

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas A. Luger -
Zentrum für Dermatologie

**Spezifisches IgE gegen CCD Determinanten beim Birke-Beifuß-Sellerie-
Syndrom**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Tentrup, Annika Birte

aus Münster

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Randolph Brehler

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ludger Figgener

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas A. Luger -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Randolf. Brehler
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. L. Figgener

Zusammenfassung

Spezifisches IgE gegen CCD Determinanten beim Birke-Beifuß-Sellerie-Syndrom

Tentrup, Annika

Einleitung: Ziel dieser Studie war es, die seit ihrer Erstbeschreibung kontrovers diskutierte Rolle der CCDs anhand von Birke-Beifuß-Sellerie-sensibilisierten Patienten näher zu charakterisieren.

Material und Methoden: Ausgewählt wurden 45 Patienten mit spez. IgE gegen Sellerie (mindestens 0,7 kU/l). Diese Gruppe wurde in CCD positive und CCD negative Patienten unterteilt. Als CCD Marker wurden spez. IgE-Antikörper gegen Bromelin, HRP und teilweise ASC und MUXF verwendet. Ausgewertet wurden spez. IgE Werte für Birken-, Beifuß- und Gräserpollen, Sellerie, Karotte, Insektengift und Latex, Hauttestergebnisse für Sellerie, Birke- und Beifußpollen sowie ein Fragebogen zur Eruiierung insbesondere von Pollinosesymptomen und Symptomen auf Nahrungsmittel (roher und gekochter Sellerie, Karotten, Äpfel, Nüsse, Erdnüsse und Gewürze).

Ergebnisse: 1.) Bei Sellerie- und Birkenpollen-IgE-sensibilisierten Patienten zeigen 28/45 anti-CCD-IgE, bei IgE-Sensibilisierung gegen Sellerie-Birke- und Beifußpollen weisen 27/34 anti-CCD-IgE auf. 2.) Bei vorliegendem anti-CCD-IgE sind IgE-Sensibilisierungen gegen Birken-, Beifuß- und Gräserpollen (23/24), Latex (21/22) und Insektengift (16/18) häufig. 3.) Positive Hauttests auf Sellerie und Birkenpollen treten häufiger bei fehlendem anti-CCD-IgE auf (13/16 bzw. 11/16 im Vergleich zu je 9/22). Einen positiven Hauttest auf Beifußpollen zeigen 2/2 Probanden mit IgE gegen CCDs. 4) Anamnestisch eruierte Symptome werden häufiger bei fehlendem anti-CCD-IgE angegeben (6/8 vgl. mit 3/8 bei rohem- und 6/12 vgl. mit 2/9 bei gekochtem Sellerie und vorliegendem anti-CCD-IgE). 5) IgE-Sensibilisierungen gegen Sellerie können hier bei allen Probanden durch IgE-Sensibilisierung gegen Beifuß- oder Birkenpollen erklärt werden und in 20/21 Fällen auch durch positive Hauttests. 6) Da das Risiko auf Sellerie klinisch zu reagieren am größten bei einer Sensibilisierung gegen Beifuß- und/ oder Birkenpollen ist (10/11), sollte bei einer Sensibilisierung auf diese Pollen der Hauttest auf Sellerie als Screeningtest durchgeführt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2009

in memoriam
meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allergie	1
1.2 Allergene	3
1.3 Nahrungsmittelallergie	5
1.4 Allergennomenklatur	6
1.5 Sellerie	7
1.6 Beifuß	9
1.7 Birke	12
1.8 Kreuzreaktivität	15
1.9 Kreuzreaktive Allergene	16
1.10 Nachweis von CCDs	19
1.11 Klinische Relevanz der CCDs	21
2. Material und Methoden	24
2.1 Patientenauswahl	24
2.2 Fragebogen	25
2.3 Hauttests	28
2.4 In-vitro-Diagnostik	30
2.5 Statistische Analyse	32
3. Ergebnisse	35
3.1 Patientenkollektiv	35
3.2 Ergebnisse Fragebogen	37
3.3 Hauttests	49
3.4 In-vitro-Diagnostik	52
3.5 Zusammenfassung CCD positive versus CCD negative Gruppe	62
3.6 Gruppenbildung	64
4. Diskussion	74
5. Literaturverzeichnis	92
6. Danksagung	103
7. Lebenslauf	104
8. Anhang	I

Abkürzungsverzeichnis

ÄDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
Api g	Apium graveolens (lateinisch echter Sellerie)
AK	Antikörper
Art v	Artemisia vulgaris (lateinisch gemeiner Beifuß)
ASC	Ascorbat Oxidase
-beschw.	Beschwerden
Bet v	Betula verrucosa (lateinisch Warzenbirke)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAP	Verfahren zur Bestimmung von spezifischem IgE
CCD	Kreuzreaktive Carbohydrat Determinante (crossreactive carbohydrate determinat)
DBPCFC	Doppelblind plazebokontrollierte Nahrungsmittel-Provokationstests (double-blind placebo-controlled food challenge)
EAST	“enzyme allergosorbent test”
ELISA	“Enzyme linked immunosorbent assay“
et al.	und andere (et alii)
DAAU	Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
gek.	gekochten
HRP	Meerrettichperoxidase (horseradish peroxidase)
Hrsg	Herausgeber
IgE	Immunglobulin E
IU	International Units
IUSIS	International Union of Immunological Societies
kDa	Kilodalton
KU/l	Kilo-Units pro Liter
lat.	lateinisch
LTP	Lipidtransferprotein
Max.	Maximum

Min.	Minimum
ml	Milliliter
MMXF ³	Man3XylFucGycNAc2 (M annose, 2 N-Acetylglucosaminen, 2 M annose, X ylose, Kern- α -1,3- F ucose)
MUXF ³	Man2XylFucGycNAc2 (M annose, 2 N-Acetylglucosaminen, u nsubstituiertes 3-Hydroxyl an der Beta-Mannose, X ylose, Kern- α -1,3- F ucose)
n	Anzahl der Probanden
n. d.	nicht bestimmt (not determined)
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
Nr.	Nummer
PR-Proteine	Pflanzenabwehrproteine (pathogenesis related Proteine)
SIT	Spezifische Immuntherapie
sog.	sogenannte
spez. IgE	spezifisches Immunglobulin E
SPSS	„Statistical package for the social sciences“, Software zur statistischen Datenanalyse
SPT	Hauttest (Skin Prick Test)
Sympt.	Symptome
system.	systemisch
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

In der folgenden Studie wird versucht die Rolle des spez. IgE gegen „crossreactive-carbohydrate-determinants“ (CCDs) beim Birke-Beifuß-Sellerie-Syndrom anhand von in vivo und in vitro Tests sowie anamnestisch eruierten Nahrungsmittel- und Pollinosesymptomen näher zu charakterisieren.

1.1 Allergie

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts (1906) führte Professor Clemens Peter Freiherr von Pirquet, Kinderarzt, Bakteriologe sowie Immunologe den Begriff „Allergie“ in die medizinische Fachsprache ein [93]. Er erkannte dabei als erster, dass Antikörper nicht nur schützende Immunantworten vermitteln können, sondern auch Ursache von Überempfindlichkeitsreaktionen sein können. Heute wird Allergie allgemein als eine verstärkte, spezifische Abwehrreaktion des erworbenen Immunsystems gegen normalerweise harmlose Substanzen in Form einer krankmachenden Überempfindlichkeit definiert [26].

Voraussetzung einer allergischen Reaktion ist eine vorherige Sensibilisierung. Die Sensibilisierung stellt eine nach dem Erstkontakt symptomlos ablaufende, fehlgeleitete spezifische Immunantwort dar, die das Risiko des Patienten, bei Zweitkontakt allergische Reaktionen zu zeigen, deutlich erhöht [26]. Diese allergischen Reaktionen können an verschiedenen Organsystemen lokal begrenzt oder systemisch auftreten. Häufig betroffen sind Haut und Schleimhäute, da hier direkter Kontakt zur Umwelt besteht [26]. Allergische Reaktionen reichen von Heuschnupfen, Mundschleimhautbeschwerden, Juckreiz und Magendarmbeschwerden, über Urtikaria, Asthma und Quincke-Ödem bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock [26].

Nach Coombs und Gell (1963) werden vier Allergietypen unterschieden [10]. Die häufigste Allergie ist die Typ-I-Allergie, die circa 90 % der Nahrungsmittelallergien darstellt [91,98]. Sie ist Immunglobulin E (IgE) vermittelt und führt nach Zweitkontakt mit einem Allergen innerhalb von Sekunden bis Minuten zu klinischen Symptomen. Die Typ-I-Allergie wird auch als IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp bezeichnet [26].

Eine Neigung zur Allergie kann durch eine genetische Disposition, die nach Coca und Cooke 1922 als Atopie bezeichnet wurde, bestehen: Sie tritt familiär gehäuft auf und zeichnet sich durch erhöhte IgE-Produktion aus [54]. IgE tritt auch bei nicht allergischen Personen auf und wird als möglicher Hinweis auf einen Befall von Parasiten, Tumoren (z. B. Lymphomen [26]) und anderen T-Zell-Regulationsstörungen (z.B. Autoimmunerkrankungen [26]) gewertet [93].

Pathomechanismus:

Die IgE-Antikörper lagern sich mit hoher Affinität an spezifische Fc-Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen (im Gewebe) und basophilen Granulozyten (im Blut) an und sensibilisieren sie somit. In der Manifestationsphase kommt es nach erneutem Allergenkontakt zur Bindung des Allergens an das spezifische IgE. Voraussetzung ist eine Bindung des Allergens mit zwei Epitopen an zellgebundene IgE-Antikörper damit es zur Kreuzvernetzung oder Überbrückung der IgE-Antikörper kommen kann, wodurch es dann zur Freisetzung von Histamin, Leukotrienen und anderen Botenstoffen aus den Mastzellen, bzw. Granulozyten kommt. Diese Mediatorenfreisetzung führt innerhalb von Sekunden zu den allergischen Symptomen. Die Sofortreaktion besteht im Wesentlichen aus Rötung und Ödem. Eine „Spätreaktion“ nach 4 - 24 Stunden wird durch ein eosinophilenreiches Infiltrat gekennzeichnet.

Allergische Reaktionen unterliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung [26]. Die quantitativen Beziehungen spielen sich jedoch in kaum messbaren Bereichen ab: Schon wenige Mikrogramm eines Allergen können bei entsprechend sensibilisierten Patienten Symptome auslösen [26,93]. Höhere Dosen hingegen können Toleranz induzieren [93].

Allergie versus Sensibilisierung:

Der Erstkontakt mit einem Allergen läuft klinisch inapparent ab und wird als Sensibilisierung bezeichnet [26]. In der Regel sollten bei einer Sensibilisierung spezifische IgE-Antikörper im Serum und ein positiver Hauttest vorliegen. Für das solitäre Vorliegen von allergenspezifischen IgE-Antikörpern gibt es keine spezielle Bezeichnung in der Literatur. Hierfür wird oft der Ausdruck „falsch

positiv“ verwendet. Diese Bezeichnung ist jedoch nicht korrekt, da der IgE-Antikörper ja vorliegt. In dieser Arbeit wird daher von IgE-Sensibilisierung gesprochen, wenn lediglich positive spez. IgE-Werte vorliegen. Eine Allergie liegt bei klinisch relevanter Sensibilisierung vor.

Biologische Aktivität versus klinische Relevanz:

Für die In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittelallergien stehen zahlreiche Testmethoden zur Verfügung [62]. Für wissenschaftliche Fragestellungen oder in Einzelfällen können, neben der Bestimmung von spez. IgE (serologischer Test), methodisch aufwendige Laborverfahren wie Histamin-Freisetzungstest, Basophilen-Aktivierungs- oder Degranulationstest, Leukotrin-Freisetzungstest oder der Lymphozyten-Stimulationstest (zelluläre Tests) eingesetzt werden [62]. Mit Hilfe von zellulären Tests kann die biologische Aktivität von Allergenen in vitro bestimmt werden. Als geeignete Methode hat sich dabei z.B. die Bestimmung der In-vitro-Histaminfreisetzung erwiesen [93].

Während bei der Bestimmung von spez. IgE im Serum zirkulierende Antikörper erfasst werden, wird durch die In-vitro-Histaminfreisetzung die Situation der Mediator-sezernierenden Zelle am besten wiedergegeben, ein Provokationstest beschreibt die Reaktion am Zielorgan am aussagekräftigsten [26]. Eine Zusammenschau aller Testbefunde in Kombination mit der Anamnese gibt Hinweise auf die klinische Relevanz einer Allergie.

In-vitro-Tests erlauben also nicht, ohne weitere Informationen aus Anamnese, Hauttests oder Provokationstests, die Diagnose einer klinisch relevanten Allergie zu stellen [26].

1.2 Allergene

Allergene sind für den Gesunden harmlose Umweltstoffe tierischen, pflanzlichen, mikrobiellen oder chemischen Ursprungs [26]. Es handelt sich um Proteine oder Glykoproteine, die für das Auslösen einer Immunantwort bestimmte Eigenschaften brauchen: Sie müssen vom Immunsystem als fremd angesehen werden und ein bestimmtes Molekulargewicht aufweisen [26]. Bei den IgE-vermittelten Allergien beträgt ihr Molekulargewicht 5 bis 70 kDa [26,93,98].

Dabei ist die untere Grenze für die Immunogenität entscheidend und die obere durch das Penetrationsvermögen durch die Schleimhäute vorgegeben [55]. Sie müssen eine gewisse Stabilität aufweisen, um allergische Symptome auslösen zu können [55]: Weniger stabile Allergene lösen vorwiegend ein orales Allergiesyndrom aus, stabilere Allergene häufiger auch enterale oder systemische Reaktionen [55]. Allergene tragen mindestens 2 IgE bindende Epitope in entsprechendem Abstand für die „Brückenbildung“ an der Mastzell- bzw. Basophilen-Oberfläche [55]. Die biochemische Funktion einiger Allergene konnte aufgeklärt werden: Es handelt sich um Enzyme, Enzyminhibitoren, regulatorische Proteine, Transport- oder Speicherproteine [55]. Trotz Kenntnis der Eiweißstruktur zahlreicher Allergene, ist bis lang nicht geklärt, was ein Antigen zum Allergen macht [2,26,55,93].

Der Zusammenhang zwischen IgE-Bindungspotential und dem Auftreten klinischer Symptome wird durch physikalische Eigenschaften wie Stabilität, Größe, Kompaktheit und Löslichkeit beeinflusst sowie durch immunologische Eigenschaften wie Wertigkeit und Affinität der Epitope [2]. Aus klinischer Sicht wird mit Allergenität die Fähigkeit eines Allergens Symptome auszulösen bezeichnet, aus immunologischer Sicht wird Allergenität als die Kapazität IgE-Antikörper zu binden definiert [2].

Glykoproteine:

Viele Allergene sind Glykoproteine, das bedeutet, es handelt sich um Proteine an die entweder O-glykosidisch über Hydroxylgruppen oder N-glykosidisch über Aminogruppen Kohlenhydratstrukturen gebunden sind [107]. Der Kohlenhydratanteil liegt in Form von Oligosaccharidketten vor und kann Glucose, Galaktose, Mannose, Fruktose, Fucose, D-Galaktosamin oder N-Acetyl-D-Glucosamin enthalten. Diese Glykoproteine entstehen durch posttranslationale Modifizierung des Proteins. Bei diesem Prozess werden Kohlenhydratstrukturen von spezifischen Glykosyltransferasen an die fertig polymerisierte Polypeptidkette gebunden [1]. Glykoproteine sind sehr weit verbreitet und kommen in fast allen Organismen und Zelltypen vor. Ihr Zuckeranteil beträgt bis zu 50 % und beein-

flusst die physiochemischen Eigenschaften des Gesamtmoleküls, wie die Konformationskonstanz und Proteolysekonsistenz.

Für eine allergische Reaktion bedarf es einer Wechselwirkung zwischen Allergen und dem Immunsystem. Vermittler dieser Wechselwirkungen sind sog. Epitope. Unterschieden werden Sequenzepitope, bei denen die erkannte Sequenz in der Primärstruktur liegt und Konformationsepitope, bei denen die erkannte Sequenz durch die Konformation gebildet wird.

1.3 Nahrungsmittelallergie

Bei den Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden Nahrungsmittelallergie und Nahrungsmittelintoleranz unterschieden [91,98]. Einer Allergie liegt eine immunologische Reaktion zugrunde, die zu einer Sensibilisierung führt, bei einer Intoleranz handelt es sich um eine nicht immunologische Reaktion [91,98]. Klinisch sind beide jedoch nur schwierig zu unterscheiden [98]. Beispiele für Intoleranzen sind Reaktionen auf Additiva (Nahrungsmittelzusatzstoffe), wie Farbstoffe oder Konservierungsstoffe [89].

