gliadin-spezifischen IgE-Antikörper basierte oder in denen bis zu 62% Patienten mit negativen Provokationstestungen eingeschlossen wurden [21, 38, 80].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die oralen Provokationstestungen mit hohen Dosen von reinem Glutenmehl und / oder zusätzliche Triggerfaktoren, herkömmlichen Provokationen mit Weizen oder Weizensemmeln weitaus überlegen ist.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Diagnose weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie bei allen Patienten, die  $\omega$ 5-Gliadin-spezifischen IgE-Antikörper aufwiesen und mit Gluten getestet wurden, die Diagnose bestätigt werden konnte. Neun Patienten reagierten mit einer eindeutigen Quaddelbildung. Nur ein einziges Mal war man auf die subjektiven Angaben einer einzelnen Patientin angewiesen, die mit starker Übelkeit und Erbrechen eher atypische Anaphylaxie-Symptome zeigte. Aufgrund der anamnestisch erhobenen medizinischen Vorgeschichte konnte bei dieser Patientin dennoch von einer positiven Reaktion ausgegangen werden. Ein positiver Reaktionsnachweis gelang auch bei den Patienten, bei denen in früheren Testungen anaphylaktische Symptome ausblieben.

### **4.2. Einfluss von Kofaktoren und Allergenmenge**

Die Studienergebnisse zeigen weiterhin, dass die Menge an Gluten und Kofaktoren, die zur Auslösung einer Reaktion benötigt wurden, individuell sehr variabel sind, und dass die zum Reaktionszeitpunkt erreichten Gliadinwerte Höchstwerte aufwiesen bzw. nahe der Plasmaspitzenkonzentrationen lagen.

Aus den Ergebnissen geht außerdem hervor, dass die Reaktivität eines Patienten nicht durch die Magen-Darm-Permeabilität gemessen mit dem Triple Sugar Test, immunologische Daten oder anhand der Vorgeschichte des Patienten vorhergesagt werden kann.

Bei unseren Patienten mit der Diagnose einer weizenabhängigen Anstrengungsanaphylaxie und spezifischen  $\omega$ 5-Gliadin-Antikörpern, zeigten sich die Haut-Prick-Testungen mit Glutenmehl spezifischer und sensitiver als mit Weizenmehl.

Die Gluten Testergebnisse und die spezifischen  $\omega$ 5-Gliadin IgE-Antikörper waren in 100% der Patienten und in 97% der Kontrollen konkordant. Prick-Testungen mit nativem Glutenmehl scheinen daher ein ausgezeichnetes Screening-Test für die Krankheit zu sein.

Obwohl berichtet wurde, dass ASS einen direkten Einfluss auf die Mastzellaktivierung haben könnte, weil sich in der Prick-Testung mit Weizen verstärkte Hautreaktionen nach einer ASS Gabe gezeigt hatten [1], konnten wir in Übereinstimmung mit einer anderen Studie diese Feststellung bei der Testung mit Gluten nicht bestätigen [29].

Der Verzehr von glutenhaltigen Produkten kann eine nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie auslösen. Das verantwortliche Allergen in der Mehrzahl der Fälle ist  $\omega$ 5-Gliadin, dessen verantwortliche Epitope bereits identifiziert wurden [50].

Unsere Studie zeigt, dass Gluten zur reproduzierbaren Induktion von Symptomen geeignet ist, wahrscheinlich aufgrund einer höheren Konzentration und Freilegung des angeschuldigten IgE-Bindungsepitops [59].

Mit den Gluten-Provokationen war es möglich, die individuelle Reaktionsschwelle bei allen Patienten zu erreichen. Oft waren jedoch supraphysiologische Dosen und Kofaktoren erforderlich. Da herkömmliches Weizenbrot ca. 8% Gluten enthält, kann man sagen, dass 10 g Gluten äquivalent zu 125 g Weizen sind, was wiederum zwei Scheiben Brot oder zwei Brötchen und 350 mg  $\omega$ 5-Gliadin entspricht. Bei Patient 9 waren 80 g Gluten und Kofaktoren notwendig, um objektive Symptome hervorzurufen. Dies entspricht in etwa zwei Pfund Brot.

Eine Anaphylaxie kann somit auch durch eine hohe Allergendosis allein und in Abwesenheit von körperlicher Anstrengung und anderen Kofaktoren ausgelöst werden. Von unseren 34 Patienten mit WDEIA-typischer Krankheitsgeschichte, berichteten 14 Patienten (41%) auch von Reaktionen in Abwesenheit eines offensichtlichen Triggerfaktors.

Ebenso riefen Provokationstestungen mit 10-80g Gluten ohne Kofaktoren bei vier Patienten Reaktionen hervor, die in der Vergangenheit berichtet hatten, auf Weizen-Produkte nur in Kombination mit körperlicher Anstrengung zu reagieren. Summationsfaktoren müssen deshalb nicht bei allen Patienten obligat beteiligt sein. Diese Tatsache verdeutlicht, dass hohe Allergendosen andere Faktoren im täglichen Leben ersetzen können, so wie bereits in zwei Fallberichten berichtet [32, 33].

Im Gegensatz zu unseren früheren Hypothese, dass submaximale Anstrengung für WDEIA notwendig sei [47], war dies nicht der Schlüsselfaktor bei unseren Patienten. Im Gegenteil, drei Patienten, die nicht mit Gluten plus submaximaler Anstrengung reagiert hatten, zeigten erst Symptome in Kombination mit ASS und Alkohol.

Auch die Intensität der körperlichen Anstrengung scheint keine wesentliche Rolle zu spielen. Aus den anamnestischen Angaben der Studienpatienten ging hervor, dass 35% der Patienten auch bei leichten körperlichen Betätigungen reagiert hatten.

### **4.3. Interpretation der Darmpermeabilität**

Eine erhöhte Magen-Darm-Permeabilität wurde weithin als Auslösemechanismus für die nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie diskutiert [51, 59]. Bei unseren Patienten waren die Permeabilitätsbasiswerte für die Zuckeraufnahme nicht erhöht. Interessanterweise führte die Einnahme von Gluten (das im Lateinischen Kleber bedeutet) zu einer deutlich reduzierten Zuckeraufnahme im Darm. Die gastrointestinale Zuckeraufnahme wurde durch die Kofaktoren ASS und Alkohol sowie durch körperlicher Belastung (Laufen) erhöht, was sich auch mit anderen Studienergebnissen deckt [51, 63].

Allerdings konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Magen-Darm-Durchlässigkeit im Zuckertest und den Serum-Gliadin-Spiegeln feststellen. Es scheint so, als ob die Permeabilität, bestimmt in vivo mithilfe kleiner Markersubstanzen wie Zucker, nicht mit der tatsächlichen Permeabilität von größerer Molekülen wie Allergene vergleichbar ist.