Bei den Nahrungsmittelallergien werden, nach der Art der Auslösung einer Immunantwort, zwei Gruppen unterschieden: Die stabilen, klassischen Klasse-1-Nahrungsmittelallergene verursachen direkt durch gastrointestinale Aufnahme [63,91] eine Sensibilisierung und spätere IgE-Ausschüttung. Wüthrich und Blötzer differenzieren hier zwischen Sensibilisierung im Säuglings- oder Kleinkindalter (Typ A) und Sensibilisierung erstmals im Erwachsenenalter (Typ C), wobei letztere als selten beschrieben werden [126].

Bei der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie durch Klasse-2-Nahrungsmittelallergene liegt eine primäre Sensibilisierung gegen Pollenallergene vor [21]. Ein Erstkontakt zu einem Nahrungsmittel kann allergische Symptome auslösen, wenn das Nahrungsmittelallergen an kreuzreagierende, mastzellgebundene IgE-Antikörper bindet. Allergische Symptome können also zusätzlich zu den Pollenallergenen auch durch kreuzreaktive Nahrungsmittelallergene ausgelöst werden [91]. Die klinische Relevanz der Pollenallergie spielt dabei *keine* Rolle [65,89,100]. Patienten mit polyvalenten Pollenallergien tragen ein höheres Risiko an einer Nahrungsmittelallergie zu erkranken [98].

Kreuzreaktionen können aber auch klinisch irrelevant sein. Häufig treten im Hauttest oder im spezifischen IgE positive Befunde auf, obwohl die Patienten entsprechende Nahrungsmittel symptomfrei vertragen.

Kreuzreaktive Nahrungsmittelallergien haben in den letzten Jahren [81] aufgrund von vermehrter Pollenfreisetzung [36], veränderter Ernährungsgewohnheiten und einer größeren Anzahl an sensibilisierenden Proteinen [63] überproportional zugenommen [81].

Die Bedeutung der Nahrungsmittelallergie liegt nicht nur in ihrer Häufigkeit und ihrer weiteren Zunahme, sondern auch in dem Risiko schwerer, lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen [26].

1.4 Allergennomenklatur

Allergene werden, nach der IUSIS/ WHO-Komitee-Empfehlung, nach ihrem taxonomischen Herkunftsorganismus benannt. Der Allergenname besteht in der Regel aus den ersten drei Buchstaben der Gattung (Genus) und dem ersten Buchstaben der Art (Spezies), gefolgt von einer arabischen Zahl [55,98]. In einigen Fällen sind zur Unterscheidung verschiedener Arten zwei Buchstaben notwendig. Die Zahlen werden in der Reihenfolge der Allergenidentifizierung vergeben, wobei homologe Allergene nach Möglichkeit die gleiche Ziffer erhalten [93], da es zwischen ihnen gehäuft zu Kreuzreaktionen kommt. Homologe des Birkenpollen-Majorallergens Bet v 1 tragen alle die Ziffer 1, wobei ein Umkehrschluss nicht möglich ist. Bei Mitgliedern der Fagales werden die Profiline mit der Ziffer 2 markiert (Bet v 2), in den Familien der Apiaceae und der Rosaceae tragen die Profiline die Nummer 4 (Api g 4), da die Ziffer 2 bei Rosaceae bereits für Thaumatin-homologe Allergene und die Ziffer 3 bereits für Lipidtransferproteine vergeben waren.

Verschiedene Isoallergene (Allergene einer Art mit über 67 % Identität der Aminosäuresequenz [85]) werden mit zwei weiteren arabischen Ziffern durch einen Punkt von der ersten getrennt dargestellt [93]. Diese Isoallergene können wiederum mehrere Varianten besitzen, die durch eine dritte und vierte Ziffer

nach dem Punkt dargestellt werden und eine Sequenzidentität von über 97 % (z. B. Api g 1.0101) zeigen. Natürliche und rekombinante Allergene werden durch die Buchstaben n und r unterschieden (z. B. nApi g 1, rApi g 1).

Die Allergennomenklatur wurde vereinfacht dargestellt, soweit es zum Verständnis, der in dieser Arbeit behandelten Allergene, notwendig ist. Es ist darauf hinzuweisen, dass zahlreiche Abweichungen vorkommen und aus Gründen der Vereinheitlichung Allergene umbenannt wurden, z.B. Api g 2 in Api g 1.0102 und Bet v 5 in Bet v 6.

Die Allergene werden in Major- und Minorallergene unterteilt: Majorallergene stellen Hauptallergene dar, die bei mehr als 50 % der Patienten auftreten [93], Minorallergene treten bei weniger als 50 % der Patienten auf. Noch weiter differenziert Jäger [55] zwischen Majorallergenen, Vorkommen bei mehr als 50 % der Patienten, Minorallergenen bei weniger als 20 % der Patienten und Intermediärallergenen, bei 20-50 % der Probanden. Diese Einteilung kann bei verschiedenen Patientenkollektiven jedoch unterschiedlich ausfallen und ist daher umstritten.

1.5 Sellerie

Sellerie (*Apium graveolens*) gehört zu der Familie der Apiaceae und stellt eine Kulturpflanze dar, die als Gemüse und Küchengewürz schon seit Jahrhunderten angewendet wird [96].

Die Sellerieallergie gehört mit bis zu 40 % [127] zu den wichtigsten pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien in Zentraleuropa [49,130], die wiederum die Hauptursache für Nahrungsmittelallergien bei Jugendlichen und Erwachsenen darstellen [92]. Der erste Fall einer allergischen Reaktion auf Sellerie wurde 1926 in Zürich dokumentiert [53]. Seitdem gibt es zahlreiche Berichte über allergische Symptome nach Sellerieverzehr [14,19,89,96,127]. Sellerie stellt ein häufig verwendetes Nahrungsmittel dar: Es wird sowohl roh in Salaten als auch gekocht als Gemüse verwendet und befindet sich als Gewürz häufig in Suppen, Saucen, Gewürzmischungen und Fertiggerichten [12]. In zusammengesetzten Lebensmitteln müssen andere zugesetzte Lebensmittel nicht

deklariert werden, da sie keine „Zusatzstoffe“ sind und damit nicht der Deklarationspflicht unterliegen [42], welches Sellerie zu einem häufigen und „verborgenem“ Allergen macht [56].

Die Sellerieallergie weist ein breites Spektrum an Symptomen auf, welche von lokal begrenzter Kontakturtikaria [19,128], über Rhinokonjunktivitis [89,127], Quincke-Ödem, Urtikaria [96] und Magendarmproblemen bis hin zum anaphylaktischen Schock reicht [19,96,128]. Systemische Reaktionen treten in bis zu 50 % der Fälle auf [116].

Sellerie zeigt Kreuzreaktionen zu Beifuß- und Birkenpollen sowie zu anderem Gemüse, Früchten und Gewürzen [84,100,127,128,130]. Assoziationen bestehen zu Doldenblütlern wie Anis, Dill, Fenchel, Koriander, Liebstöckel und Karotte, zu Lippenblütlern wie Basilikum, Majoran, Oregano und Thymian [61] sowie zu Kernobst, Mango, Melone, Gurke, Curry-Gewürzmischung, Paprika und Pfeffer.

Die Sellerieallergene sind zum Teil hitzelabil und erklären Reaktionen auf rohen Sellerie und Selleriegewürz, zum Teil hitzestabil und für Reaktionen auf gekochten Sellerie verantwortlich [12]. Dabei entstehen bei Erhitzung keine neuen Allergene: Die Allergenität des gekochten Selleries ist durch Restaktivität der Allergene des rohen Selleries zu erklären [12]. Hitzestabile Allergene werden für die Sellerie-Beifußpollenassoziation verantwortlich gemacht, hitzelabile Allergene für die Sellerie-Birkenpollenassoziation [130].

Durch thermale Behandlung wird die IgE-Reaktivität von CCDs nicht beeinflusst, das Sellerie-Profilin ist hitzelabiler als CCDs, aber stabiler als *Api g 1*, welches das hitzelabilsten Sellerieallergen darstellt [12,58,115]. Es sollte jedoch vom Sensibilisierungsmuster nicht auf das Risiko einer klinischen Reaktion geschlossen werden [12].

Im Sellerie wurden bislang verschiedene Allergene identifiziert:

Api g 1 stellt das Majorallergen des Selleries dar [116]. Es gehört zu der Gruppe der PR-10-Proteine (Pflanzenabwehrproteine), zeigt 60 % Homologie zum Birkenpollenmajorallergen Bet v 1 und ist für birkenpollenspezifische Kreuz-

reaktionen verantwortlich [116]. Api g 1 besitzt ein Molekulargewicht von 16 kDa [69,116] und weist keine Glykolysationen auf [22].

Api g 3 stellt ein Minorallergen dar [56]. Es gehört zu den chlorophyllbindenden Proteinen [95].

Api g 4, das Sellerieprofilin ist mit 23 % [116] Vorkommen ebenfalls ein Minorallergen. Es besitzt eine Molekularmasse von 14,3 kDa, besteht aus 124 Aminosäuren und zeigt 80 % Sequenzidentität mit Bet v 2, dem Birkenpollenprofilin [117]. *Api g 4* ist sehr verdauungsstabil [57].

Api g 5 stellt ein zur Familie der Flavoproteine gehörendes Glykoprotein [23] mit einem Molekulargewicht von 58 kDa dar [69]. Dieses Sellerieallergen ist zu IgE-Bindungen und Basophilen-Aktivierung in der Lage, die ausschließlich N-Glykan-vermittelt sind, wobei u.a. die MUXF- und MMXF-Strukturen vorliegen [23]. Die Kreuzreaktionen zwischen *Api g 5* und anderen Allergenen mit hohem Molekulargewicht in Beifuß- und Birkenpollen tragen zur Erklärung der klinischen Korrelation zwischen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen bei [23].

CCDs wurden von einigen Autoren als eine der Major-IgE-bindenden Strukturen bei Sellerieallergikern beschrieben [69,116].

Insgesamt ist die IgE-Kreuzreaktivität bei der Sellerieallergie drei verschiedenen kreuzreaktiven Allergenen zuzuschreiben [19]: Bet v 1-Homologen, Profilinen und CCDs [31], wobei Sellerie und Birkenpollen alle drei Molekülgruppen teilen, Sellerie und Beifußpollen nur zwei (Bet v 1 Homologe wurden in Beifußpollen nicht gefunden) [19].

1.6 Beifuß

Der Beifuß (*Artemisia vulgaris*) gehört zur botanischen Familie der Asteraceae (Compositae) und stellt eine der am weitesten verbreiteten Kräuter in Europa, Nordamerika und Teilen Asiens dar [65]. Er ist überwiegend in den feuchten

und gemäßigten Klimazonen der nördlichen Hemisphäre und im mediterranen Becken vertreten [97]. Unter dem botanisch falschen Begriff Kräuter werden ca. 40.000 Spezies zusammengefasst, die weder zu den Bäumen noch zur Familie der Gräser zählen. Die Asteraceae oder Compositae Familie ist eine der größten Familien der Blütenpflanzen mit über 1.100 Gattungen und 20.000 Spezies [123]. Unter ihnen sind jedoch nur wenige, die Pollen produzieren und windbestäubend sind und damit allergene Relevanz zeigen. Die wichtigsten unter ihnen sind Beifuß und Traubenkraut [123]. Der gemeine Beifuß stellt eine von rund 200 Arten der Gattung *Artemisia* dar, die zu Ehren der griechischen Göttin der Jagd und Fruchtbarkeit Artemis (lat. Diana) benannt wurde [47]. Er wächst zumeist wild am Wegesrand („bei Fuß“) [65]. Pollen des gemeinen Beifuß sind hauptverantwortlich für die Pollinose im Spätsommer und zu Herbstbeginn [60,123,125], wobei es regionale Unterschiede gibt: In West- und Zentraleuropa tritt die Hauptpollenflugsaison Ende Juli und im August auf, in mediterraner Gegend hingegen im September und Anfang Oktober [97]. Beifußpollen stellen nach Gräser- und Baumpollen das dritt wichtigste Pollinose auslösende Allergen dar [65]. Die Symptome von Beifußpollenpollinosepatienten sind oft schwerwiegender als bei Birkenpollenpollinosepatienten und treten in bis zu 50 % mit systemischen Symptomen auf [116]. Birken- und Beifußpollensensibilisierungen treten mit einer Koinzidenz von über 70 % häufig gemeinsam auf [96]. Bei den Beifußpollen sind sehr ausgedehnte Kreuzreaktionen möglich, die sich nicht an taxonomische Grenzen halten: Neben Assoziationen zu verwandten Allergenen anderer Vertreter der Korbblütler (Compositae) wie Arnica, Sonnenblume, Traubenkraut, Estragon [98,129], Löwenzahn, Kamille, Wermut und Artischocke [129], bestehen häufig Kreuzreaktionen zu Doldenblütern (Umbelliferae) wie Sellerie, Karotte, Fenchel, Anis, Kümmel [65,88,128], Koriander und Dill [65,91,127]. Als Leitallergen für Gewürzallergien [65,100,131] treten Kreuzreaktionen zu Lippenblütern (Lamiaceae) wie Basilikum, Majoran, Thymian und Oregano auf [131]. Assoziationen bestehen auch zu Pfeffergewächsen (Piperaceae) wie grüner und schwarzer Pfeffer [88,91,98], Nachtschattengewächse (Solanaceae), darunter Tomate, Kartoffel und Chilipfeffer [61,91,98], sowie zu Kürbisgewächsen (Cucurbitaceae) wie Gurke und Melone [88]. Bei Beifuß-

pollensensibilisierung können auch Kreuzreaktionen auf exotische Früchte wie Vertreter der Lorbeergewächse (Actinidiaceae), z. B. Kiwi [39,98], Litschi und Avocado, Sumachgewächse (Anacardiaceae) wie Mango [46,88,98,128], Pistazien und Cashewnüsse oder Bananengewächse (Musaceae) wie Bananen [98] vorliegen. Eine Gräserpollen-Sensibilisierung kann mit Kreuzreaktionen zu Beifußpollen einhergehen, ein Umkehrschluss ist jedoch nicht möglich [55].

Die Beifußpollenallergene Art v 1- 6 sind in unterschiedlichem Maße charakterisiert [123]:

Art v 1 stellt ein Majorallergen dar: Es tritt bei über 90 % der beifußpollensensibilisierten Patienten auf [48,68,123]. Die Größe des Gesamtmoleküls ist mit 24-28 kDa stark variierend [123], welches der schweren O-Glykolisation zuzuschreiben ist, die 30-40 % des Molekulargewichtes ausmacht [123]. *Art v 1* ist ein Glykoprotein mit 2 Domänen: Eine N-terminale, cystinreiche Domäne und eine prolin- bzw. hydroxyprolinreiche Domäne [123]. Die *Art v 1*-Glykane repräsentieren einen neuen Typ von Pflanzen-O-Glykanen, bestehend aus 3 Galactosen und 9-16 Arabinosen, die an einen Hydroxyprolin-Rest in der prolinreichen Domäne geknüpft sind [48]. Das Majorallergen zeigt eine bemerkenswerte Proteolyse-Resistenz [41]. In Nahrungsmitteln konnten *Art v 1* Homologe bislang nicht nachgewiesen werden [13,11].

Art v 2 stellt ein 35 kDa dimeres Glykoprotein dar, welches aus 2 identischen 17,5 kDa Untereinheiten besteht [79] und N-Glykane enthält [80]. Sequenzanalysen zeigen keine signifikante Ähnlichkeit mit bekannten Proteinen [123]. Für *Art v 2* wird eine IgE-Reaktivität von 33 % beschrieben [79,80].

Art v 3 ist ein Lipidtransferprotein mit einem Molekulargewicht von 9,7 kDa [28] und gehört zur Familie der PR-14-Proteine [21]. Es ist zu Kreuzreaktionen mit Lipidtransferproteinen in Lebensmitteln in der Lage [68,83]. Für *Art v 3* werden Sensibilisierungsraten für Beifußpollenallergiker von 36-40 % in Italien [28] bis etwa 70 % in Spanien beschrieben [68]. Von Pastorello et al [83] wird eine *Art v*

3 Sensibilisierung als nicht pollinoseassoziiert, sondern als ein Epiphänomen einer Pfirsich-LTP-Sensibilisierung beschrieben und fehlende klinischer Relevanz vermutet.

Art v 4 ist ein Profilin mit 14 kDa Molekulargewicht [125]. Profiline sind als Panallergene in Kreuzreaktionen involviert [114]. Es wurden 2 Isoformen von *Art v 4* charakterisiert [125]. *Art v 4* stellt ein Minorallergen dar, das bei 36 % von Beifußpollenallergikern beschrieben wurde [125]. Es inhibiert nachhaltig IgE-Bindungen gegenüber Birkenpollen-, Sellerie- und Karotten-Profilin und ist damit in die Kreuzreaktionen des Birke-Beifuß-Sellerie-Syndroms involviert [123,125].

Art v 5 ist 2008 erstmals von Wopfner et al als ein Kalzium-bindendes-Protein mit einem Molekulargewicht von 9 kDa beschrieben worden [124]. Es zeigt eine Sequenzidentität von 68 % zu *Bet v 4* [124]. Kalzium-bindende-Proteine werden zu den Panallergenen gezählt und können als Marker für Polysensibilisierung verwendet werden. Sie stellen Minorallergene mit geringer biologischer Aktivität dar [124] und treten bei 10 –15 % der Pollenallergiker (Bäume-, Gräser-, Kräuterpollen) auf [123].

Art v 6 gehört zur Pectate-Lyase-Familie [123], besitzt ein Molekulargewicht von 42 kDa und zeigt eine IgE-Reaktivität von 20-26 % [123].

Als kreuzreaktive Allergene der Beifußpollen werden die Panallergene Profiline [19,44], Lipidtransferproteine und Kalzium-bindende Proteine beschrieben [123]. Die Beteiligung des Majorallergens *Art v 1* bei Kreuzreaktionen wird diskutiert [19,44,123], Studien zur Kreuzreaktivität von *Art v 1* liegen bislang nicht vor [123].

1.7 Birke

Die Warzenbirke, *Betula verrucosa*, stellt in Zentraleuropa eine sehr weit verbreitet Baumart dar. Sie gehört zur Familie der Betulaceae und ist hauptverantwortlich für die Pollinose im europäischen Frühjahr. Das Wort Birke

ist auf einen Begriff im Indogermanischen zurückzuführen und bedeutet, in Anspielung auf die helle Rinde, soviel wie „glänzend, schimmernd“.

Nahrungsmittelallergien sind am häufigsten mit Birkenpollen assoziiert [117]. Die auftretenden Symptome sind oft milde und lokal auf die Mundschleimhaut begrenzt [106]. Birkenpollen zeigen oft Assoziationen zu botanisch verwandten Allergenen innerhalb der Fagalesfamilie wie Pollen der Weißbuche, Eiche, Erle und der Kastanie [55]. Häufig treten auch Kreuzreaktionen zu den taxonomisch nicht verwandten Rosengewächsen (Rosaceae) wie Apfel, Pfirsich, Kirsche, Aprikose und Mandel [88], sowie zu Allergenen aus der Familie der Doldenblüter (Umbelliferae) wie Sellerie, Karotte, Koriander, Dill, Anis [98] und Kümmel auf [88]. Zu Vertretern der Nachtschattengewächse (Solanaceae) wie Tomate und Kartoffel [88] bestehen ebenfalls Assoziationen, ebenso zu Walnüssen (Juglandaceae) und zu Haselnüssen (Corylaceae) [55,88]. Weitere Assoziationen bestehen zu Lorbeergewächsen (Actinidiaceae) wie Kiwi [55,88], Litschi und Avocado [55] und zu Mango, Pistazien und Cashewnüssen (Sumachgewächse/ Anacardiaceae) [98]. Etwas seltener treten kreuzreaktive Allergien auf Lippenblüter (Lamiaceae) wie Basilikum, Oregano, Majoran, Thymian und Pfefferminze auf [131].

Sieben Birkenpollenallergene wurden bislang publiziert, davon sechs in der offiziellen Allergenliste WHO/IUIS [117]. Drei dieser Allergene, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 6 sowie CCDs werden für die Kreuzreaktivität verantwortlich gemacht [13]. Für Bet v 7 und Bet v 8 sind Kreuzreaktionen mit Homologen wahrscheinlich [13,117].

Bet v 1 stellt ein hitzelabiles, 17 kDa Protein dar, welches die PR-10-Proteinfamilie bestimmt (PR-10-Proteine sind als Bet v 1-Homologe definiert). Eine Sensibilisierung auf Bet v 1 liegt bei über 90 % der Birkenpollenallergiker vor [117].

Bet v 2 stellt das Birkenpollenprofilin mit einem Molekulargewicht von 14 KD [11,117] dar. Es tritt bei 10-20 % der birkenpollensensibilisierten Patienten auf

und ist in Kreuzreaktionen involviert [11,117]. Homologe Allergene wurden bislang für Ananas, Sellerie, Erdnuss, Haselnuss, Karotte, Sojabohne, Litschi, Tomate, Banane, Kirsche und Birne beschrieben [13,11].

Bet v 3 besitzt ein Molekulargewicht von 24 kDa und eine gewisse Homologie zu Calmodulin [11]. Es tritt mit einer Prävalenz von 10 % auf und beteiligt sich nicht an Kreuzreaktionen [11,117].

Ebenso wie *Bet v 4*, ein Kalzium-bindendes Pollenallergen mit 20 % Prävalenz und einem Molekulargewicht von 9 kDa [11,117].

Bet v 6 besitzt ein Molekulargewicht von 35 kDa [11] und tritt bei 10 % der birkenpollensensibilisierten Patienten auf [11,117]. Es ist in Kreuzreaktionen involviert und weist eine Homologie zu Isoflavon-Reduktase bzw. Isoflavon-Reduktase-ähnlichem Protein auf [11,117]. Homologe wurden bislang für Birne beschrieben [11].

Bet v 7 ist ein Cyclophilin-Homologes mit einem Molekulargewicht von 18 kDa und einer Prävalenz von 20 % [11]. Es ist wahrscheinlich an Kreuzreaktionen beteiligt ebenso wie

Bet v 8, ein Pektinesterase-Homologes mit 65,3 kDa [117] und einer Prävalenz von 10 % [11].

Zusätzlich finden sich IgE-Antikörper gegen CCDs bei etwa 30 % der Patienten, wobei die Prävalenz je nach Auswahlkriterium stark variiert [34].

Alle immunologischen Determinanten in Früchten und Gemüse scheinen in Birkenpollen präsent zu sein, aber nicht alle Birkenpollenallergene sind in Früchten und Gemüse vorhanden [43].

1.8 Kreuzreaktivität

Kreuzreaktivität basiert auf der Wiedererkennung von ähnlichen oder gleichen Strukturen (Epitopen) auf verschiedenen Allergenen durch das Immunsystem und kommt zwischen phylogenetisch eng und weit verwandten Spezies vor [117]. Diese Ähnlichkeit kann auf taxonomischer Verwandtschaft beruhen oder durch phylogenetisch konservierte Strukturen bedingt sein [11,55]. Diese Konservierung ist oft durch die Erfüllung wichtiger biologischer Funktionen begründet.

Grundsätzlich können zwei Typen von Kreuzreaktivität unterschieden werden: Durch Proteine und durch Zucker (Glykane von Glykoproteinen) ausgelöste Kreuzreaktionen [3].

Auf molekularer Ebene betrachtet basieren Kreuzreaktionen zwischen Pollen und Nahrungsmitteln darauf, dass humane IgE-Antikörper, die gegen Pollenallergene gerichtet sind, mit homologen Allergenen aus pflanzlichen Nahrungsmitteln reagieren [117]. Allergene werden als kreuzreaktiv bezeichnet, wenn ein einziger Antikörper oder T-Zell-Rezeptor mit beiden reagiert [3].

Übereinstimmungen in der Aminosäuresequenz bestimmen nur indirekt das Maß der Kreuzreaktivität [63]: Entscheidend ist die dreidimensionale Struktur (Konformation) der kreuzreaktiven Allergene [3], da die spezifischen IgE-Antikörper vorwiegend oberflächliche Bindungsstellen (Konformationsepitope) erkennen [3]. Allerdings steigt mit wachsender Zahl übereinstimmender Aminosäuren in linearen Peptidabschnitten auch die Wahrscheinlichkeit einer ähnlichen Konformation und Struktur der Allergene [63].

Regionale Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit von Kreuzreaktionen, Pollensensibilisierungen und deren assoziierten Nahrungsmittelallergien, bestehen aufgrund von verschiedenen Pollenflugdaten, differentem Vorkommen kreuzreaktiver Allergene, regionaler Sensibilisierungsunterschiede und abweichenden lokalen Essgewohnheiten in den einzelnen Ländern [30,63].

Von der Kreuzreaktivität abzugrenzen sind „Co-Sensibilisierungen“, bei denen verschiedene Sensibilisierungen von einander unabhängig auftreten [3].

1.9 Kreuzreaktive Allergene

Die Mehrheit der Reaktionen auf pollenassoziierte Nahrungsmittel werden durch folgende kreuzreaktive Strukturen ausgelöst: Bet v 1- und Bet v 6-Homologe [13,117] sowie ubiquitär vorkommende Profiline, CCDs [13,64,117] und Lipidtransferproteine [68,83].

Bet v 1 Homologe

Strukturen aus der Bet v 1-Allergenfamilie sind die Hauptursachen für pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien [117]. Bet v 1 Homologe bilden die PR-10-Proteingruppe, wobei die Abkürzung PR-10 für die Stress- oder Pathogenese-assoziierte (pathogenesis-related) Proteinfamilie Nr. 10 steht. Diese Pflanzenabwehrproteine der Gruppe 10 können unter bestimmten Belastungen wie Stress, Infektionen, Beschädigungen oder chemischen Noxen vermehrt von Pflanzen gebildet werden und sind mit den Akute-Phase-Proteinen in Säugetieren vergleichbar [2]. Luftschadstoffbelastung kann zu 5-10 mal höheren Konzentrationen führen [55].

Allergene der Bet v 1 Familie sind untereinander hoch kreuzreaktiv [117]. Homologe wurden in Sellerie, Karotte, Haselnuss, Soja, Apfel, Aprikose, Kirsche und Birne identifiziert [11,13].

Profiline

Profiline stellen die zweite wichtige kreuzreaktive Substanzgruppe dar. Sie besitzen ein Molekulargewicht von 12-15 kDa, weisen eine hochkonservierte Tertiärstruktur auf [117] und sind in fast allen eukarionten Zellen präsent [13,29,55,90,91,92,117]. Aufgrund ihres ubiquitären Auftretens [9,13,24,29,30,63,64,91,92,95,103] werden sie als Panallergene bezeichnet [9,24,30,63,94,95,103]. Ihre Hauptfunktion ist die strukturelle und funktionale Aufrechterhaltung des Zytoskeletts [55]. Die Präsenz von profilinspezifischem IgE ist ein Grund für die Kreuzreaktivität zwischen botanisch nicht verwandten Allergenquellen [90,95]. Profiline sind als kreuzreaktive Pflanzenallergene für Sensibilisierungen gegen multiple Pollen und pollenassoziierte Lebensmittel verantwortlich [90]. Sie zeigen Sensibilisierungsraten von 20 % bei Pollenallergikern [13,87,117],

von 30- 40 % bei Beifußpollenallergikern [88] und von 35 % bei Sellerieallergikern [55]. Sensibilisierungen wurden bei fehlender Bet v 1-Sensibilisierung als häufiger vorkommend beschrieben [117]. Die klinische Relevanz der Profilin wird als gering eingeschätzt [13,63].

Bet v 6 Homologe

Bet v 6 wurde als 35 kDa-Protein aus Birkenpollen isoliert [11]. Es gibt Hinweise auf homologe Allergene in Apfel, Pfirsich, Karotte, Orange, Erdbeere, Himbeere, Zucchini und Litschi [13]. Bet v 6 weist mit 10 % eine geringere Prävalenz und Kreuzreaktivität als Bet v 1 auf [13,117]. Gemeinsame Eigenschaften der PR-Proteine sind relativ hohe Stabilität und Löslichkeit [117].

Lipidtransferproteine

Lipidtransferproteine sind weit verbreitete Panallergene [123,124,133] mit hochkonservierter Struktur [133] und einem Molekulargewicht von 9 - 10 kDa [30,67]. Sie wurden nach ihrer Fähigkeit Phospholipide von Liposomen zu Mitochondrien zu transportieren benannt [30]. Lipidtransferproteine gehören zu der PR-14-Proteinfamilie mit antibakterieller und antifungaler Aktivität [21]. Sie zeigen eine hohe Thermostabilität und extreme Proteaseresistenz [67,134], welches sie möglicherweise zu potenten Nahrungsmittelallergenen macht [134]. Lipidtransferproteine wurden bislang hauptsächlich als primäre Nahrungsmittelallergene betrachtet [108], konnten jedoch auch in Pollen nachgewiesen werden [68,134]. Sie können auf dem Verdauungsweg sensibilisieren und systemische Symptome auslösen [68]. Zusätzlich sind sie in der Lage, über den inhalativen Weg zu sensibilisieren [68]. In mediterranen Gegenden wurden Lipidtransferproteine als Majorallergene für eine platanenpollenassoziierte- [67] und beifußpollenassoziierte Pfirsichallergie [134] beschrieben, wobei die Autoren eine primäre Sensibilisierung gegen Pollen-LTP mit sekundärer Nahrungsmittelallergie nicht ausschließen [68,83]. Insgesamt wurden Lipidtransferproteine in Nussbaum, Erdnuss, Bier, Mais, Senf, Spargel, Trauben, Maulbeere, Kohl, Orange, Feige, Kiwi, Lupine, Fenchel, Tomate, Aubergine, Kopfsalat, Kastanie und Ananas beschrieben [8].

Kreuzreaktive Carbohydrat Determinanten

Bei Kreuzreaktionen spielen neben den Proteinen auch Carbohydrat-Strukturen eine Rolle [3]. Viele Allergene sind Glykoproteine mit einer Molekülmasse von 40-70 kDa [78], die spezifische Zuckerseitenketten enthalten. Diese Kohlenhydratanteile von Glykoproteinen können als Epitope oder als Teil eines Epitopes, spezifisches IgE binden [32]. 1981 wurden sie erstmals von Aalberse et al [4] als crossreactive carbohydrate-determinants (CCDs) beschrieben. Die Autoren hoben besonders Eigenschaften wie Periodate-Sensitivität und Resistenz gegen Erhitzung hervor [4], die auch später als charakteristische Eigenschaften beschrieben wurden [107].

CCDs sind ubiquitär in Pflanzen und wirbellosen Tieren auftretende Strukturen [25,87,117,120,121], die ein sehr breites Spektrum an Kreuzreaktionen zwischen Allergenen von zahlreichen Pollen, Früchten, Gemüse und Wirbellosen zeigen [13,117]. Sie werden von Eggner et al [30] zu den Panallergenen gezählt.

Induziert werden anti-CCD-IgE-Antikörper vor allem im Rahmen von Pollen-, Insektengift- [4,6,29,33,107] und Latex-[37,99,132] Sensibilisierung. Patienten die eine oder mehrere isoliert auftretende Nahrungsmittelallergien (ohne Pollen- oder Insektengiftsensibilisierung) aufweisen, zeigen selten IgE-Antikörper gegen CCDs [107].

In Glykoproteinen werden Glykane N- oder O-glykosidisch an den Proteinteil gebunden: Die N-Glykane stellen in der Allergologie die bedeutendste Klasse der CCDs dar [6,122]. Sie sind sehr weit verbreitet und kommen in fast allen Organismen und Zelltypen vor [25,87,120,121], dabei teilen sie eine limitierte Anzahl von konservierten Glykanstrukturen [121]:

Trotz mancher struktureller Variationen sind β -1,2-Xylose und α -1,3-Fucose die zwei Hauptstrukturen, die den essentiellen Teil von 2 unabhängigen Epitopen formen [6,7,34] und die wichtigsten Auslöser von IgE-Antworten darstellen [34,118]. Die Xylose scheint jedoch von dem Einfluss der Mannose auf die Konformation der Epitope abhängig zu sein, welches zu einer Verminderung der IgE-Reaktivität der Xylose-Epitope zu führen scheint [118]. Damit stellt die

α -1,3-Fucose die wichtigste Epitopstruktur dar [34]. Diese in Pflanzen und Wirbellosen vorhandenen Xylose- und Fucosebindungen kommen in Säugetieren nicht vor und sind damit für die Immunogenität der Pflanzen- und Wirbellosenglykane verantwortlich [34,111]. Säugetiere zeigen statt einer α -1,3-Fucosylierung eine α -1,6-Bindung der Glycoproteine [34,87].

Die biologische Aktivität von anti-CCD-IgE folgt wahrscheinlich keiner generellen Regel, sondern hängt vermutlich vom Glykantyp (N- oder O-verbunden) und der Affinität der Antikörper ab [27].