Aufgrund der Größenselektivität der Tight Junction im Darm kann ein für kleine Moleküle durchlässiger Darm, für größere Allergene zu eng sein [53]. Weitere Studienarbeiten sollten sich auf die Serum-Gliadin-Spiegel als indirekte, aber spezifische Marker für die Darmpermeabilität konzentrieren [51].

### **4.4. Gliadinkonzentrationen zum Zeitpunkt der Reaktion**

In unserer Studie waren die Gliadinwerte jeweils zum Zeitpunkt der Reaktion am höchsten.

Die Peakwerte variierten aber von Patient zu Patient um das Hundertfache. Unterschiedliche Werte zeigten sich auch bei demselben Patienten an verschiedenen Provokationstagen.

Es wurde berichtet, dass die Gliadinspiegel nur nach einer Provokation mit Weizen und körperlicher Anstrengung bestimmt werden könnten, nicht jedoch nach einer Weizeneinnahme alleine [51].

Durch die Verwendung von Gluten als Provokationsfaktor konnten die Gliadin-Spiegel in unsere Studie immer gemessen werden.

Interessant ist, dass die Gliadin-Werte, die bei einem Patienten an einem Tag zu einer Reaktion führten, an einem anderen Tag keine Symptome hervorbrachten.

Dies zeigt, dass die Gliadinspiegel in der Bewertung des Entstehungsmechanismus wichtig sind, die klinische Reaktionsschwelle aber auch von anderen Faktoren beeinflusst wird,

beispielsweise dem Grad der Sensibilisierung, der Allergen-Umverteilung durch eine erhöhte Durchblutung der Haut oder der autonomen Dysregulation durch Stress oder Hormone [59]. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein einzelner Faktor identifiziert werden, der eine zuverlässige Prognose der klinischen Reaktionsschwelle ermöglicht hätte.

#### **4.5. Die Terminologie des Krankheitsbildes**

In der vorliegenden Studie wurde versucht, das Phänomen der nahrungsmittelabhängigen, anstrengungsinduzierten Anaphylaxie, dessen Häufigkeit, Auslöser und Schweregrad besser zu charakterisieren. Angesichts der Ergebnisse sollte über die Terminologie des Begriffs "FDEIA" nachgedacht werden [101]. Die derzeit als "Nahrungs (oder Weizen) abhängige anstrengungsinduzierte" beschriebene Anaphylaxie wird nicht zwangsläufig durch körperliche Anstrengung induziert und muss nicht notwendigerweise zur Anaphylaxie führen. Eine Nahrungsmittelanaphylaxie, die nur dann auftritt wenn Kofaktoren wie Anstrengung präsent sind, muss unterschieden werden von einer Nahrungsmittelanaphylaxie, die durch Anstrengung verstärkt, jedoch auch ohne diese auftreten kann. In unserer Studie wurde gezeigt, dass die alleinige Glutengabe in hoher Dosierung zur Reaktionsauslösung führen kann und dass die beschriebenen Kofaktoren Alkohol, Aspirin und Sport, mit noch unbekanntem Faktoren, dabei gleichsam als "Katalysatoren" wirken können.

Da sich die Terminologie „nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie“ nur auf einen Teilaspekt des Krankheitsbildes bezieht, kann vielleicht zur besseren Beschreibung dieses Phänomens der Begriff „kofaktorgetriggerte Nahrungsmittelallergie“ (augmentation factor-triggered food allergy (AFTFA)) in Betracht gezogen werden.

#### **4.6. Schwächen der Studie**

Mögliche Schwächen dieser Studie sind das Single-Center-Design, die begrenzte Teilnehmerzahl, die wenigen nutzbaren Datenpunkte für die Magen-Darm- Permeabilität und der Mangel an doppelblinden, Placebo –kontrollierten Provokationstestungen.

Da bereits große Mengen an Gluten von den Patienten verzehrt werden mussten und die Resorptionseinflüsse unbekannt waren, entschieden wir uns gegen eine komplette Verblindung.

In den Provokationstestungen wurden deshalb auch nur objektive klinische Symptome als positive Reaktion gewertet.

Die relative Bedeutung von ASS im Vergleich zu Alkohol konnte in dieser Studie nicht beurteilt werden. Beide Faktoren wurden während der Provokationstestungen immer zusammen gegeben, da Einzelgaben zu zusätzlichen Testtagen geführt hätten.

Das primäre Ziel der Studie war es mithilfe von Provokationstestungen, bei allen Patienten eine Reprovokation der geschilderten Symptome zu erreichen und nicht, die Bedeutung der einzelnen Kofaktoren untereinander zu evaluieren. Es bleibt weiterhin unklar, ob höhere Dosen von ASS und Alkohol genauso wie höhere Dosen von Gluten, zu einer steigenden Reaktivität führen, oder ob ab einer bestimmten Dosis eine Sättigung erreicht wird.

Es wurden keine Patienten mit atopischem Ekzem als Kontrollgruppe eingeschlossen.

Dies hätte -wie in anderen Studien berichtet -zu einer geringeren Spezifität für  $\omega 5$ -Gliadin spezifischen IgE-Antikörpern und Haut-Prick-Testungen mit Gluten geführt, [58, 59] wobei dies nicht die tatsächliche Situation in der Allergie -Abteilung reflektiert hätte.

#### **4.7. Offene Fragen zur Allergenität von Glutenprodukten**

Immer wieder stellten die Studienpatienten die Frage in den Raum, ob es in Zukunft für Sie möglich sei, weiterhin kleinere Mengen von Gluten haltigen Lebensmitteln zu konsumieren, und ob es Unterschiede in der Verträglichkeit von verschiedenen Getreidesorten gebe. Mehrere Patienten in dieser Studie berichteten, dass Sie trotz ihrer sicher diagnostizierten weizenabhängigen Anstrengungsanaphylaxie, in der Vergangenheit immer wieder einmal bestimmte glutenhaltige Nahrungsmittel ausprobiert hatten. Erstaunlicherweise wurden einige Lebensmittel davon gut vertragen. Ein Patient äußerte die Vermutung, dass es einer besonderen Rezeptur oder einer besonderen Behandlung des Weizenprodukts benötigt, um einen allergischen Zustand oder gar Schock herbeizuführen. Bei diesem Patienten traten allergische Reaktionen häufig nur bei sogenannten Weizen-Halbfertigprodukten auf: tief gefrorene Semmel, manche Krapfen oder Pizzaböden, die erst nach Bedarf fertiggebacken werden.

Semmeln von normal handwerklich geführten Bäckereien wurden im Gegensatz dazu problemlos vertragen. Aus diesen Berichten zufolge wäre es wichtig und von großem Interesse in Zusammenarbeit mit einem lebensmitteltechnologisch-chemischen Institut weitere Untersuchungen zu den Verarbeitungsmethoden von Weizenprodukten und deren direkte Auswirkung auf die Allergenität der Lebensmittel durchzuführen.

Spannend bleibt hier die Frage, ob die Allergenität durch unterschiedliche Verarbeitungsprozesse wie Erhitzen, Pressen, Sterilisation verändert werden kann. Untersuchungen über die Struktur und Menge der Kleberproteine in verschiedenen beschaffenen Weizenprodukten könnten hierfür wertvolle Erkenntnisse liefern. Die quantitative Untersuchung der Gliadinfraktion in verschiedenen Getreideprodukten nach

unterschiedlichen Verarbeitungsmethoden könnte beispielsweise mit dem "Skeritt and Hill-System" analysiert werden [30].

Auch durch moderne Gentechnik könnte eine Reduktion des Allergengehalts erzielt werden. Eine in der Forschung bereits gängige Methode zur Reduktion der Proteinexpression ist die sogenannte Antisense-Strategie, bei der das zu unterdrückende Protein in reverser Orientierung in der Pflanze kloniert wird [97].

Inwieweit dies einmal zu marktfähigen Produkten führen kann, lässt sich derzeit noch nicht abschätzen.

#### **4.8. Goldstandard in der Therapie: Die Glutenfreie Diät**

Sicherheit in der Prävention der Erkrankung bekommt der Patient nur durch die lebenslange glutenfreie Ernährung [100]. Das bedeutet den Verzicht auf alle Getreidearten, die Gluten enthalten: Weizen, Dinkel, Roggen, Hafer, Gerste, Grünkern und verwandte Getreidearten und Urkornarten wie Kamut oder Einkorn. Alle diese Getreide besitzen das potentielle Risiko eine lebensbedrohliche Anaphylaxie auszulösen. Zur Aufklärung der Patienten erscheint hier in der klinischen Praxis ein persönliches Gespräch mit einer Ernährungsberaterin, die Informationen zur Lebensmittelstruktur und über allergologische Zusammenhänge vermitteln kann, sehr sinnvoll. Als Ersatz für glutenhaltige Getreide eignen sich Mais, Reis, Hirse, Sorghum, Buchweizen, Quinoa, Amaranth, Kastanienmehl und Tapioka, sowie eine Vielzahl an sicher glutenfreien Basislebensmitteln [97]. In den letzten Jahren ist die Auswahl an glutenfreien Lebensmitteln wesentlich größer geworden. So müssen die Patienten nicht auf fertiges Brot, Kuchen, Nudeln, Süßigkeiten usw. verzichten. Für diese Produkte werden glutenfreie Rohstoffe verwendet. Erhältlich sind diese Produkte in Reformhäusern oder größeren Naturkostläden, aber auch in Supermärkten nimmt das Angebot erfreulicherweise stetig zu. Zu erkennen sind diese diätetischen Lebensmittel entweder an der Aufschrift "glutenfrei" oder an dem in Deutschland eingetragenen Warenzeichen der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft e.V. Zeichen [97]:



Abbildung 25: Logo zur Kennzeichnung Gluten freier Speziallebensmittel

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxien sind Summationsanaphylaxien, bei denen allergische Soforttyp-Reaktionen zumeist durch körperliche Anstrengung nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln ausgelöst werden. Häufige Symptome sind zunächst Urtikaria und Angioödem, jedoch können oft im Verlauf auch Kreislauf und Atemwege betroffen sein. Omega-5-Gliadin wurde als wesentliche spezifische Allergenstruktur bei der durch Weizen ausgelösten anstrengungsinduzierten Anaphylaxie identifiziert. Diagnostisch beweisend für die weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie ist die positive orale Provokationstestung unter kontrollierten Bedingungen. Der sichere Nachweis der Erkrankung durch herkömmliche Provokationstestungen mit Weizen oder Weizensemmeln ist schwierig. Aufgrund der Problematik häufig falsch-negativer Provokationstestungen, wurde ein neues Protokoll mit Verwendung von Gluten plus Augmentationsfaktoren etabliert. Dabei wurden unter ärztlicher Aufsicht schrittweise ansteigende Dosen von Gluten mit nachfolgend körperlicher Anstrengung bzw. anderen Kofaktoren verabreicht. Im Rahmen der Studie konnte damit bei 16 von 16 Patienten die Diagnose weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie bestätigt werden. Im Blut der Patienten wurden die Omega-5-Gliadin-Spiegel bestimmt. Die Reaktionen waren jeweils mit hohen Plasmagliadinwerten assoziiert. Zusätzliche Kofaktoren führten zu erhöhter gastrointestinaler Permeabilität. Die Reaktionsschwelle war nicht mit allergologischen Parametern korreliert. Weder die spezifischen IgE-Spiegel von  $\omega$ 5-Gliadin, noch das Verhältnis der spezifischen IgE am Gesamt-IgE, noch der Quaddel-Durchmesser des Prick-Tests auf Gluten, noch der maximale Schweregrad der Reaktionen in der Krankengeschichte, noch die Anzahl der Reaktionen konnten eine Prognose über die klinische Reaktionsschwelle geben.

In unserer Studie zeigte sich, dass die alleinige Gabe einer hohen Allergenmenge an Gluten bei Patienten zur Reaktionsauslösung führen kann, selbst wenn Kofaktoren nicht präsent sind. Deshalb muss die nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie, die nur dann auftritt wenn Kofaktoren wie Anstrengung präsent sind, unterschieden werden von einer Nahrungsmittelanaphylaxie, die durch Anstrengung verstärkt, jedoch auch ohne diese auftreten kann. Wie die Ergebnisse unserer Studie darstellen, ist körperliche Anstrengung für eine Reaktionsauslösung nicht immer obligat. Eine weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie könnte deshalb vielleicht treffender als „kofaktorgetriggerte Nahrungsmittelallergie“ (augmentation factor-triggered food allergy (AFTFA)) bezeichnet werden.

Haut-Prick-Testungen, die Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern und orale Provokationstestungen mit Gluten können als guter Screening- und Bestätigungstest bei Patienten mit Verdacht auf weizenabhängige Anstrengungsanaphylaxie empfohlen werden. Es muss jedoch betont werden, dass die Patienten in unserer Studie während der Testungen