1.10 Nachweis von CCDs

CCDs können durch verschiedene Allergene nachgewiesen werden: Die Präsenz von IgE-Antikörpern gegen Bromelin [74] oder Meerrettichperoxidase wird als ein nützlicher und einfacher Marker für die Anwesenheit von IgE gegen Carbohydrat-Epitope beschrieben [6,18]. Weiterhin wurden MUXF³ von Bromelin [40,59,107,116] und Ascorbat Oxidase als geeignete Marker für die anti-CCD-IgE Detektion beschrieben. Als CCD-haltige Allergene gelten ferner Beifußpollen [30], Rapspollen, Lieschgraspollen, Latex (natural rubber latex) [59] und Insektengift [118].

Da es bis vor kurzem keinen einzelnen Test für das Auffinden von CCD-IgE gab [29,32,59,86,110], wurden in dieser Studie positive spez. IgE-Werte auf Bromelin, HRP und zum Teil auch Ascorbat Oxidase und MUXF³ von Bromelin als CCD-Marker verwendet.

Bromelin

Bromelin wurde erstmals 1970 als Bestandteil von Ananas nachgewiesen [52]. Die Verbindung zwischen Pflanzen-Glykobiologie und Allergie wurde jedoch erst 1981 von Aalberse et al [4] dargestellt [6]. Bromelin stellt eine entzündungs- und gerinnungshemmende Substanz dar, die in der Nahrungsmittelindustrie als Fleischzartmacher, zur Fruchtsaftklärung und als Gelatinezusatz, in der Brauereiindustrie und in wissenschaftlichen Laboratorien Verwendung findet. Bromelin wurde als ein Allergen beschrieben,

das bei exponierten Arbeitern in der pharmazeutischen Industrie positive Hauttest- und IgE-Ergebnisse sowie klinische Symptome auszulösen vermag [38]. Eine Sensibilisierung auf Bromelin ist jedoch generell ungewöhnlich [59,72]. Mari et al [75] beschreiben Bromelin sogar als unfähig einen positiven Hauttest in Bromelin-IgE-sensibilisierten Patienten auszulösen. Bromelin besitzt nur eine IgE-bindende Glykankette [6,59], die im Gegensatz zu den meisten pflanzlichen Glykoproteinen nur zwei und nicht drei Mannose-Reste enthält [122,121]: Diese Struktur (Man₂XylFucGycNAc₂) wird als MUXF- oder Bromelin-Typ bezeichnet [71] und häufig in pflanzlichen Glykoproteinen gefunden [72].

Meerrettichperoxidase

Meerrettichperoxidase (HRP) ist ein multivalentes Glycoprotein mit 7 Glykanketten [18,59] und stellt eine häufig gefundene Hauptkomponente von pflanzlichen Glykoproteinen dar [71]. Es gibt für Menschen keine natürliche Exposition [18,59]. Eine Sensibilisierung gegen Meerrettichperoxidase ist generell ungewöhnlich, wodurch sich das multivalente Glykoprotein als Screeningallergen eignet [59]. Als HRP-Typ wird der häufig auftretende MMXF-Typ (Man₃XylFucGycNAc₂) bezeichnet [71].

MUXF³

MUXF³ ist das N-Glykan-Epitop von Bromelin, ist weit verbreitet und enthält die Oligosaccharide, die für die allergene Wirkung der Glykane verantwortlich sind [6,72,111,121]. Das Rückgrat besteht aus 2 N-Acetylglucosaminen und einer Mannose [40]. „M“ bedeutet die zusätzliche Präsenz einer terminalen α -Mannose, „U“ steht für unsubstituiertes 3-Hydroxyl an der Beta-Mannose, „X“ entspricht einer Xylose und „F³“ der Präsenz einer Kern- α -1,3-Fucose [6,72]. Die Anwesenheit von Xylose und Fucose sind entscheidend für die antigene Eigenschaft der CCDs [6,111,121].

20 % von Karottenallergikern und 10 % von Birkenpollenallergikern zeigen IgE gegen das ubiquitäre Pflanzen-N-Glykan MUXF³ [15]. Weiterhin wurde MUXF³ als eine IgE-reaktive Struktur [32] in Sellerie, Apfel, Avocado und Sojabohnen

[122] gefunden. MUXF³ eignet sich als Screeningallergen zur CCD-IgE-Detektion [59,72].

Ascorbat Oxidase

Ascorbat Oxidase ist ein Pflanzen-Glykoprotein [51] und enthält (wie Meerrettichperoxidase) CCDs vom MMXF-Typ [40]. MMXF³ wurde in Sellerie, Apfel, Avocado, Kokosnuss, Mandel, Erbsen, Pistazien, Sojabohnen und Erdbeeren gefunden [122].

Einige Autoren sind der Meinung, dass MUXF³ als CCD-Screening-Hilfsmittel genutzt werden kann, Meerrettichperoxidase aber aufgrund der größeren Anzahl an Zuckerseitenketten vorgezogen werden sollte [59]. Andere sind der Meinung, dass ein Mix von MUXF³ von Bromelin und MMXF³ von anderen Pflanzenglykoproteinen am besten den Anspruch der CCD-Detektion erfüllen [6], da die dem Bromelin fehlende 3-Arm-Mannose [121] günstige oder hemmende Effekte [20,107] besonders für Xylose-abhängige Antikörper haben könnte [6].

1.11 Klinische Relevanz der CCDs

Bei der Rolle der CCDs muss zwischen immunochemischer Aktivität, biologischer Aktivität und klinischer Relevanz unterschieden werden: Immunochemische (In-vitro-) Aktivität bedeutet die Anwesenheit von spezifischen Antikörpern im Serum. Unter biologischer Aktivität wird die durch Antigen-Antikörper-Bindung ausgelöste Mediatorfreisetzung verstanden. Sie kann z. B. im Histaminfreisetzungstest nachgewiesen werden. Erst im nächsten Schritt, beim Vorliegen von klinischen Symptomen, wird von klinischer Relevanz gesprochen. Die Frage der klinischen Relevanz der CCDs ist bislang unzureichend geklärt [34] und erfordert weitere Untersuchungen. Die In-vivo-Aktivität scheint oftmals geringer als die In-vitro-Aktivität zu sein [105].

Die Rolle der CCDs wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert [7,27,32,35,117]:

Einige Autoren machen sie für klinisch wenig oder nicht relevante Ergebnisse in der Allergiediagnostik verantwortlich [1,6,20,29,45,75,76,105,108,110]. Als Hauptursache einer geringen biologischen Aktivität, wird das Tragen vieler Glykoproteine von nur einer Kohlenhydratseitenkette genannt, die eine Vernetzung von zellgebundenem IgE unmöglich macht, jedoch Voraussetzung zur Induktion von Histaminfreigabe ist [34,35,110]. Es gibt jedoch auch Glykane, die mehrere Zuckerseitenketten tragen und zu polyvalenten Bindungen fähig sind [13] sowie die Möglichkeit heterogener Bindungen mit Proteinen [27,34,66].

Andere Autoren beschreiben CCDs als wichtige allergene Epitope mit der Fähigkeit eine Histaminfreigabe zu induzieren und berichten über eine biologische Aktivität im Histaminfreisetzungstest [17,23,32,35,50,118]. CCDs wurden auch als einzige IgE bindende Strukturen identifiziert [23,32,70,116].

Die für die Assoziation zwischen Pollen und Nahrungsmitteln verantwortlichen allergischen Komponenten sind nicht vollständig geklärt [117], insbesondere sind auch die für die Kreuzreaktionen zwischen Sellerie und Beifußpollen hauptverantwortlichen Allergene bislang nicht komplett bekannt [63,116].

Das Hauptproblem der In-vivo- und In-vitro-Diagnostik von pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien ist die klinisch insignifikante Kreuzreaktivität [13,117]: Nicht nur IgE-Bindungen zu CCDs [75,105,116], sondern auch IgE-Reaktionen auf Profilin [15,16,70,95,116] und Bet v 1 Homologe [15,16,70,116] treten häufig bei Patienten ohne klinische Symptome auf Nahrungsmittel auf.

Für eine exakte Allergiediagnostik und optimale Hyposensibilisierungsbehandlungen ist es von großer Bedeutung, herauszufinden was eine Allergen zum Allergen macht bzw. welcher Teil der komplexen Gemische aus Glykoproteinen für den Allergiker symptomauslösend ist.

In dieser Studie soll die Rolle der CCDs beim Birke-Beifuß-Sellerie-Syndrom eruiert werden. Mit Hilfe von anamnestischen Daten, Hauttest- und spez. IgE-Werten soll geklärt werden, wie häufig eine IgE-Sensibilisierung gegen Sellerie mit einer Sensibilisierung gegen Beifuß- und Birkenpollen einhergeht, wie die

Patienten klinisch auf den Verzehr von Sellerie reagieren, wie häufig anti-CCD-IgE bei Sellerie-IgE-sensibilisierten Patienten auftritt, wie häufig CCD- und/ oder Protein-Epitope für die Kreuzreaktionen zwischen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen verantwortlich sind bzw. ob es ausschließlich CCD-Epitop-vermittelte Kreuzreaktionen gibt und ob diese Patienten Symptome auf bestimmte Nahrungsmittel bzw. eine Pollinose aufweisen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Ausgehend von einem Patientenkollektiv von 800 Allergiepateinten der Hautklinik des Universitätsklinikums Münster zwischen 1994 und 2004, wurden 80 Patienten ausgewählt, die eine Sellerie-IgE-Sensibilisierung zeigten. 48 dieser Patienten wiesen spez. IgE von mindestens 0,7 kU/l gegen Sellerie auf und wurden zu weiteren Untersuchungen herangezogen. Im Verlauf der Studie reduzierte sich die Probandenanzahl um drei Personen, da eine Probandin nicht an der Studie teilnehmen wollte und zwei Probanden unbekannt verzogen waren und somit für weitere Befragungen nicht zur Verfügung standen.

In der vorliegenden Studie wurden die anamnestischen Angaben und die diagnostischen Ergebnisse von 45 Patienten ausgewertet. Zum Teil wurden sie den Krankenakten entnommen, ein Großteil wurde jedoch aus einem für diese Fragestellung entworfenen Fragebogen eruiert. Bei einem Teil der Patienten standen tiefgefrorene Seren zur Verfügung und konnten für Nachtestungen herangezogen werden.

Nach der Auswahl der Patienten wurden diese in zwei Gruppen unterteilt: In CCD positive und CCD negative Patienten. Als CCD positiv wurden Patienten betrachtet, die spez. IgE gegen mindestens einen getesteten „CCD Marker“ (Bromelin, HRP, Ascorbat Oxidase, MUXF³ from Bromelin) aufweisen.

Es wurden Ergebnisse für spez. IgE gegen Sellerie, Beifußpollen, Birkenpollen, Karotte, Profiline, Gräserpollen, Latex und Wespengift, Hauttestergebnisse für Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen sowie anamnestische Daten durch Auswertung der Fragebögen (Pollinose- und Asthmasymptomatik, Neurodermitis, Hyposensibilisierung und das Auftreten von Symptomen nach dem Verzehr von rohem und gekochtem Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen) ausgewertet.

2.2 Fragebogen

Um genauere anamnestische Daten zu bekommen, wurde speziell für diese Fragestellung ein Fragebogen entwickelt und den Probanden zugesandt.

Einleitend wurde den Patienten erklärt, dass im Rahmen einer früheren Untersuchung in der Hautklinik bei ihnen Blut abgenommen wurde und dabei Antikörper gegen Sellerie bei ihnen entdeckt wurden. Sie wurden darauf hingewiesen, dass dies für eine Allergie gegen Sellerie sprechen kann, möglicherweise aber auch bedeutungslos ist. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen, mit dem Hinweis, dass die Angaben vertraulich behandelt werden. Anschließend wurden sie darüber aufgeklärt, dass die Sellerieallergie zu den häufigsten Nahrungsmittelallergien in Zentraleuropa gehört und bei Allergikern häufig schwerwiegende Reaktionen verursacht. Als mögliche Symptome wurden Mundschleimhautbeschwerden, heuschnupfenartige Beschwerden, Asthma, Magendarmbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufprobleme benannt. Den Patienten wurde erklärt, dass Sellerie oft als „verstecktes“ Allergen in verschiedenen Speisen, insbesondere in Fertiggerichten vorkommt und schon in kleinsten Mengen Symptome auslösen kann. Den Angeschriebenen wurde angeboten, sich bei möglicherweise entstandenen Fragen telefonisch zu melden oder auch einen Termin zur Beratung auszumachen. Abschließend wurden sie nochmals gebeten, den Fragebogen im beigefügten Umschlag unfrankiert zurückzusenden.

Der beigefügte Fragebogen besteht aus zwei Seiten, die zwei inhaltlich differenzierbaren Teilen entsprechen. Für die Beantwortung der Fragen braucht man ca. 5-15 Minuten. Der erste Teil beschäftigt sich mit dem Vorhandensein von Krankheiten des atopischen Formkreises, die das Auftreten von Allergien begünstigen bzw. mit der Frage nach einer erfolgten Allergiebehandlung. Der zweite Teil beschäftigt sich mit dem Auftreten von Symptomen auf Nahrungsmittel. Gefragt wurde nach bestimmten Lebensmitteln und definierten Symptomen.

Der verwendete Fragebogen ist im Anhang Seite I und II abgebildet.

2.2.1 Auftreten von Pollinose, Asthma, Neurodermitis und Hyposensibilisierung

Die erste Frage erkundigt sich nach dem Auftreten von allergischem Schnupfen und/oder Bindehautentzündung (Heuschnupfen, Milbenallergie). Zur Beantwortung der Frage hatten die Patienten die Auswahlmöglichkeiten „ja“, „nein“ und „weiß ich nicht“, welche sie durch ein Kreuzchen im entsprechenden Kästchen markieren sollten. Die Probanden, die „ja“ ankreuzten, bei denen also subjektiv eine Rhinokonjunktivitis vorliegt, sollten durch entsprechendes Ankreuzen der aufgeführten Monate angeben, in welchen Monaten die Beschwerden bestehen.

In der zweiten Frage sollte der Zeitraum der maximalen Beschwerden eruiert werden. Hier sollten die Probanden ebenfalls durch das Setzen von Kreuzchen die Monate markieren, in denen die Beschwerden maximal sind. Zur Bewahrung der Übersichtlichkeit wurden gleiche Antwortmöglichkeiten vertikal parallel angeordnet.

Die dritte Frage beschäftigt sich mit dem Bestehen einer asthmatischen Erkrankung der Probanden. Parallel zur ersten Frage hatten die Patienten die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ und „weiß ich nicht“. Im zweiten Teil der Frage sollten Patienten mit Asthma angeben, in welchen Monaten sie erkrankt sind, ebenfalls wieder durch Setzen entsprechender Kreuze.

Die vierte Frage beschäftigt sich, analog zur zweiten, mit dem Auftreten maximaler Beschwerden. Die Probanden werden aufgefordert, durch markieren der zutreffenden Monate das Maximum der asthmatischen Beschwerden zu beschreiben.

Mit der fünften Frage sollte das Vorhandensein einer Neurodermitiserkrankung eruiert werden. Erneut haben die Probanden die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ und „weiß ich nicht“.

Die sechste Frage erkundigt sich nach einer bereits durchgeführten Hyposensibilisierung. Den Patienten standen die gewohnten Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Bei Vorliegen einer Hyposensibilisierungsbehandlung war anzugeben, ob sie gegen Baumpollen (z. B. Birkenpollen), gegen Gräserpollen oder gegen Kräuterpollen (z. B. Beifußpollen) erfolgte.

2.2.2 Auftreten von Nahrungsmittelallergien

Der zweite Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit bestimmten Nahrungsmittelallergien bzw. dem Auftreten bestimmter Symptome nach dem Verzehr definierter Nahrungsmittel.

Eingangs werden die Probanden über das Ausfüllen der Tabelle instruiert. Sie werden aufgefordert, die Lebensmittel mit einem Kreuz im entsprechenden Kästchen zu markieren, nach deren Verzehr es zum Auftreten von Beschwerden kommt. Auf der horizontalen Achse der Tabelle sind die für die Studie interessanten Lebensmittel aufgeführt.

Vertikal aufgeführt sind zunächst die drei Antwortmöglichkeiten „Esse ich nicht“, „keine Symptome“ und „Symptome“, darunter schließen sich definierte Symptome an. Weiterhin wurden die Patienten gebeten, in der letzten Zeile der Tabelle Angaben über die Zeitspanne in Minuten zu machen, nach der es bei den einzelnen Lebensmitteln zu Reaktionen kam. Zuletzt wurden sie aufgefordert, in den letzten beiden Spalten der Tabelle Angaben über nicht aufgeführte Lebensmittel zu machen, die bei Ihnen allergische Reaktionen auslösen.