auf supraphysiologische Dosen von Gluten reagierten, während in der Vergangenheit im realen Leben deutlich geringere Mengen an Gluten ausgereicht hatten, um eine Reaktion auszulösen. Dies deutet darauf hin, dass die Reaktionsschwelle durch zusätzliche Faktoren, die noch teilweise unerkannt sind, beeinflusst wird. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, denn nur die Identifikation der Allergene und der Triggerfaktoren sowie eine intensive ärztliche Schulung und Diätberatung der Patienten verhindert zukünftige Anaphylaxien.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aihara M., Miyazawa M., Osuna H., Tsubaki K., Ikebe T., Aihara Y., Ikezawa Z., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol*, 2002. 146(3): p. 466-72.
2. Banerji A., Long A.A., Camargo C.A., Jr., Diphenhydramine versus nonsedating antihistamines for acute allergic reactions: a literature review. *Allergy Asthma Proc*, 2007. 28(4): p. 418-26.
3. Barg W., Medrala W., Wolanczyk-Medrala A., Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011. 11(1): p. 45-51.
4. Barg W., Wolanczyk-Medrala A., Obojski A., Wytrychowski K., Panaszek B., Medrala W., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008. 18(4): p. 312-5.
5. Beaudouin E., Renaudin J.M., Morisset M., Codreanu F., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis--update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2006. 38(2): p. 45-51.
6. Berlitz H.-D., Grosch W., Schieberle P., *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, 5. Auflage Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2001, S. 656-727.
7. Bjarnason I., MacPherson A., Hollander D., Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 1995. 108(5): p. 1566-81.
8. Boldt J., Volumenersatz beim schwerkranken Intensivpatienten. *Anaesthesist* 1998; 47:778-85.
9. Boldt J., Priebe H.J., Intravascular volume replacement therapy with synthetic colloids: is there an influence on renal function? *Anesth Analg*, 2003. 96(2): p. 376-82, table of contents.
10. Brockow K., Jofer C., Behrendt H., Ring J., Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 2008. 63(2): p. 226-32.
11. Brockow K., Metcalfe D.D., Mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001. 1(5): p. 449-54.
12. Brockow K., Ring J., Erstmassnahmen bei Anaphylaxie. *MMW Fortschr Med* 2001; 143:32-4.
13. Brockow K., Ring J., Notfall: Anaphylaktischer Schock, Erste Hilfe für den Allergiker. *Der Allgemeinarzt* 4/2005, S.26-28.
14. Brockow K., Vieluf D., Puschel K., Grosch J., Ring J., Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 104(1): p. 237-8.
15. Brokmann J., Rossaint R., *Repetitorium Notfallmedizin* 2. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012, S. 175.
16. Brown S.G., Mullins R.J., Gold M.S., Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust*, 2006. 185(5): p. 283-9.
17. Bruijnzeel-Koomen C., Ortolani C., Aas K., Bindslev-Jensen C., Bjorksten B., Moneret-Vautrin D., Wuthrich B., Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy*, 1995. 50(8): p. 623-35.
18. Buhner S., Reese I., Kuehl F., Lochs H., Zuberbier T., Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy*, 2004. 59(10): p. 1118-23.
19. Castells M., *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions* Springer Science + Business Media, LLC 2011, S.27-28.
20. D'Inca R., Varnier M., Mestriner C., Martines D., D'Odorico A., Sturniolo G.C., Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1999. 31(3): p. 205-10.
21. Dohi M., Suko M., Sugiyama H., Yamashita N., Tadokoro K., Juji F., Okudaira H., Sano Y., Ito K., Miyamoto T., Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:34-40.
22. Dreborg S., The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol*, 1989. 21(4 Pt 2): p. 820-1.
23. Dreborg S., Skin test in diagnosis of food allergy. *Allergy Proc*, 1991. 12(4): p. 251-4.
24. Duda D., Dick W., Lorenz W., Anaphylactic shock. Resuscitation 1998. 4th Congress of the European Resuscitation Council. Bologna: Monduzzi, 1998: 15-9.
25. Eisenbrand G., Meyer A.H., Schreier P., *RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie*, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, 2006, S.460-461.
26. Elamin E., Jonkers D., Juuti-Uusitalo K., van Ijendoorn S., Troost F., Duimel H., Broers J., Verheyen F., Dekker J., Masclee A., Effects of ethanol and acetaldehyde on tight junction integrity: in vitro study in a three dimensional intestinal epithelial cell culture model. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35008.

27. Farhadi A., Keshavarzian A., Kwasny M.J., Shaikh M., Fogg L., Lau C., Fields J.Z., Forsyth C.B., Effects of aspirin on gastroduodenal permeability in alcoholics and controls. *Alcohol*, 2010. 44(5): p. 447-56.
28. Fiedler E.M., Zuberbier T., Worm M., A combination of wheat flour, ethanol and food additives inducing FDEIA. *Allergy*, 2002. 57(11): p. 1090-1.
29. Fukunaga A., Shimizu H., Tanaka M., Kikuzawa A., Tsujimoto M., Sekimukai A., Yamashita J., Horikawa T., Nishigori C., Limited Influence of Aspirin Intake on Mast Cell Activation in Patients with Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis: Comparison Using Skin Prick and Histamine Release Tests. *Acta Derm Venereol*, 2011.
30. Gallgher E., *Gluten-Free Food Science and Technology*. Blackwell Publishing Ltd., 2009, S.36-38.
31. Gordins P M.-T.A., Spickett GP, The role of omega-5 gliadin-specific IgE test in diagnosing exercise-induced wheat allergy *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155:93-4.
32. Hanakawa Y., Tohyama M., Shirakata Y., Murakami S., Hashimoto K., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998; 138:898-900.
33. Inoue N., Yamamoto A., Matsumoto S., al. e., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis that was difficult to evoke by a provocation test. *Alerugi* 2011; 60:1560-6.
34. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F., Motala C., Ortega Martell J.A., Platts-Mills T.A., Ring J., Thien F., Van Cauwenberge P., Williams H.C., Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 113(5): p. 832-6.
35. Joint Task Force on Practice P., American Academy of Allergy A., Immunology, American College of Allergy A., Immunology, Joint Council of Allergy A., Immunology, The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 115(3 Suppl 2): p. S483-523.
36. Kidd J.M., 3rd, Cohen S.H., Sosman A.J., Fink J.N., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1983. 71(4): p. 407-11.
37. Köhn F.M., Ring J., *Fallstricke und Fehlerquellen in der Dermatologie*. Springer-Verlag, Wien, 2004, S.109-112.
38. Kohno K., Matsuo H., Takahashi H., Niihara H., Chinuki Y., Kaneko S., Honjoh T., Horikawa T., Mihara S., Morita E., Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2013; 62:229-38.
39. Kushimoto H., Aoki T., Masked type I wheat allergy. Relation to exercise-induced anaphylaxis. *Arch Dermatol*, 1985. 121(3): p. 355-60.
40. Lambert G.P., Intestinal barrier dysfunction, endotoxemia, and gastrointestinal symptoms: the 'canary in the coal mine' during exercise-heat stress? *Med Sport Sci*, 2008. 53: p. 61-73.
41. Lambert G.P., Boylan M., Laventure J.P., Bull A., Lanspa S., Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med*, 2007. 28(9): p. 722-6.
42. Lambert G.P., Lang J., Bull A., Pfeifer P.C., Eckerson J., Moore G., Lanspa S., O'Brien J., Fluid restriction during running increases GI permeability. *Int J Sports Med*, 2008. 29(3): p. 194-8.
43. Lieberman P., Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003. 3(4): p. 313-8.
44. Lieberman P., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Kemp S.F., Lang D.M., Bernstein D.I., Bernstein J.A., Burks A.W., Feldweg A.M., Fink J.N., Greenberger P.A., Golden D.B., James J.M., Kemp S.F., Ledford D.K., Lieberman P., Sheffer A.L., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A., Lang D., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S., Wallace D., The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(3): p. 477-80 e1-42.
45. Lin R.Y., Schwartz L.B., Curry A., Pesola G.R., Knight R.J., Lee H.S., Bakalchuk L., Tenenbaum C., Westfal R.E., Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 106(1 Pt 1): p. 65-71.
46. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C., Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*, 1987. 79(4): p. 660-77.
47. Loibl M., Schwarz S., Ring J., Halle M., Brockow K., Definition of an exercise intensity threshold in a challenge test to diagnose food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*, 2009. 64(10): p. 1560-1.
48. Ludolph-Hauser D., Rueff F., Fries C., Schopf P., Przybilla B., Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet*, 2001. 357(9253): p. 361-2.
49. Matsukura S., Aihara M., Sugawara M., Kunimi Y., Matsuki M., Inoue Y., Kambara T., Ikezawa Z., Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp*

- Dermatol, 2010. 35(3): p. 233-7.
50. Matsuo H., Kohno K., Niihara H., Morita E., Specific IgE determination to epitope peptides of omega-5 gliadin and high molecular weight glutenin subunit is a useful tool for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Immunol*, 2005. 175(12): p. 8116-22.
  51. Matsuo H., Morimoto K., Akaki T., Kaneko S., Kusatake K., Kuroda T., Niihara H., Hide M., Morita E., Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:461-6.
  52. Meddings J.B., Sutherland L.R., Byles N.I., Wallace J.L., Sucrose: a novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology*, 1993. 104(6): p. 1619-26.
  53. Menard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M., Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 2010; 3:247-59.
  54. Mertes P., Alla F., Tréchet P., Auroy Y., Jouglu E., Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):366-73.
  55. Mertes P., Malinovsky J., Jouffroy L., Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W., Terreehorst I., Brockow K., Demoly P., ENDA, Allergy E.I.G.o.D., Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):442-53.
  56. Moll I., *Duale Reihe Dermatologie*, 7. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, S.143-144.
  57. Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., Kanny G., Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*, 2005. 60(4): p. 443-51.
  58. Morisset M., Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Guénard L., Beaudouin E., Flabbée J., Hatahet R., Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1046-51.
  59. Morita E., Matsuo H., Chinuki Y., Takahashi H., Dahlstrom J., Tanaka A., Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*, 2009. 58(4): p. 493-8.
  60. Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilò M.B., Brockow K., Fernández Rivas M., Santos A.F., Zolkipli Z.Q., Bellou A., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Clark A.T., Demoly P., Dubois A.E.J., DunnGalvin A., Eigenmann P., Halken S., Harada L., Lack G., Jutel M., Niggemann B., Ruëff F., Timmermans F., Vlieg-Boerstra B.J., Werfel T., Dhami S., Panesar S., Akdis C.A., Sheikh A., Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045.
  61. Niggemann B., Beyer K., Erdmann S., Fuchs T., Kleine-Tebbe J., Lepp U., Raithel M., Reese I., Saloga J., Schäfer C., Szépfalusi Z., Vieths S., Zuberbier T., Werfel T., Worm M., Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie *Allergo J* 1998; 7:45-50.
  62. Norman K., Pirllich M., Schulzke J., Smoliner C., Lochs H., Valentini L., Bühner S., Increased intestinal permeability in malnourished patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:1116-9.
  63. Pals K.L., Chang R.T., Ryan A.J., Gisolfi C.V., Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol* 1997; 82:571-6.
  64. Panesar S.S., Javad S., de Silva D., Nwaru B.I., Hickstein L., Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilò M.B., Cardona V., Dubois A.E., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Fernandez-Rivas M., Halken S., Lack G., Niggemann B., Santos A.F., Vlieg-Boerstra B.J., Zolkipli Z.Q., Sheikh A., Group E.F.A.a.A., The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 68 (2013) 1353–1361
  65. Park H.J., Kim J.H., Kim J.E., Jin H.J., Choi G.S., Ye Y.M., Park H.S., Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of omega-5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012. 157(2): p. 147-50.
  66. Peters R.L., Gurrin L.C., Allen K.J., The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012. 23(4): p. 347-52.
  67. Plewig G., Thomas P., *Fortschritte in der Praktischen Dermatologie und Venerologie* 2006. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 380-383.
  68. Przybilla B., Ruëff F., Walker A., Råwer H.C., Aberer W., Bauer C.P., Berdel D., Biedermann T., Brockow K., Forster J., Fuchs T., Hamelmann E., Jakob T., Jarisch R., Merk H.F., Müller U., Ott H., Sitter W., Urbanek R., Wedi B., Diagnose und Therapie der Bienen und Wespengiftallergie - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2011; 20: 318–39
  69. Pumphrey R.S., Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 2000. 30(8): p. 1144-50.
  70. Pumphrey R.S., Stanworth S.J., The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy*, 1996. 26(12): p. 1364-70.