Folgende Nahrungsmittel sind für die Studie von besonderem Interesse und in der Tabelle aufgeführt: Roher Sellerie, gekochter Sellerie, Karotten, Äpfel, Nüsse, Erdnüsse und Gewürze. Die Patienten sollten zunächst angeben, ob sie nach dem Genuss dieser Lebensmittel (oder nach Verzehr selbst zu benennender Nahrungsmittel) Symptome zeigen. Sie konnten zwischen den oben genannten Antwortmöglichkeiten wählen. Markierten die Probanden die Antwortmöglichkeit „Symptome“, wurden diese genauer erfragt: Die Patienten sollten differenzieren, ob bei ihnen „Nasenlaufen“, „Augenjucken“, „Mund-

schleimhautbeschwerden“, „Geschwollene Augenlider und/oder Lippen“ auftraten, ob es zu „Nesselsucht (Hautausschlag)“, „Atemnot“, „Ohnmacht“, einem „Schock“ oder „Magendarmbeschwerden (Übelkeit, Durchfall)“ kam, ob eine „notärztliche Behandlung“ oder „eine Eigenbehandlung mit einem Notfallset“ erfolgte. Schließlich sollten sie angeben, nach wie vielen Minuten die angegebenen Symptome auftraten.

Trotz intensiver Bemühungen, den Fragebogen übersichtlich, einfach verständlich sowie leicht und zügig beantwortbar zu gestalten sowie positiv verlaufender Testläufe mit medizinisch nicht tätigen Testpersonen, war der erste Rücklauf nicht sehr groß. Von 46 angeschriebenen Patienten antworteten innerhalb von sechs Wochen 14 Patienten. Sechs von ihnen hatten den Fragebogen komplett ausgefüllt. Die größten Schwierigkeiten hatten die Patienten mit Angaben über Nahrungsmittelallergien, besonders bei der Frage, nach wie vielen Minuten die Symptome auftraten. Zwei Briefe erreichten die angeschriebenen Patienten nicht, da sie unbekannt verzogen waren. Die Patienten, die nicht geantwortet hatten, wurden erneut angeschrieben. Eine Patientin erklärte, sie wolle an der Studie nicht teilnehmen. Auf den zweiten Brief antworteten weitere 11 Patienten, darunter wieder sechs, die den Fragebogen komplett ausgefüllt hatten. Die Patienten, die sich auf den zweiten Brief nicht meldeten oder den Fragebogen inkomplett ausfüllten, wurden telefonisch befragt. So konnten weitere 20 Fragebögen ausgefüllt werden. Bei drei Patienten waren keine aktuellen Telefonnummern verfügbar, so konnte in diesen Fällen nicht nachgefragt werden. Insgesamt wurden 45 Fragebögen ausgewertet.

2.3 Hauttests

Die Ergebnisse der Hauttests wurden den Krankenakten entnommen.

Durchgeführt wurden die Skin-Pricktests an der Beugeseite des Unterarms. Verwendet wurden standardisierte Pricknadeln (ALK Lancet, ALK Scherax, Hamburg, BRD). Mit einer Tropfpipette wurde jeweils ein Tropfen der zu

prüfenden Testlösung im Abstand von 4 cm auf markierte Hautstellen getropft. Mit der Pricknadel wurde durch die aufgetropfte Testlösung die Haut eingestochen. Histamindihydrochlorid (10 mg/ml) wurde als Positivkontrolle benutzt und als Negativkontrolle Natriumchlorid (ALK Scherax, Hamburg, BRD). Die Patienten wurden mit kommerziellen, standardisierten Extrakten aus Beifuß (106 gemeiner Beifuß, Allergopharma, Reinbeck, BRD), Birke (108 Birke, ALK-prick SQ, Scherax, Hamburg, BRD) und Sellerie (650 Sellerie, ALK Scherax, Hamburg, BRD) getestet. Reaktionen wurden nach 15-20 Minuten protokolliert. Ein Skin-Pricktest wurde als positiv gewertet, wenn eine Quaddel mit einem Durchmesser von mindestens 3 mm erreicht wurde. Als Maßstab für die Bewertung des Testergebnisses wurde außerdem die Größe der Quaddel der Kontrolle berücksichtigt. Es erfolgte eine Unterteilung in einfach-, zweifach- und dreifach positiv sowie negatives Testergebnis. Fraglich positive Reaktionen wurden grundsätzlich zu den negativen Ergebnissen gezählt (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1: Bewertung der Pricktestergebnisse

Klasse	Art der Reaktion	Bewertung
0	Quaddeldurchmesser < 2 mm	Negativ
(+)	Quaddeldurchmesser = 2-3 mm	Fraglich positiv
+	Quaddeldurchmesser > 3 mm	Einfach positiv
++	Quaddeldurchmesser = Durchmesser Positivkontrolle	Zweifach positiv
+++	Quaddeldurchmesser > Durchmesser Positivkontrolle	Dreifach positiv

2.4 In-vitro-Diagnostik

Die Ergebnisse der Untersuchung auf gesamt IgE und spez. IgE wurden den Krankenakten entnommen. Bei einigen Patienten waren tiefgefrorene Serumproben vorhanden, so dass einzelne Werte nachgetestet werden konnten. Grundsätzlich wurden spez. IgE Werte < 0,35 kU/l als negativ betrachtet, Werte > 0,35 als positiv.

2.4.1 Spezifische IgE-Antikörperbestimmung im Serum

Der In-vitro-Nachweis zirkulierender Allergen-spezifischer Antikörper im Serum lässt sich mit Systemen verschiedener Hersteller erbringen. Hier wurden folgende Systeme verwendet:

- CAP-FEIA® (Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland)
- DPC AlaSTAT® (DPC (Diagnostic Products Corporation) Biermann, Bad Nauheim, Deutschland)

CAP-FEIA® System

Mit der CAP-FEIA®-Methode wurden spez. IgE-Antikörper gegen folgende Allergene getestet:

Sellerie (f85), Beifuß (w6), Birke (t3), Bromelin (k202), Meerrettichperoxidase (o400) sowie teilweise Werte für MUXF³ from Bromelin (o214), Karotte (f31), Gräser (gx1), Latex (k82) und Wespengift (i3).

Zur quantitativen Bestimmung spezifischer Antikörper im Patientenserum wurden FEIA (Fluoroenzymeimmunoassay) des Pharmacia CAP Systems (Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland) mit der entsprechenden Referenzreihe, nach den Vorgaben des Herstellers eingesetzt. Die mit den Patientenseren gemessene Fluoreszenz-Emissionen wurden mit Hilfe der Kalibrationskurve von Referenzseren als kU/l angegeben: 1 kU/l entspricht dem WHO-Standard von 2,47 ng/ml an spezifischem IgE. Die Auswertung kann sowohl quantitativ in kU/l, als auch semiquantitativ in Form von CAP-Klassen erfolgen (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2: Spezifisches IgE angegeben in CAP-Klassen und kU/l

Spez. IgE	CAP-Klasse	kU/l
negativ	0	< 0,35
niedrig	1	0,35 - 0,7
mittel	2	0,7 - 3,5
hoch	3	3,5 - 17,5
sehr hoch	4	17,5 - 50
sehr hoch	5	50 - 100
sehr hoch	6	> 100

DPC AlaSTAT®-System

Mit der DPC AlaSTAT®-Methode (EIA) wurden spez. IgE-Antikörper gegen folgende Allergene getestet:

Profilin Gräser (g400), Profilin Bäume (t400), Profilin Kräuter (w400), Ascorbat Oxidase (K226).

Die Auswertung erfolgt analog der CAP-FEIA®-Methode.

Die Werte für spezifisches IgE wurden teilweise als absolute Werte in kU/l und teilweise nach Einteilung in positives (> 0,35 kU/l) und negatives Ergebnis (< 0,35 kU/l) ausgewertet, welches für bestimmte Fragestellungen einen besseren Überblick ermöglicht.

2.4.2 Gesamt IgE Antikörperbestimmung im Serum

Die Werte der gesamt IgE Antikörperbestimmung wurden den Krankenakten entnommen.

Zur quantitativen Bestimmung der Gesamt IgE Antikörper in Patientenseren wurden kommerziell erhältliche IgE-CAP-FEIA® (Fluorenzymeimmunoassay) Pharmacia CAP System (Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland) eingesetzt. Bei diesem System ist das Testallergen oder der Testextrakt an eine Festphase, den ImmunoCAP, gebunden. IgE aus den aufgetragenen Patientenseren bindet an die immobilisierten Allergene. Unspezifisches IgE wird

abgewaschen und enzymmarkierte Zweitantikörper gegen IgE hinzugefügt, die einen Komplex bilden. Nach erfolgter Inkubation und erneutem Abwaschen ungebundener Enzym-Anti-IgEs wird der Komplex mit einer Entwicklerreagenz inkubiert. Nach erfolgter Reaktion wird die Fluoreszenz gemessen. Je mehr spezifisches IgE im Serum enthalten ist, desto höher ist der Fluoreszenzwert. Zur Auswertung der Testergebnisse wird die Fluoreszenz mit parallel gemessenen Standards verglichen.

2.5 Statistische Analyse

Zur Analyse der Daten wurde SPSS-Software (SPSS 14.0 für Windows) bzw. Excel-Software (Excel 2000) verwendet.

Häufigkeiten

Bestimmt wurden die Häufigkeiten der Verteilung einzelner spez. IgE Bereiche (entsprechend den CAP-Klassen) der verschiedenen spezifischen IgE-Antikörper gegen Sellerie, Beifuß-, Birken- und Gräserpollen, Karotte, Bromelin, HRP, Profilin Gräser, -Bäume, -Kräuter, Ascorbat Oxidase und MUXF³. Ferner wurden die Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen der Hauttests für Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen jeweils für die CCD positive und CCD negative Gruppe ermittelt.

Deskriptive Statistik

Für das spezifische IgE gegen Sellerie, Beifuß-, Birken- und Gräserpollen, Karotte, Latex, Wespengift, Bromelin, HRP, Ascorbat Oxidase, MUXF³, Profilin Gräser, -Bäume, -Kräuter und ges. IgE wurden Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung jeweils für die CCD positive und CCD negative Gruppe ermittelt.

Der *Median* ist der Wert des mittleren Elementes bei ungeradem Stichprobenumfang bzw. das arithmetische Mittel der beiden mittleren Elemente

bei geradem Stichprobenumfang wobei die Daten der Größe nach geordnet sind.

Der arithmetische *Mittelwert* eines quantitativen Merkmals beschreibt die Summe aller gültigen Werte dividiert durch ihre Anzahl bzw. den Stichprobenumfang.

Die *Standardabweichung* ist die Quadratwurzel aus der Varianz. Es handelt sich um ein Streuungsmaß. Die Varianz bei empirischen Daten von quantitativen Merkmalen ist die mittlere quadratische Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.

Statistische Tests

Zur statistischen Berechnung wurde der exakte Test nach Fisher und der Mann-Whitney-Test angewendet. Beide Tests gehören zu den nichtparametrischen Tests. Diese sind nicht an die Voraussetzung einer bestimmten Verteilung mit entsprechenden Parametern gebunden und damit zur Analyse von nicht-normalverteilten Daten geeignet.

Der *Exakte Fisher-Test* ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel, welcher auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert. Er geht auf den britischen Statistiker Ronald Aylmer Fisher (1890-1962) zurück. Der exakte Test untersucht, ob aus den Stichprobenbeobachtungen geschlossen werden kann, dass zwischen zwei Variablen in der Grundgesamtheit ein Zusammenhang besteht oder ob die Variablen umgekehrt unabhängig voneinander sind. Er bildet Kombinationen von Zellhäufigkeiten, die bei festen Zeilen- und Spaltensummen entstehen könnten und berechnet die bedingte Wahrscheinlichkeit für die Zellhäufigkeiten bei gegebenen Randsummen. Es werden die Wahrscheinlichkeiten für den vorgegebenen Fall und für die extremeren Fälle berechnet und addiert.

Der *Mann-Whitney-Test* vergleicht zwei Grundgesamtheiten bezüglich einer Variablen und überprüft, ob sie beide die gleiche Lage besitzen. In dieser Studie wurde z. B. getestet, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den

Mittelwerten des gesamt IgEs und des spezifischen IgEs der CCD positiven und CCD negativen Gruppe besteht.

Die *Nullhypothese* besagt, dass der in der Stichprobe gefundene Unterschied auf die zufallsabhängige Streuung zurückzuführen ist und damit in der Grundgesamtheit nicht vorhanden ist. Dem gegenüber steht die *Alternativhypothese*. Ziel eines statistischen Tests ist die Verwerfung der Nullhypothese. Falls diese nicht verworfen werden kann (z. B. weil nicht genügend Beobachtungen vorhanden sind), besteht aus statistischer Sicht allerdings *kein* Grund, von der Gültigkeit der Nullhypothese auszugehen. Ein statistischer Test kann also lediglich zu einer Annahme der Alternativhypothese, nicht aber zu einer Annahme der Nullhypothese führen.

Das *Signifikanzniveau* ist synonym für die obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit eines statistischen Tests. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 5 % wird als signifikant bewertet, welches einer Signifikanz von 0,05 entspricht. Liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % kann die Nullhypothese verworfen werden und die Alternativhypothese angenommen werden.

Das statistische Signifikanzniveau stellt die vorgegebene Wahrscheinlichkeit für den *Fehler 1. Art* dar, der in der Ablehnung der Nullhypothese bei deren Richtigkeit besteht.

Der *Fehler 2. Art* besteht in der Annahme der Nullhypothese, obwohl die Alternativhypothese richtig ist.

Es kann zwischen *ein- und zweiseitigem Signifikanztest* unterschieden werden: Bei dem zweiseitigen ist der zu testende Effekt in beide Richtungen möglich, beim einseitigen nur in eine Richtung.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Alter

In der durchgeführten Studie wurden Patienten unterschiedlichen Alters mit einbezogen. Der jüngste Patient war zum Studienreferenzzeitpunkt (05.10.2004) ca. 10 Jahre alt (9,9 Jahre), der älteste Patient war ca. 65 Jahre alt (65,1 Jahre). Das Durchschnittsalter über das gesamte Patientenkollektiv betrug etwa 35 Jahre (35,3 Jahre). Wird die CCD positive Gruppe betrachtet, so umfasst die Altersspanne die maximale Altersspanne der Gesamtgruppe, da sowohl der jüngste als auch der älteste Patient dieser Gruppe angehört. Das Durchschnittsalter in dieser CCD positiven Gruppe beträgt zum Referenzzeitpunkt 34 Jahre (34,1 Jahre). In der CCD negativen Gruppe sind die Patienten zwischen 11 Jahre (10,7 Jahre) und 63 Jahre (63,1 Jahre) alt, im Mittel ca. 37 Jahre (37,2 Jahre).

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich in Bezug auf die Altersverteilung kein signifikanter Unterschied. In der CCD positiven Gruppe sind geringfügig mehr jüngere Patienten (von 0-20 Jahren), welches sich in dem etwas niedrigeren Mittelwert der Gruppe widerspiegelt. Der größte Teil der Patienten ist in beiden Gruppen 21 – 50 Jahre alt.

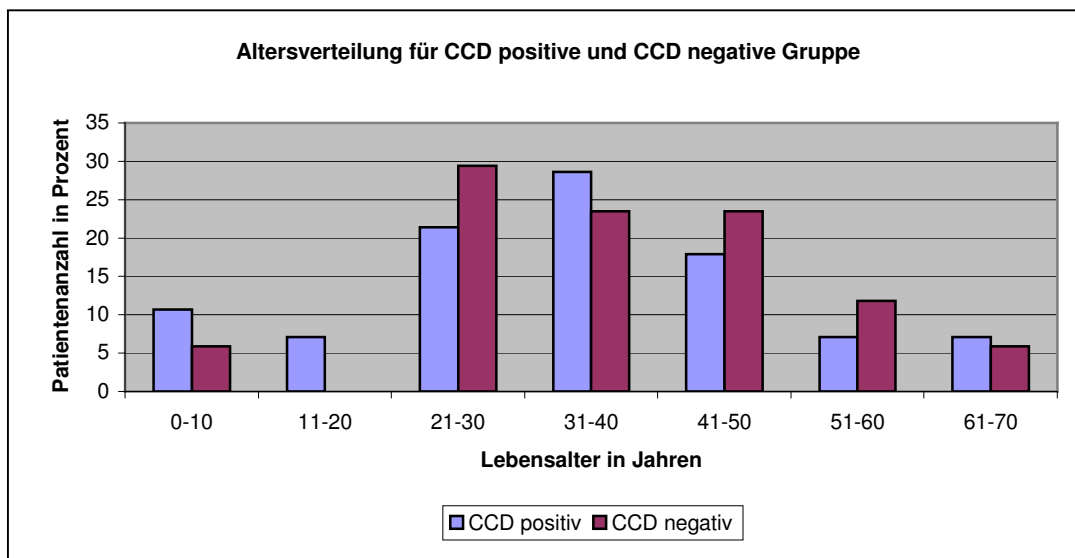


Abb. 1: Altersverteilung für CCD positive und CCD negative Gruppe dargestellt in Lebensalter und Patientenanzahl in Prozent.

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Auf die Gesamtheit der Patienten bezogen sind 17 Probanden männlich und 28 weiblich. In der CCD positiven Gruppe sind 11 Patienten männlich und 17 weiblich, in der CCD negativen Gruppe befinden sich 6 männliche und 11 weibliche Patienten. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigen sich in Bezug auf die Geschlechtsverteilung keine signifikanten ($p=0,522$) Unterschiede. Insgesamt überwiegt in beiden Gruppen der Anteil weiblicher Patienten.

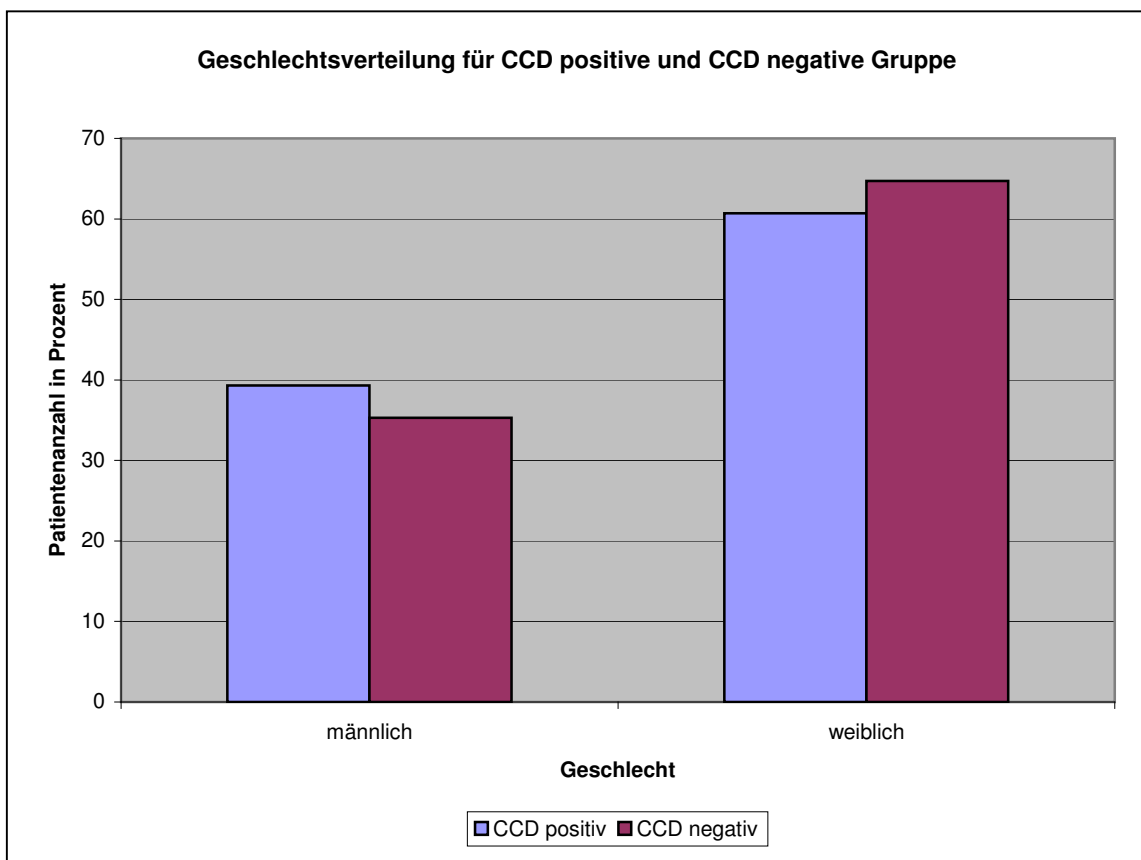


Abb. 2: Geschlechtsverteilung für CCD positive und CCD negative Gruppe dargestellt als Patientenanzahl in Prozent für männliche und weibliche Patienten.

3.2 Ergebnisse Fragebogen:

3.2.1 Pollinose, Asthma, Neurodermitis und Hyposensibilisierung

Pollinosesymptomatik (Frage 1):

Eine saisonale Pollinose tritt bei 21/26 (80,77 %) der CCD positiven Patienten und bei 13/17 (76,5 %) der CCD negativen Patienten auf. Eine ganzjährige Pollinose beschreibt 1/26 (3,8 %) der CCD positiven Patienten und 2/17 (11,8 %) der CCD negativen Patienten. Von nicht vorhandener Pollinosesymptomatik berichten 4/26 (15,4 %) der CCD positiven Patienten und 2/17 (11,8 %) der CCD negativen Patienten.

Eine saisonale Pollinose und eine fehlende Pollinosesymptomatik treten häufiger in der CCD positiven Gruppe, als in der CCD negativen Gruppe auf. Eine ganzjährige Pollinose beschreiben öfter Patienten in der CCD negativen Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden jedoch nicht festgestellt.

Auftreten der Pollinosesymptomatik (Frage 1 und 2):

In Abbildung 3 wird das Auftreten von Pollinosesymptomen für jeden einzelnen Monat dargestellt. Verglichen werden dabei CCD positive und CCD negative Patienten, die Symptome bezüglich des zeitlichen Auftretens einer Pollinose bzw. der zeitlich maximalen Ausprägung der Pollinosesymptome angaben (in Prozent dargestellt):

In den Monaten von März bis August treten in beiden Gruppen vermehrt Pollinosesymptome auf. CCD positive und CCD negative Patienten zeigen jedoch zeitlich unterschiedliche Häufigkeitsmaxima: Das Maximum für CCD positive Patienten liegt im Zeitraum Mai bis Juli und bei CCD negativen Patienten im Zeitraum März bis Mai. Die maximalen Beschwerden der CCD positiven Patienten kommen am häufigsten von März bis Juni vor. Die maximalen Beschwerden der CCD negativen Patienten treten am häufigsten von März bis Mai und im Juli/August auf. Im Juni geben, bei häufig vorhandenen Symptomen, sehr wenige Patienten der CCD negativen Gruppe maximale Beschwerden an.

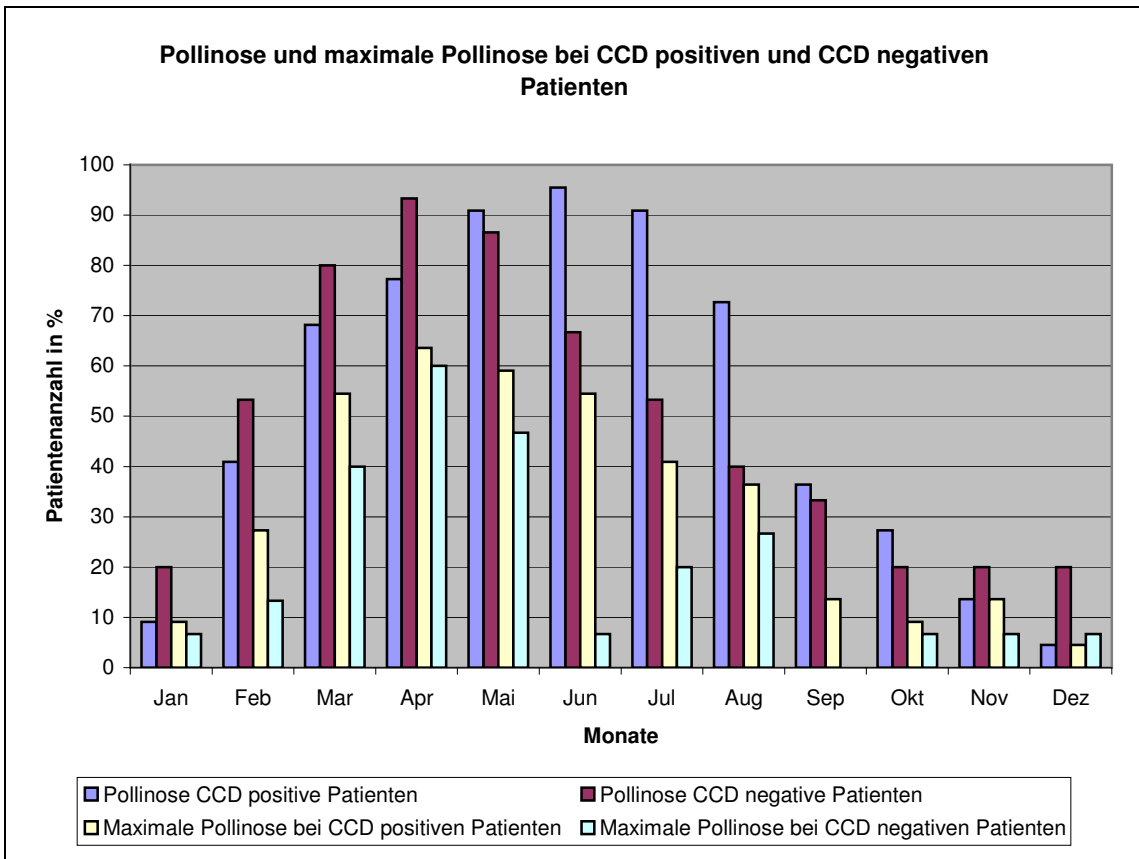


Abb. 3: Darstellung des zeitlichen Auftretens von Pollinosesymptomen und der maximalen Pollinosesymptomatik pro Monat in Prozent, jeweils für CCD positive (n=22) und CCD negative (n=15) Patienten in Bezug auf die Patienten, die Pollinosesymptome angaben.

Asthmasymptomatik (Frage 3):

Auftreten von saisonalem Asthma geben 4/26 (15,4 %) der CCD positiven Patienten und 3/17 (17,6 %) der CCD negativen Patienten an. Ein ganzjähriges Asthma beschreiben 6/26 (23,1 %) der CCD positiven Patienten und einer von 17 (5,9 %) der CCD negativen Probanden. Kein Asthma haben 16/26 (61,5 %) der CCD positiven und 13/17 (76,5 %) der CCD negativen Patienten.

Saisonales Asthma und eine fehlende Asthmasymptomatik treten relativ gesehen häufiger in der CCD negativen Gruppe auf. Ein ganzjähriges Asthma beschreiben häufiger Patienten in der CCD positiven Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden nicht festgestellt.

Auftreten der Asthmasymptomatik (Frage 3 und 4):

In Abbildung 4 wird das Auftreten von saisonalen Asthmasymptomen für jeden einzelnen Monat dargestellt. Verglichen werden dabei CCD positive (n=26) und CCD negative Patienten (n=17) bezüglich des zeitlichen Auftretens eines saisonalen Asthmas bzw. bezüglich der zeitlich maximalen Ausprägung der saisonalen Asthmasymptome (in Prozent dargestellt):

CCD positive und CCD negative Patienten zeigen ein zeitlich unterschiedliches Auftreten von Symptomen: Das Maximum für CCD positive Patienten liegt im Zeitraum Mai bis Juli und bei CCD negativen Patienten im Zeitraum Februar bis April. Die maximalen Beschwerden der CCD positiven Patienten werden für April und Mai angegeben. Zu dem Auftreten von maximalen Beschwerden der CCD negativen Patienten wurden keine Angaben gemacht.

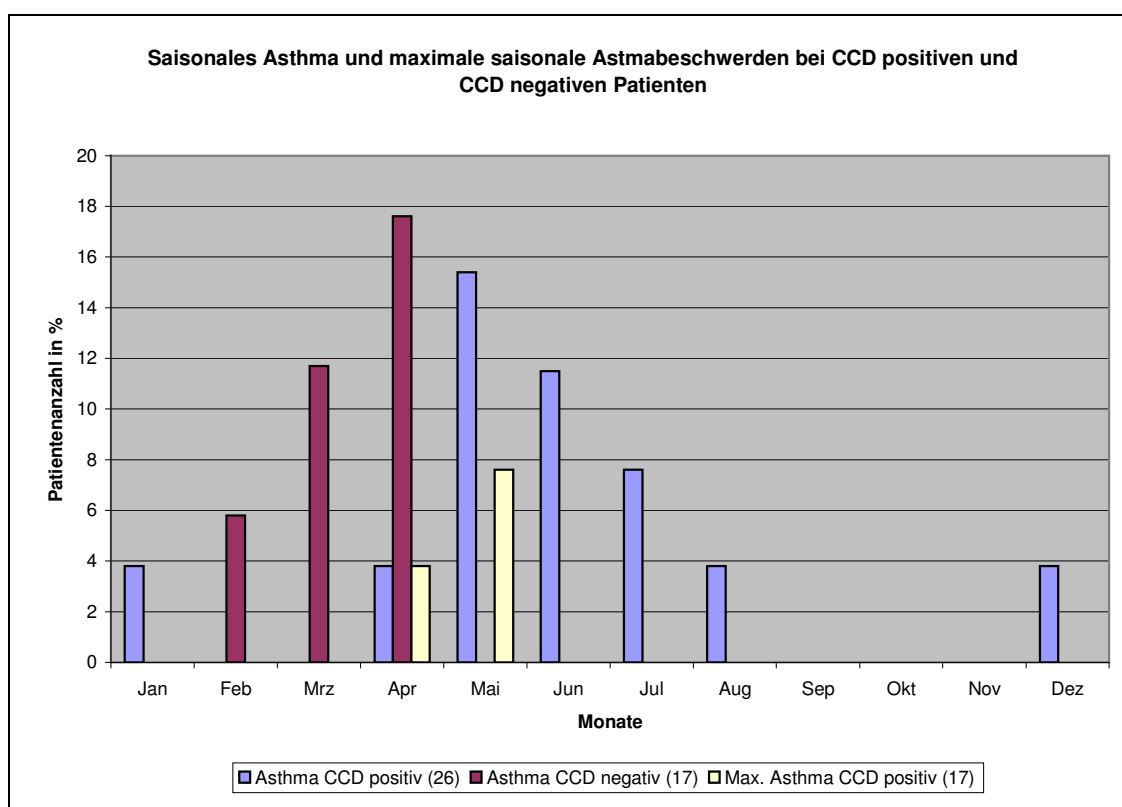


Abb. 4 Darstellung des zeitlichen Auftretens von saisonalen Asthmasymptomen und der maximalen saisonalen Asthmasymptomatik pro Monat, jeweils für CCD positive (n=26) und CCD negative Patienten (n=17) in Bezug auf die Patienten, die saisonale Symptome angaben. Um die Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. (In der CCD negativen Gruppe machte kein Patient Angaben zur maximalen Symptomatik). Ganzjähriges Asthma (6 CCD positive, 1 CCD negativer Patient) wurde nicht dargestellt.

Neurodermitis (Frage 5)

In der CCD positiven Gruppe geben 7/26 (26,9 %) der Patienten an Neurodermitiker zu sein. In der CCD negativen Gruppe leiden 7/17 (41,2 %) der Patienten an Neurodermitis. Ein signifikanter Unterschied wird nicht festgestellt.

SIT (Hyposensibilisierung, Frage 6)

Insgesamt wurde häufiger bei CCD positiven Patienten (15/26) eine SIT durchgeführt als bei CCD negativen Patienten (8/17). Wie in Tabelle 3 dargestellt, wurde in der CCD positiven Gruppe häufiger eine SIT gegen Gräserpollen, Baum- + Gräserpollen und gegen Insektengift durchgeführt. Eine SIT gegen Baumpollen, Kräuterpollen und gegen Baum- + Gräser- + Kräuterpollen sind in der CCD negativen Gruppe häufiger. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurden jedoch nicht festgestellt.

Tabelle 3: Vergleich der CCD positiven und der CCD negativen Gruppe bezüglich einer SIT.

SIT	CCD positive Gruppe (n=26)		CCD negative Gruppe (n=17)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Baumpollen	1	3,8	2	11,8
Gräserpollen	4	15,4	2	11,8
Kräuterpollen	0	0	1	5,9
Baum- und Gräserpollen	5	19,2	2	11,8
Baum-, Gräser- und Kräuterpollen	1	3,8	1	5,9
Insektengift	4	15,4	0	0
Keine	11	42,3	9	52,9

3.2.2 Symptome auf Nahrungsmittel

Roher Sellerie:

In der CCD positiven Gruppe berichten 3/8 Patienten von Symptomen auf rohen Sellerie, in der CCD negativen Gruppe 6/8 Probanden. 20 Patienten in der CCD positiven Gruppe und 9 Probanden der CCD negativen Gruppe gaben an, keinen rohen Sellerie zu essen oder machten keine Angaben.