71. Ring J., *Angewandte Allergologie*. Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG, München, 2004, S.19-20, S.89-106, S.138-143.
72. Ring J., Behrendt H., *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology*. Clin Rev Allergy Immunol, 1999. 17(4): p. 387-99.
73. Ring J., Behrendt H., de Weck A., *History and classification of anaphylaxis*. Chem Immunol Allergy, 2010. 95: p. 1-11.
74. Ring J., Beyer K., Biedermann T., Bircher A., Duda D., Fischer J., Friedrichs F., Fuchs T., Gieler U., Jakob T., Klimek L., Lange L., Merk H.F., Niggemann B., Pfaar O., Przybilla B., Rueff F., Rietschel E., Schnadt S., Seifert F., Sitter H., Varga E.M., Worm M., Brockow K., *Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie Allergo J Int* 2014; 23: 1.
75. Ring J., Brockow K., Behrendt H., *Adverse reactions to foods*. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 2001. 756(1-2): p. 3-10.
76. Ring J., Brockow K., Behrendt H., *History and classification of anaphylaxis*. Novartis Found Symp, 2004. 257: p. 6-16; discussion 16-24, 45-50, 276-85.
77. Ring J., Darsow U., *Idiopathic anaphylaxis*. Curr Allergy Asthma Rep, 2002. 2(1): p. 40-5.
78. Ring J., Grosber M., Mohrenschrager M., Brockow K., *Anaphylaxis: acute treatment and management*. Chem Immunol Allergy, 2010. 95: p. 201-10.
79. Rodeck B., *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Springer Medizinverlag, Heidelberg, 2008, S. 234.
80. Romano A., Di Fonso M., Giuffreda F., Quarantino D., Papa G., Palmieri V., Zeppilli P., Venuti A., *Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis*. Allergy 1995; 50:817-24.
81. Ryan A.J., Chang R.T., Gisolfi C.V., *Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running*. Med Sci Sports Exerc, 1996. 28(6): p. 698-705.
82. Saloga J., Klimek L., Buhl R., Mann W., Knop J., *Allergologie Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*. Schattauer GmbH, Stuttgart, 2006, S. 267-269.
83. Sampson H.A., Mendelson L., Rosen J.P., *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. N Engl J Med, 1992. 327(6): p. 380-4.
84. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F., Jr., Bock S.A., Branum A., Brown S.G., Camargo C.A., Jr., Cydulka R., Galli S.J., Gidudu J., Gruchalla R.S., Harlor A.D., Jr., Hepner D.L., Lewis L.M., Lieberman P.L., Metcalfe D.D., O'Connor R., Muraro A., Rudman A., Schmitt C., Scherrer D., Simons F.E., Thomas S., Wood J.P., Decker W.W., *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. Ann Emerg Med, 2006. 47(4): p. 373-80.
85. Schünemann C., *Lernfelder der Bäckerei und Konditorei - Verkauf, 2. Auflage*. Gildebuchverlag GmbH & Co., Alfeld/Leine, 2008, S. 138.
86. Sheffer A.L., Austen K.F., *Exercise-induced anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 1980. 66(2): p. 106-11.
87. Sheffer A.L., Tong A.K., Murphy G.F., Lewis R.A., McFadden E.R., Jr., Austen K.F., *Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation*. J Allergy Clin Immunol, 1985. 75(4): p. 479-84.
88. Siegenthaler W., Blum H., *Klinische Pathophysiologie, 9. Auflage*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006, S. 547-551.
89. Simons F., Arduzzo L., Bilò M., El-Gamal Y.M., Ledford D.K., Ring J., Sanchez-Borges M., Senna G.E., Sheikh A., Thong B.Y., *World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis*. World Allergy Organ J. 2011 Feb;4(2):13-37.
90. Simons F.E., Frew A.J., Ansotegui I.J., Bochner B.S., Golden D.B., Finkelman F.D., Leung D.Y., Lotvall J., Marone G., Metcalfe D.D., Muller U., Rosenwasser L.J., Sampson H.A., Schwartz L.B., van Hage M., Walls A.F., *Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches*. J Allergy Clin Immunol, 2007. 120(1 Suppl): p. S2-24.
91. Snegaroff J., Bouchez-Mahiou I., Pecquet C., Branlard G., Lauriere M., *Study of IgE antigenic relationships in hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Int Arch Allergy Immunol, 2006. 139(3): p. 201-8.
92. Stephan V., Zimmermann A., Kuhr J., Urbanek R., *Determination of N-methylhistamine in urine as an indicator of histamine release in immediate allergic reactions*. J Allergy Clin Immunol, 1990. 86(6 Pt 1): p. 862-8.
93. Thonack C., *Der Privatarzt. Medizin & Management, Ausgabe 3*, MiM Verlagsgesellschaft mbH, März 2010, S.10.
94. Trautmann A., *Allergiediagnose, Allergietherapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S.120.
95. van Nieuwenhoven M.A., Geerling B.J., Deutz N.E., Brouns F., Brummer R.J., *The sensitivity of the*

- lactulose/rhamnose gut permeability test. *Eur J Clin Invest*, 1999. 29(2): p. 160-5.
96. Vane J.R., Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, 1971. 231(25): p. 232-5.
  97. Vieths S., Gentechnisch veränderte Lebensmittel: Nutzen oder Risiko für Allergiepationen. *Allergo J* 2000;9(6):328.
  98. Webb L.M., Lieberman P., Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. 97(1): p. 39-43.
  99. Welsch U., Deller T., *Lehrbuch Histologie*, 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, 2006, S. 15-36.
  100. Wittbrodt E.T., Spinler S.A., Prevention of anaphylactoid reactions in high-risk patients receiving radiographic contrast media. *Ann Pharmacother*, 1994. 28(2): p. 236-41.
  101. Wong G.K., Huissoon A.P., Goddard S., Collins D.M., Krishna M.T., Wheat dependent exercise induced anaphylaxis: is this an appropriate terminology? *J Clin Pathol*, 2010. 63(9): p. 814-7.
  102. Yocum M.W., Butterfield J.H., Klein J.S., Volcheck G.W., Schroeder D.R., Silverstein M.D., Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 104(2 Pt 1): p. 452-6.
  103. Zilic S., Barac M., Pesic M., Dodig D., Ignjatovic-Micic D., Characterization of proteins from grain of different bread and durum wheat genotypes. *Int J Mol Sci*, 2011. 12(9): p. 5878-94.
  104. Zink A., Ring J., Brockow K., Kofaktorgetriggerte Nahrungsmittelanaphylaxie. *Allergologie*, Jahrgang 37, Nr. 7/2014, S.1-7.

## Appendix I. Klinische Charakterisierung, immunologische Parameter und gastrointestinale Permeabilität in 16 Patienten mit oralen Provokationstestungen

Patient	Anzahl der Reaktionen	Schweregrad der Anaphylaxie <sup>1</sup>	SPT* Weizen Extrakt	SPT* Weizen Mehl	SPT* Gluten	IgE Weizen Mehl (kU/l)	IgE Gluten (kU/l)	IgE w-5 Gliadin (kU/l)	Gesamt IgE (IU/ml)	Gluten Provokation negativ <sup>2</sup>	Schwellenwert für Reaktion	Gliadin Spiegel <sup>2</sup> (pg/ml)	Intestinaler Permeabilitäts index <sup>2</sup>	Gastro-duodenale Permeabilität <sup>2</sup> (%)
1	20	2	3/4	5/40	7/40	2.57	9.0	11.5	288	G10	G10 + ASS500 + Al20	705	0.01	0.03
2	5	2	3/5	6/10	10/30	0.88	3.1	7.6	186	G10; G20 + ASS1000 + Al30; G10 + Ex	G60+ ASS1000 + Al30	1791	0.02	0.84
3	7	2	3/5	5/14	5/15	3.81	13.6	13.6	1499	none	G10	597	0.01	0.05
4	10	2	2/15	5/25	10/40	11.0	37.7	52.3	2119	G10; G30 + Ex	G20 + ASS1000 + Al30 ;G20 + MS	882	0.03	0.41
5	40	2	1/10	5/30	5/35	3.01	13.8	14.4	327	G10	G20 + ASS1000 + Al30 ;G30 + Ex	2111	0.02	0.11
6	10	2	6/10	8/30	15/20	2.25	5.1	12.7	184	G10	G60	15	nd	nd
7	100	3	3/5	5/30	10/30	3.15	3.6	0.7	313	G10 G60	G60 + ASS1000 + Al30	69	nd	nd
8	15	2	3/5	5/20	15/30	0.37	3.0	3.4	94,3	G30; G30 + Ex	G10+ ASS550 + Al20 ;G60	128	0.03	0.41
9	3	3	2/5	4/8	5/12	1.15	7.0	20.2	284	G60	G80 + ASS1000 + AL30	260	nd	nd
10	20	2	3/4	10/11	8/10	0.22	1.1	1.5	81,3	none	G10	659	0.02	0.07
11	15	3	3/8	6/15	10/20	3.08	9.3	17.2	1456	none	G40 + ASS500 + AL10	nd	nd	nd
12	15	3	2/10	2/3	5/25	2.26	6.1	19.8	320	none	G20	nd	nd	nd
13	50	4	2/9	7/12	9/30	0.71	2.3	4.6	150	G20	G20 + ASS500 + AL10 + Ex	nd	nd	nd
14	4	2	0/0	4/25	5/20	0	4.1	10.0	343	G10; G20; G20 + ASS1000 + AL10	G60 + ASS1000 + Al20	nd	nd	nd
15	4	3	2/10	5/20	6/25	0	1.2	2.6	151	G20; G20+ Ex; G30 + Ex + Al20	G60 + ASS1000 + Al20	nd	nd	nd
16	10	2	2/10	3/20	4/25	1.1	3.6	13.3	355	G20	G20 + ASS1000 + Al10	nd	nd	nd

<sup>1</sup>Nach Ring and Messmer: 1,nur Hautreaktion; 2, milde systemische Reaktion; 3 schwere systemische Reaktion; 4, klinischer Tod; <sup>2</sup>zum Reaktionszeitpunkt; \* Durchmesser der Quadel und †Rötung in mm; nd= nicht durchgeführt

## APPENDIX II: ANAMNESE-FRAGEBOGEN

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

### Fragebogen zur Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis (FDEIA)

Bitte zutreffende Antwort(en) ankreuzen bzw. ausfüllen

1. Wie oft hatten sie bereits eine Anaphylaxie (schwere allergische Reaktion)? \_\_\_\_\_
2. In welchem Alter trat die erste Reaktion auf? mit \_\_\_\_\_ Jahren
3. Haben Sie das Gefühl, dass die Reaktionen mit zunehmendem Alter schlimmer werden?
  - Schweregrad der Reaktion nimmt zu
  - Schweregrad der Reaktion nimmt ab
  - Schweregrad bleibt unverändert
4. Welches Zeit-Intervall liegt zwischen Essen und dem Ausbruch der Anaphylaxie?  
Mittelwert: etwa \_\_\_\_\_ Minuten  
nie vor \_\_\_\_\_ Minuten (Untergrenze) und nie nach \_\_\_\_\_ Minuten (Obergrenze)
5. Haben Sie Medikamente am Tag der Anaphylaxie eingenommen?
  - Ja und zwar: \_\_\_\_\_
  - Nein
6. Welche Vermutung haben Sie bezüglich der auslösenden Faktoren?  
Reaktion tritt auf
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten
  - auch ohne die Einnahme von Weizenprodukten
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und Medikamenten
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und Alkohol
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und körperlicher Anstrengung
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und auch in Ruhe
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und Stress
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und psychischer Belastung
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und abhängig vom Menstruationszyklus
  - nach dem Verzehr von Weizenprodukten und \_\_\_\_\_
7. Falls bei Ihnen die Reaktion in Verbindung mit körperlicher Anstrengung auftritt, geben Sie bitte die Intensität an:
  - Schwache Anstengung (z.B. Spaziergang)
  - Mäßig bis starke Anstrengung (z.B. Hausarbeit, Gartenarbeit)
  - Starke Anstrengung (z.B. Jogging)
  - Unbekannt
8. Bitte benennen Sie sämtliche Getreidesorten, die bei Ihnen zu einer Reaktion geführt haben:  
\_\_\_\_\_
9. Gibt es Weizenprodukte, die Sie ohne Probleme vertragen?  
\_\_\_\_\_

10. Wer führte bei Ihrer schwersten Reaktion die Behandlung durch?

- Laie
- Arzt im Krankenhaus
- Notarzt
- Hausarzt
- Eigene Behandlung
- \_\_\_\_\_

11. Welche Medikamente wurden verabreicht?

- Adrenalin-Autoinjector
- Beta2-Mimetika (Asthma-Spray)
- Antihistaminika
- Kortikosteroide
- Andere \_\_\_\_\_

12. Welche Symptome hatten sie bei Ihrer schwersten Reaktion?

- Hautjucken
- Hautrötung (Flüh)
- vereinzelte Quaddeln
- Quaddeln am ganzen Körper
- Atemnot
- Engegefühl im Hals
- Bewusstlosigkeit
- Blutdruckabfall/Herzrasen
- Bauchschmerzen/-Krämpfe
- Übelkeit/Erbrechen
- Durchfall
- Allergischer Schnupfen
- Allergisches Augentränen
- Sonstige Symptome \_\_\_\_\_

13. Sind bei Ihnen bereits orale Provokationstestungen mit Weizen im Krankenhaus durchgeführt worden?

- ja, in den Testungen habe ich auf die Gabe von Weizen positiv reagiert
- ja, aber in den Testungen konnte die Weizenallergie nicht festgestellt werden
- nein

14. Welche anderen diagnostischen Maßnahmen wurden bisher durchgeführt?

	positiv	negativ	nicht durchgeführt
Hauttest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spezifische IgE-Bestimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intradermaltest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basophilenaktivierungstest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges: _____			

15. Leiden Sie an

- Neurodermitis
- Heuschnupfen
- Asthma
- Nesselsucht
- Medikamentenüberempfindlichkeit
- keinem der genannten

16. Bestehen bei Ihnen allgemein gehäuft Beschwerden wie

- Verdauungsstörungen
- Blähungen
- Durchfälle
- Bauchschmerzen
  
- nein
- ja, aber selten
- ja, häufig

17. Haben Sie bereits eine Darmsanierung durchführen lassen?

- ja
- nein

18. Gab es ein besonderes Ereignis kurz bevor Ihre erste Reaktion aufgetreten ist?

- ja und zwar \_\_\_\_\_
- nein

19. Gibt es oder gab es allergischen Erkrankungen (z.B. allergisches Asthma, Heuschupfen oder Neurodermitis...) in Ihrer Verwandtschaft?