In der Abbildung 5 ist dargestellt, welche Symptome die Patienten angaben. Auffällig ist, dass in der CCD positiven Gruppe häufiger systemische Symptome wie Atemnot und Urtikaria (nur in dieser Gruppe) auftreten und in der CCD negativen Gruppe häufiger lokalisierte Symptome wie Naselaufen und Magen-darmbeschwerden. Die Zeitspanne, nach der die Symptome auftraten, benannten 5 Patienten: Zwei Probanden gaben an, innerhalb von 5 Minuten Symptome zu entwickeln, zwei Personen innerhalb 5-15 Minuten und ein Patient innerhalb 15-30 Minuten.

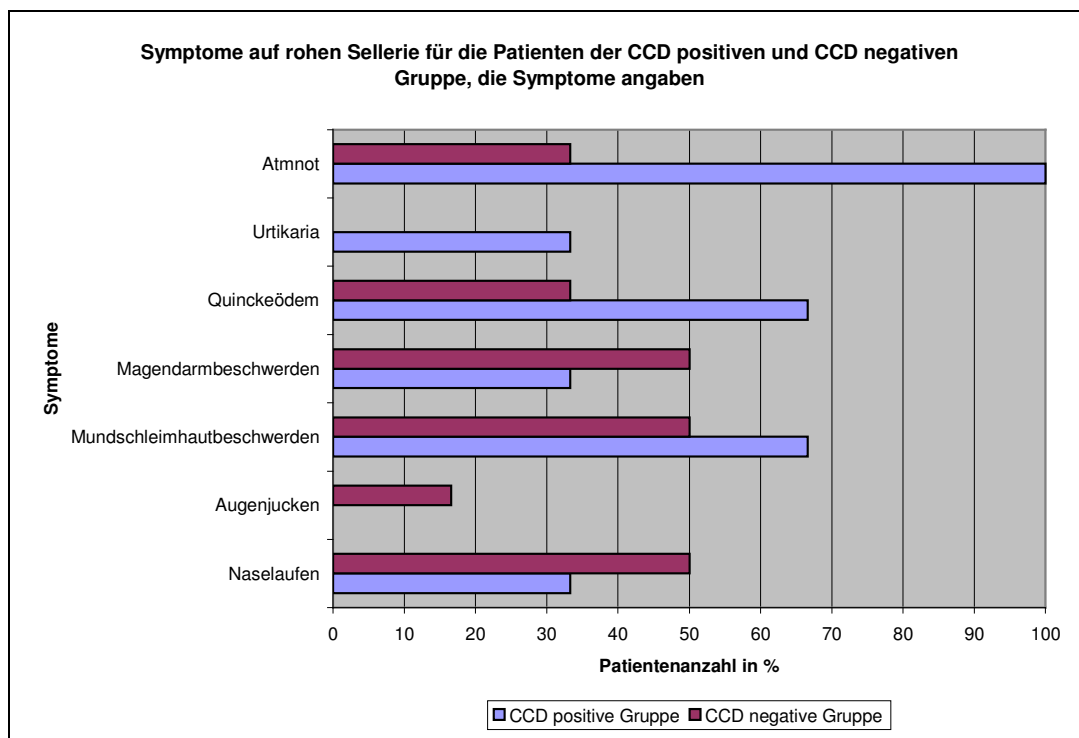


Abb. 5: Darstellung der unterschiedlichen anamnestisch eruierten Symptome auf rohen Sellerie für die CCD positiven und negativen Patienten, die Symptome auf rohen Sellerie angaben: Insgesamt 3/8 CCD positive und 6/8 CCD negative Patienten. Die Angaben erfolgten in Prozent. Keine Symptome gaben 5/8 CCD positive und 2/8 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machen 20/28 CCD positive und 9/17 CCD negative Patienten.

Gekochter Sellerie:

In der CCD positiven Gruppe berichten 2/9 Patienten von Symptomen auf gekochten Sellerie, in der CCD negativen Gruppe 6/12 Probanden. Keine Symptome traten bei 7/9 Probanden in der CCD positiven Gruppe und bei 6/12 Patienten der CCD negativen Gruppe auf. 19/28 Patienten in der CCD positiven Gruppe und 5/17 Probanden der CCD negativen Gruppe gaben an, keinen gekochten Sellerie zu essen oder machten keine Angaben.

Insgesamt zeigen weniger CCD positive Patienten Symptome auf gekochten Sellerie als CCD negative. In der Abbildung 6 ist dargestellt, welche Symptome die Patienten angaben.

Die Zeitspanne, nach der die Symptome auftraten, wurde von 8 Patienten angegeben: Bei zwei Probanden traten die Symptome nach 5-15 Minuten auf, bei zwei anderen nach 15-30 Minuten, bei vier Probanden nach über 30 Minuten.

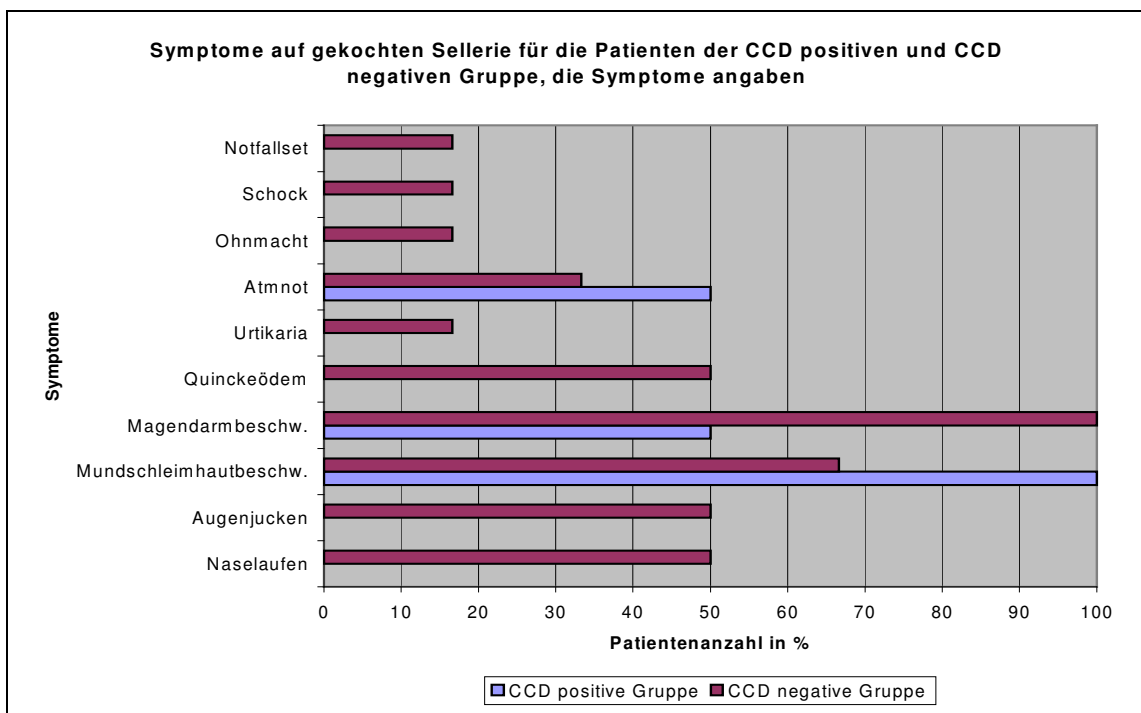


Abb. 6: Darstellung der unterschiedlichen anamnestisch eruierten Symptome auf gekochten Sellerie bei den CCD positiven und negativen Patienten, die Symptome auf gekochten Sellerie angaben: Insgesamt 2/9 CCD positive und 6/12 CCD negative Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. Keine Symptome gaben 7/9 CCD positive und 6/12 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machten 19/28 CCD positive und 5/17 CCD negative Patienten.

Karotten:

In der CCD positiven Gruppe berichten signifikant ($p=0,018$) weniger Patienten (4/19) von Symptomen auf Karotten als in der CCD negativen Gruppe (10/16). Keine Symptome traten bei 15/19 Probanden in der CCD positiven Gruppe und bei 6/16 Patienten der CCD negativen Gruppe auf. 9/28 Patienten in der CCD positiven Gruppe und ein Proband der CCD negativen Gruppe (1/17) gaben an keine Karotten zu essen oder machten keine Angaben.

In der Tabelle 7 ist dargestellt welche Symptome die Patienten angaben.

Die Zeitdauer nach der die Symptome nach Karottenverzehr auftraten benannten 7 Patienten. Bei 4 der befragten Personen erschienen die Symptome innerhalb von 5 Minuten, bei 2 Probanden innerhalb von 5–15 Minuten, bei einem Patienten innerhalb von 15-30 Minuten.

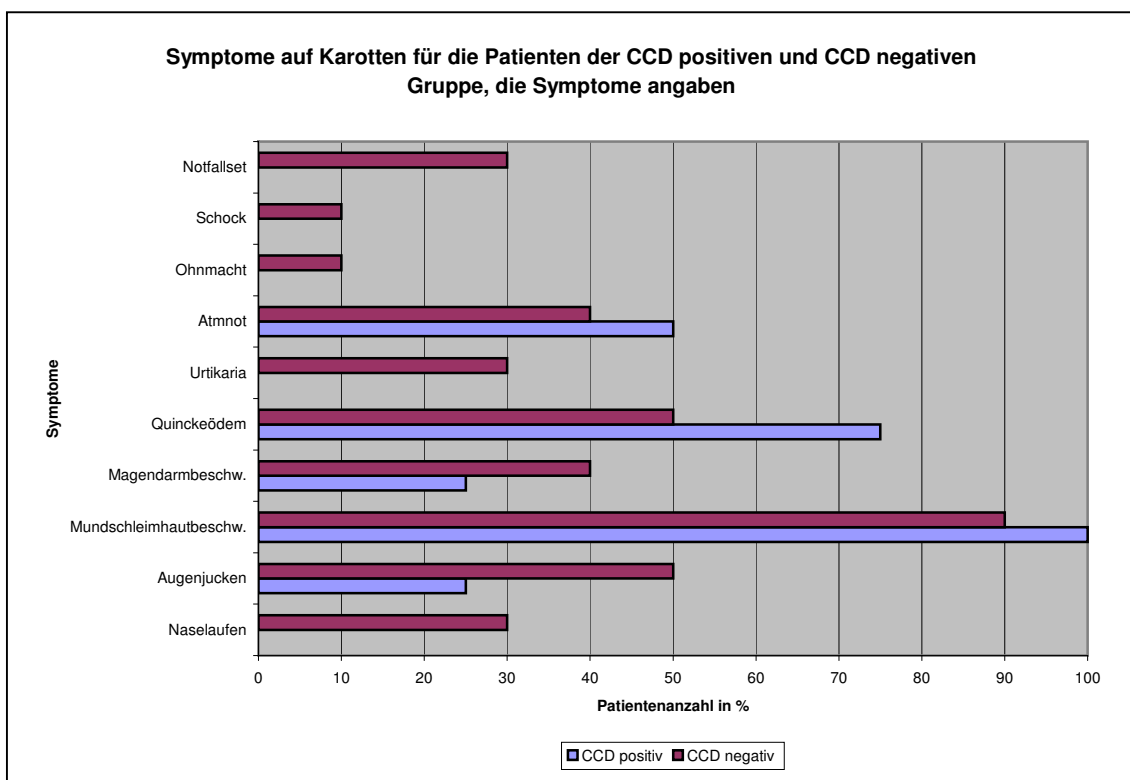


Abb. 7: Darstellung der unterschiedlichen anamnestisch eruierten Symptome auf Karotten bei den CCD positiven und negativen Patienten, die Symptome auf Karotten angaben: Insgesamt 4/19 CCD positive und 10/16 CCD negative Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. Keine Symptome gaben 15/19 CCD positive und 6/16 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machten 9/28 CCD positive und 1/17 der CCD negativen Patienten.

Äpfel:

In der CCD positiven Gruppe zeigen 13/24 Patienten und in der CCD negativen Gruppe 14/17 Probanden Symptome auf Äpfel. Keine Symptome traten bei 11/24 Probanden in der CCD positiven Gruppe und bei 3/17 Patienten der CCD negativen Gruppe auf. 4/28 Patienten in der CCD positiven Gruppe gaben an, keine Äpfel zu essen oder machten keine Angaben.

Insgesamt zeigen weniger CCD positive Patienten Symptome auf Äpfel als CCD negative. In der Abbildung 8 ist dargestellt welche Symptome die Patienten angaben.

Angaben über die Zeit, nach der die Symptome auftraten machten 22 der Probanden. Bei 13 der befragten Personen erschienen die Symptome innerhalb von 5 Minuten, bei 5 Probanden innerhalb von 5–15 Minuten, bei 2 Patienten innerhalb von 15-30 Minuten und bei 2 Personen nach über 30 Minuten.

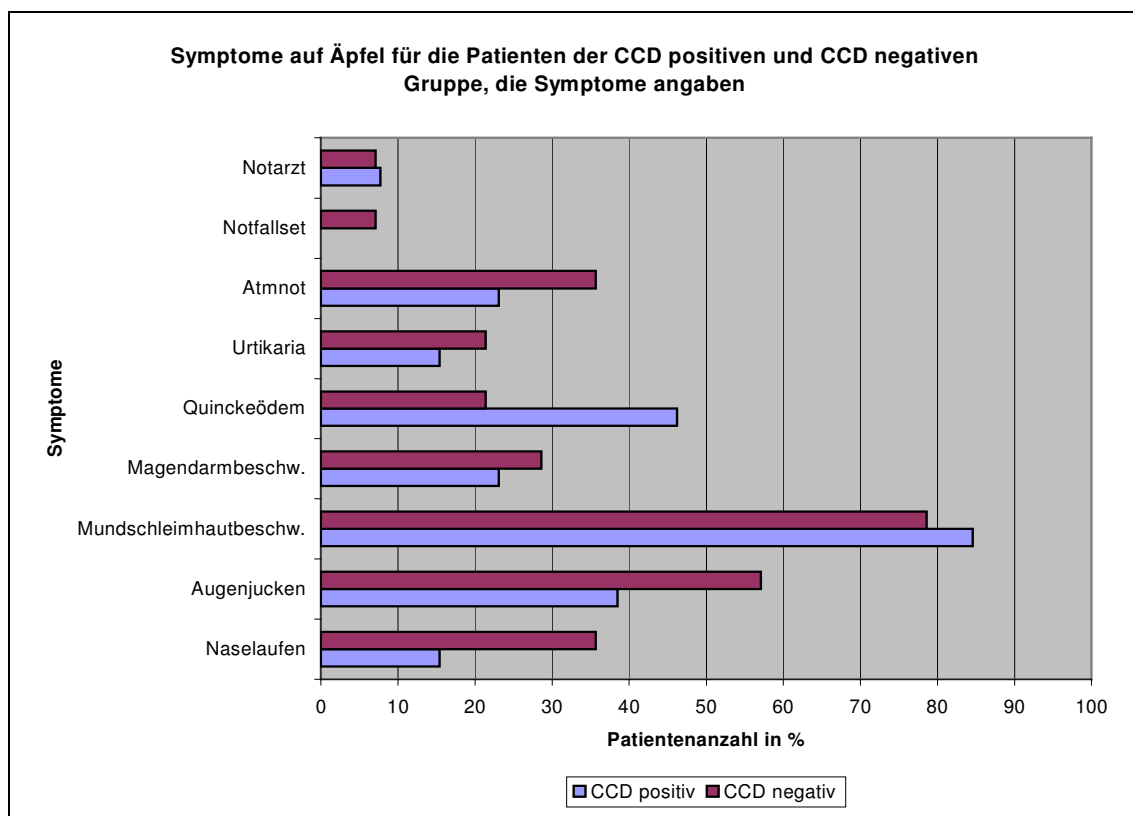


Abb. 8: Darstellung der unterschiedlichen anamnestisch eruierten Symptome auf Äpfel bei den CCD positiven (13/24) und CCD negativen Patienten (14/17), die Symptome auf Äpfel angaben. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. Keine Symptome gaben 11/24 CCD positive und 3/17 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machten 4/28 der CCD positiven Patienten.

Nüsse:

In der CCD positiven Gruppe berichteten 11/20 Patienten von Symptomen auf Nüsse, in der CCD negativen Gruppe 10/13 Probanden. Keine Symptome traten bei 9/20 Probanden in der CCD positiven Gruppe und bei 3/13 Patienten der CCD negativen Gruppe auf. 8/28 Patienten in der CCD positiven Gruppe und 4/17 in der CCD negativen Gruppe gaben an, keine Nüsse zu essen oder machten keine Angaben.

Insgesamt zeigen verhältnismäßig weniger CCD positive Patienten Symptome auf Nüsse als CCD negative. In der Abbildung 9 ist dargestellt welche Symptome die Probanden angaben.

Die Zeitspanne, nach der die Symptome auftraten, wurde von 17 Patienten beschrieben: Bei 10 der befragten Personen erschienen die Symptome innerhalb von 5 Minuten, bei 4 Probanden innerhalb von 5–15 Minuten und bei 3 Patienten innerhalb von 15-30 Minuten.

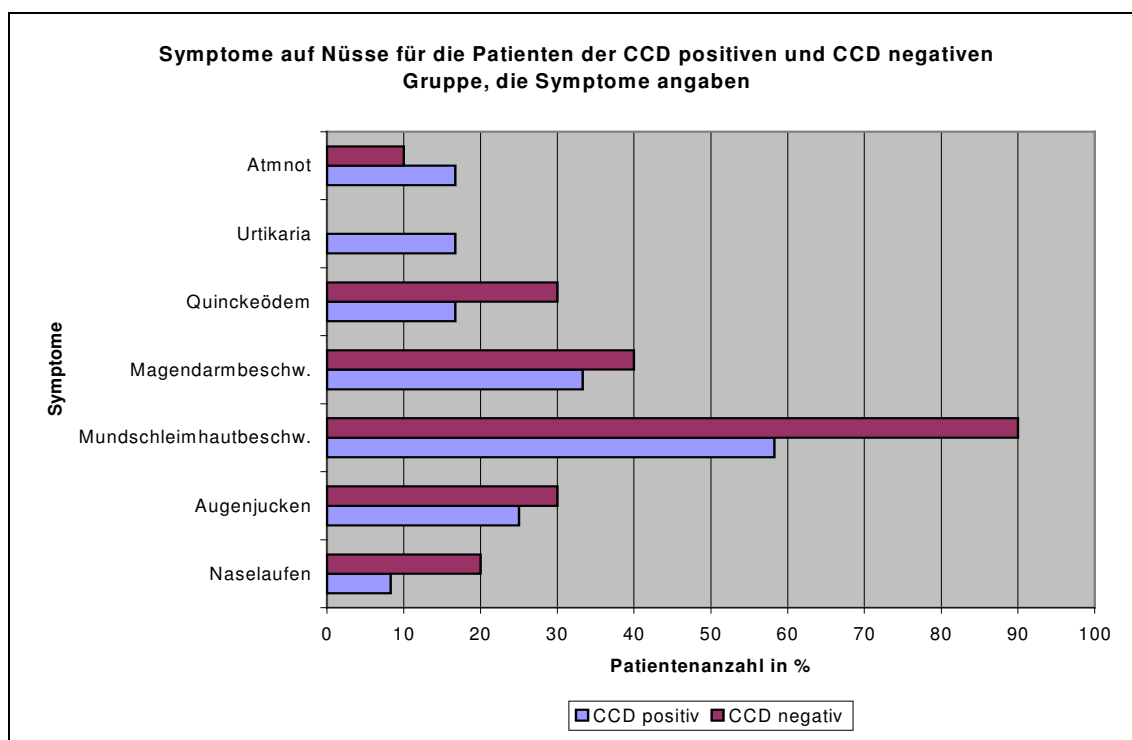


Abb. 9: Darstellung der anamnestisch eruierten Symptome auf Nüsse für die CCD positiven und negativen Patienten, die Symptome auf Nüsse angaben: Insgesamt 11/20 CCD positive und 10/13 CCD negative Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. Keine Symptome gaben 9/20 CCD positive und 3/13 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machten 8/28 CCD positive und 4/17 CCD negative Patienten.

Erdnüsse:

In der CCD positiven Gruppe berichteten 8/22 Patienten von Symptomen auf Erdnüsse, in der CCD negativen Gruppe 5/14 Probanden. Keine Symptome traten bei 14/22 Probanden in der CCD positiven Gruppe und bei 9/14 Patienten der CCD negativen Gruppe auf. 6/28 Patienten in der CCD positiven Gruppe und 3/17 in der CCD negativen Gruppe gaben an, keine Erdnüsse zu essen oder machten keine Angaben.

Insgesamt zeigen verhältnismäßig mehr CCD positive Patienten Symptome auf Erdnüsse als CCD negative. In der Abbildung 10 ist dargestellt welche Symptome die Patienten angaben.

Über die Zeitdauer, nach der es zum Auftreten der Symptome kam, machten 10 Probanden eine Aussage: Bei 3 der befragten Personen erschienen die Symptome innerhalb von 5 Minuten, bei 5 Probanden innerhalb von 5–15 Minuten, bei einem Patienten innerhalb von 15-30 Minuten und bei einer Person nach über 30 Minuten.

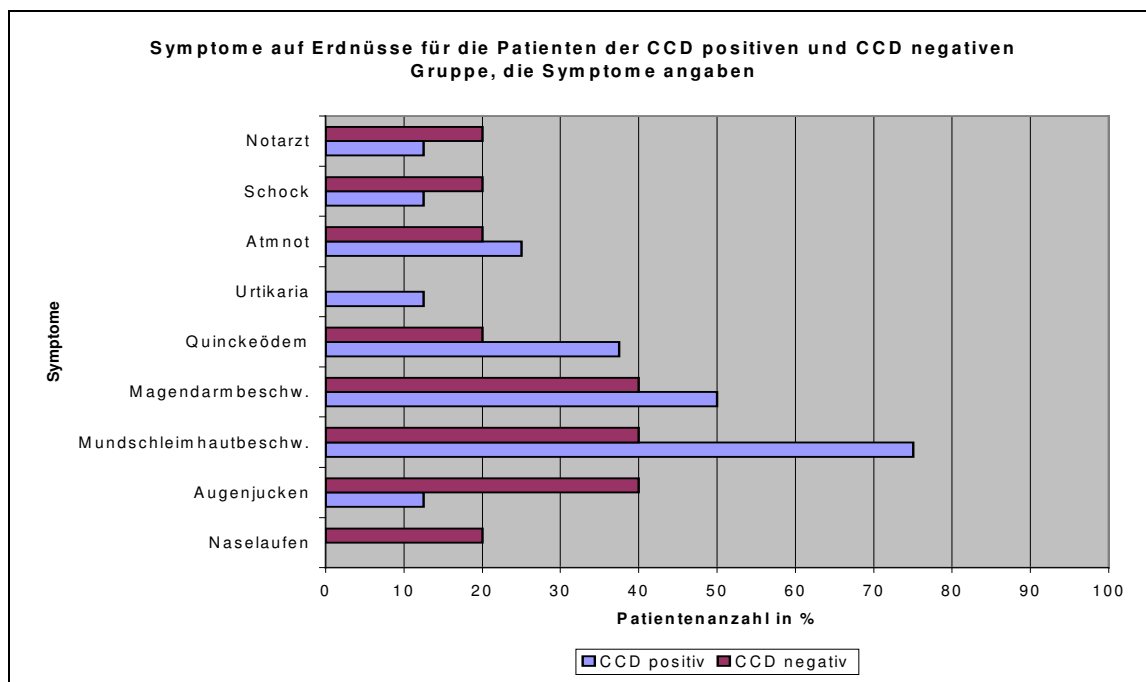


Abb. 10: Darstellung der anamnestisch eruierten Symptome auf Erdnüsse für die CCD positiven (8/22) und negativen Patienten (5/14), die Symptome auf Erdnüsse angaben: Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. Keine Symptome gaben 14/22 CCD positive und 9/14 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machten 6/28 CCD positive und 3/17 CCD negative Patienten.

Gewürze:

In der CCD positiven Gruppe berichteten 6/20 Patienten von Symptomen auf Gewürze, in der CCD negativen Gruppe 4/13 Probanden. Keine Symptome traten bei 14/20 Probanden in der CCD positiven Gruppe und bei 9/13 Patienten der CCD negativen Gruppe auf. 8/28 Patienten in der CCD positiven Gruppe und 4/17 in der CCD negativen Gruppe gaben an, keine Gewürze zu essen oder machten keine Angaben.

Insgesamt zeigen prozentual gesehen etwa gleich viele CCD positive und negative Patienten Symptome auf Gewürze. In der Abbildung 11 ist dargestellt, welche Symptome die Patienten angaben.

Angaben über die Zeit, nach der die Symptome auftraten, machten 10 der Probanden. Bei 2 der befragten Personen erschienen die Symptome innerhalb von 5 Minuten, bei 3 Probanden innerhalb von 5–15 Minuten, bei 4 Patienten innerhalb von 15-30 Minuten und ein Patient nannte einen Zeitraum von über 30 Minuten.

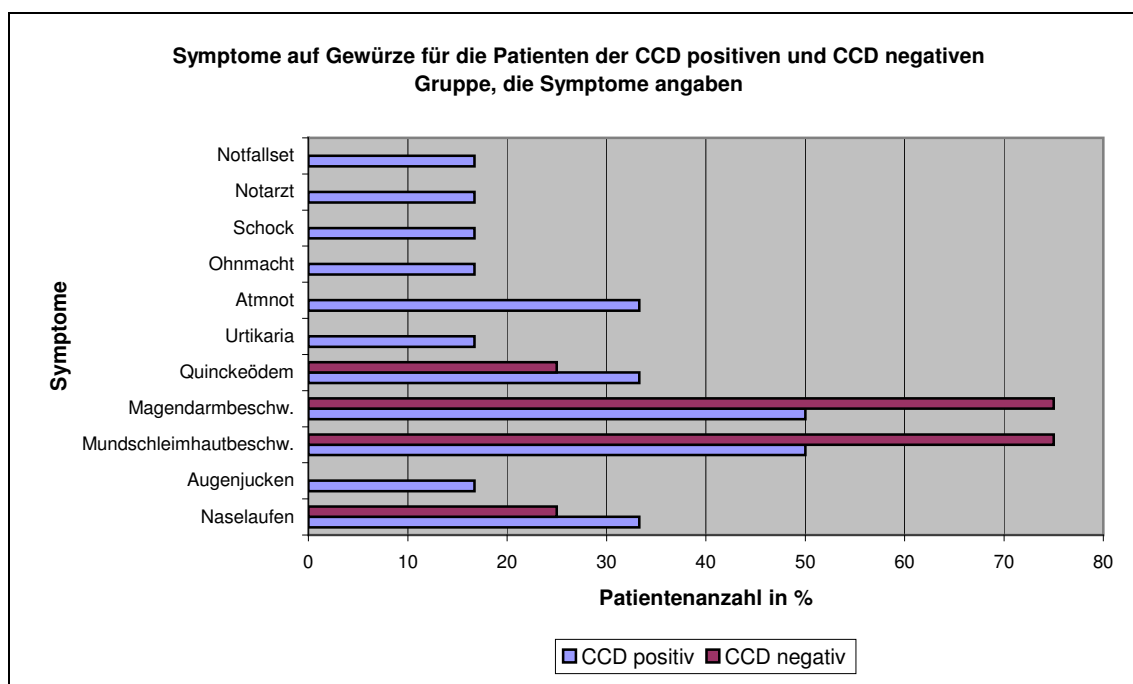


Abb. 11: Darstellung der unterschiedlichen anamnestisch eruierten Symptome auf Gewürze für die CCD positiven und negativen Patienten, die Symptome auf Gewürze angaben: Insgesamt 6/20 CCD positive und 4/13 CCD negative Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgten die Angaben in Prozent. Keine Symptome gaben 14/20 CCD positive und 9/13 CCD negative Patienten an, keine Angaben (bzw. die Angabe „esse ich nicht“) machten 8/28 CCD positive und 4/17 CCD negative Patienten.

Andere Nahrungsmittel:

In den letzten beiden Spalten der Tabelle konnten die Patienten Lebensmittel im Klartext angeben, auf die sie außerdem allergisch reagieren.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle „Symptome auf andere Nahrungsmittel“ im Anhang dargestellt.

3.3 Hauttests

3.3.1 Hauttest Sellerie

Ergebnisse für den Hauttest mit Sellerie liegen für 22/28 CCD positive und für 16/17 CCD negative Patienten vor. Sie werden in der Abbildung 12 dargestellt: Der Großteil der CCD positiven Patienten (13/22) zeigt einen negativen Hauttest auf Sellerie. 3/22 Probanden sind einfach positiv, 5/22 zweifach und einer dreifach positiv. In der CCD negativen Gruppe ist der Großteil der Patienten (10/16) zweifach positiv. 3/16 Probanden zeigen einen negativen Pricktest mit Sellerie, einer einen einfach positiven und 2 einen dreifach positiven Pricktest auf Sellerie. Es zeigen signifikant mehr CCD negative Patienten einen positiven Hauttest auf Sellerie als CCD positive Patienten.

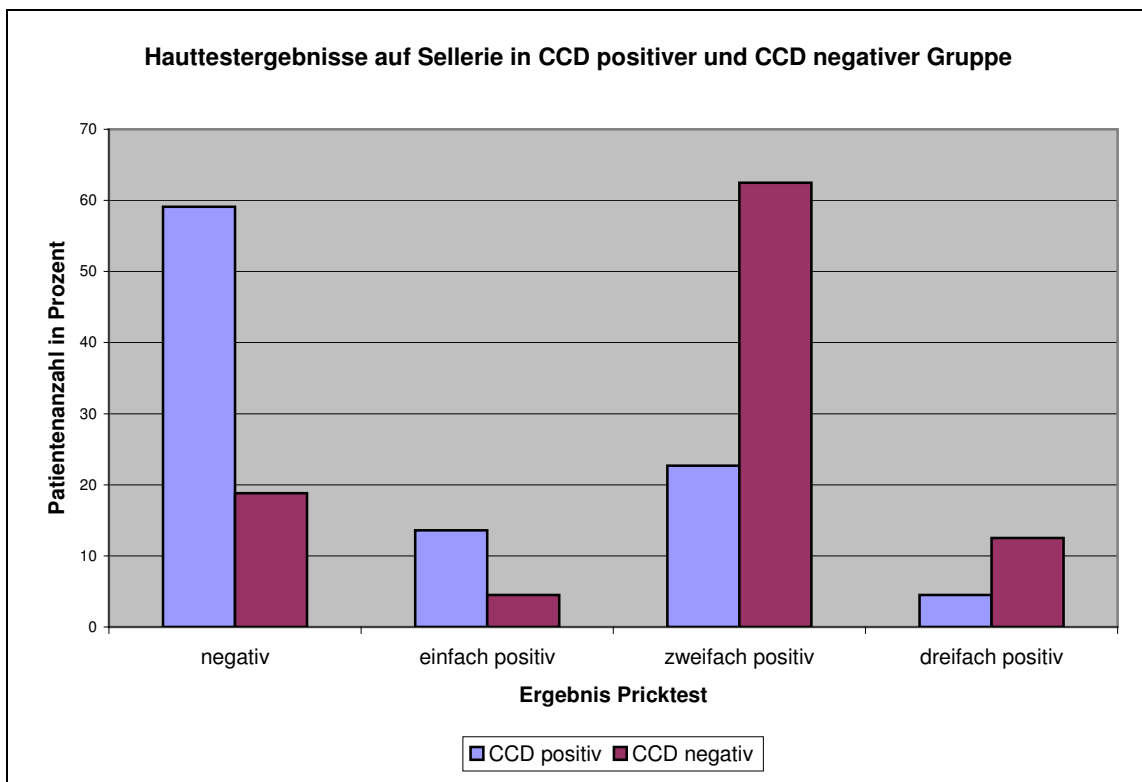


Abb. 12: Darstellung der Ergebnisse des Sellerie Hauttests für CCD positive (n=22) und CCD negative Patienten (n=16) in Prozent.

3.3.1 Hauttest Beifußpollen

Ergebnisse für den Hauttest auf Beifußpollen liegen für 22/28 CCD positive und für 16/17 CCD negative Patienten vor. Sie werden in der Abbildung 13 dargestellt: Der Großteil der CCD positiven (14/22) und CCD negativen (12/16) Patienten zeigt einen negativen Hauttest auf Beifußpollen, wobei der prozentuale Anteil bei den CCD negativen Patienten größer ist, als bei den CCD positiven Patienten. In der CCD positiven Gruppe zeigen 5/22 einen einfach positiven und 3/22 einen zweifach positiven Hauttest auf Beifußpollen. In der CCD negativen Gruppe zeigen 4/16 einen zweifach positiven Hauttest. Ein dreifach positiver Pricktest liegt in keiner Gruppe vor.