Vater	<input type="checkbox"/> und zwar _____
Mutter	<input type="checkbox"/> und zwar _____
Kinder	<input type="checkbox"/> und zwar _____
Geschwister	<input type="checkbox"/> und zwar _____
Großeltern	<input type="checkbox"/> und zwar _____
keine	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

20. Bestehen/bestanden sonstige Erkrankungen (Herz, Lunge...) bei Ihnen ?

- ja und zwar \_\_\_\_\_
- nein

21. Bestehen/bestanden sonstige allergische Erkrankungen, die bisher noch nicht genannt wurden?

- ja und zwar \_\_\_\_\_
- nein

**Gastrointestinaler Permeabilitätstest** **5-h-Test**

▶ Patientenklebchen ◀ (außerdem bitte ein zweites Klebchen für Leistungserfassung am Datenblatt anheften !!! )  
( bitte aufkleben ! )

Testdatum: \_\_\_\_\_  
 Name (Vor-, Nachname): \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: weiblich / männlich  
 Diagnose: \_\_\_\_\_ Ärztin/Arzt: \_\_\_\_\_  
 Klinik: \_\_\_\_\_  
 stationär  ambulant  zu Hause

1. Seit einiger Zeit bestehen folgende **Beschwerden** bei mir:
 

<input type="checkbox"/> Blähungen	<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen
<input type="checkbox"/> Durchfälle	<input type="checkbox"/> Blut im Stuhl
<input type="checkbox"/> Knochenschmerzen	<input type="checkbox"/>
2. Welche **Medikamente** haben Sie in der letzten Woche vor dem Test eingenommen? (auch Aspirin; Rheumamittel, fiebersenkende Mittel, Abführmittel)  
 Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . was und wieviel: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . was und wieviel: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . was und wieviel: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . was und wieviel: \_\_\_\_\_
3. Haben Sie in der Woche vor dem Test **alkoholische Getränke** zu sich genommen (Bier, Wein, Spirituosen) ?  
 ja,  nein Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . was und wieviel: \_\_\_\_\_
4. Sind Sie **Raucher?**  wieviel: \_\_\_\_\_ **Ex-Raucher:**  seit wann : \_\_\_\_\_ **Nichtraucher:**
5. Wann haben Sie zuletzt an einer **Erkältung**, Grippe oder anderer Infektion gelitten?  
 ungefähres Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_
6. Sind andere **Erkrankungen** (auch **Allergien!!**) bekannt?: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
7. In meiner Familie gibt es jemanden, der an Sprue, Morbus Crohn; Colitis Ulcerosa leidet.  ja  nein  
 Verwandtschaftsgrad: \_\_\_\_\_
9. Sind **Durchfälle während der ersten Stunden** nach Testbeginn aufgetreten?  ja  nein

10. Haben Sie den ganzen Harn gesammelt?  ja  
 nein  
 -----  
**B – Harnvolumen (5 h):** \_\_\_\_\_ ml **WICHTIG !!!!! Unbedingt notieren !!!!!**

**Anleitung****!!! Bitte vor dem Test sorgfältig lesen!!!****ZUBEHÖR**

- ✓ Datenblatt (Rückseite dieses Blatts) - bitte genau ausfüllen
  - ✓ eine Flasche Zuckerlösung zum Trinken bei Testbeginn
  - ✓ 1 kleine Plastikflasche A: zum Sammeln des ersten Harns nach dem Aufstehen
  - ✓ 1 große Plastikflasche B : zum Sammeln allen weiteren Harns bis Testende
-  **WARNUNG:** Die Sammelflaschen enthalten als Konservierungsmittel Natrium-Azid, daher für Kinder unerreichbar aufbewahren!!

**VORBEREITUNG**

-  In den 48 Stunden bevor Sie den Test ausführen sind Bier, Wein, Schnaps oder sonstige alkoholische Getränke nicht erlaubt.
-  Am Vorabend des Tests ist die letzte Mahlzeit bis spätestens 18 Uhr erlaubt, danach nur noch Leitungswasser bzw. Mineralwasser
-  In den letzten 24 Stunden vor dem Test möglichst auf alle Medikamente verzichten. Nicht erlaubt sind: Antibiotika (Absprache!!); Diuretika; Abführmittel; Rheumamittel, Aspirin..
-  Unmittelbar vor dem Test und während des Tests nicht rauchen!

**AUSFÜHRUNG****DAUER: 5 Stunden**

**Beginn:** ● Nach dem Aufstehen sammeln Sie einen Teil des ersten Harns in Flasche A (kleines Gefäß, bitte nur **halbvoll !!**). Gefäß verschließen und im Kühlschrank aufbewahren.



- Dann trinken Sie innerhalb von maximal 10 Minuten den Inhalt der Flasche mit der Testlösung aus.

- Während der **nächsten 2 Stunden:**

-  **NICHTS** trinken und **NICHTS** essen, auch **KEINEN** Kaugummi!

-  die Zähne **NICHT** putzen

-  **KEINE** Medikamente einnehmen

-  den gesamten Harn in der großen Plastikflasche B sammeln! Bitte im Kühlschrank aufbewahren!

**2 Stunden später:** ● 2 Stunden nach Trinken der Testlösung **trinken** Sie LEITUNGSWASSER bzw. MINERALWASSER soviel Sie wollen (mindestens ¼ Liter bis zu 1 Liter).



- Während der **nächsten 3 Stunden:**

-  **NICHTS** trinken und **NICHTS** essen, auch **KEINEN** Kaugummi!

-  die Zähne **NICHT** putzen

-  **KEINE** Medikamente einnehmen

-  den gesamten Harn in der großen Plastikflasche B sammeln! Bitte im Kühlschrank aufbewahren!

- 5 Stunden nach Trinken der Testlösung sammeln Sie den letzten Harn in die Flasche B.

- Die Testlösungs-Flasche können Sie wegwerfen, Gefäß A und Gefäß B gut verschließen und im Kühlschrank aufbewahren.



 Nun dürfen Sie essen und trinken wie gewohnt und Ihre Medikamente wieder einnehmen.

## **DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. med. Knut Brockow gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität durchführen zu können. Sein kompetenter Rat und die stets hervorragende Betreuung kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten während des gesamten Forschungsprojektes sehr zugute.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Martine Grosber für ihre Unterstützung in allen Belangen.

Bei Herrn Otto Zelger will ich mich ganz besonders für sein jederzeit tatkräftiges und herzliches Entgegenkommen bei den Oralen Provokationstestungen in der Sportmedizin bedanken.

Frau Dr. med. Luzia Valentini und Frau Martina Werich danke ich für die ausgezeichnete und akribische Hilfe bei der Auswertung der Gastrointestinalen Permeabilitätstests.

Ich danke Herrn PhD Hiroaki für die finanzielle Beteiligung am Projekt und die Durchführung der Laborarbeiten zur Bestimmung der Gliadinspiegel.

Ein herzliches Dankeschön auch an Frau Anke Klingelhöfer, die mit ihren kritischen und wertvollen inhaltlichen Anmerkungen in der Planung des Provokationsschemas mithalf.

Besonderer Dank gilt auch den Assistenzärztinnen und Schwestern der allergologischen Abteilung für ihre Hilfe bei den stationären Provokationstestungen

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten und Probanden bedanken, die an den klinischen und experimentellen Untersuchungen teilgenommen haben und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben.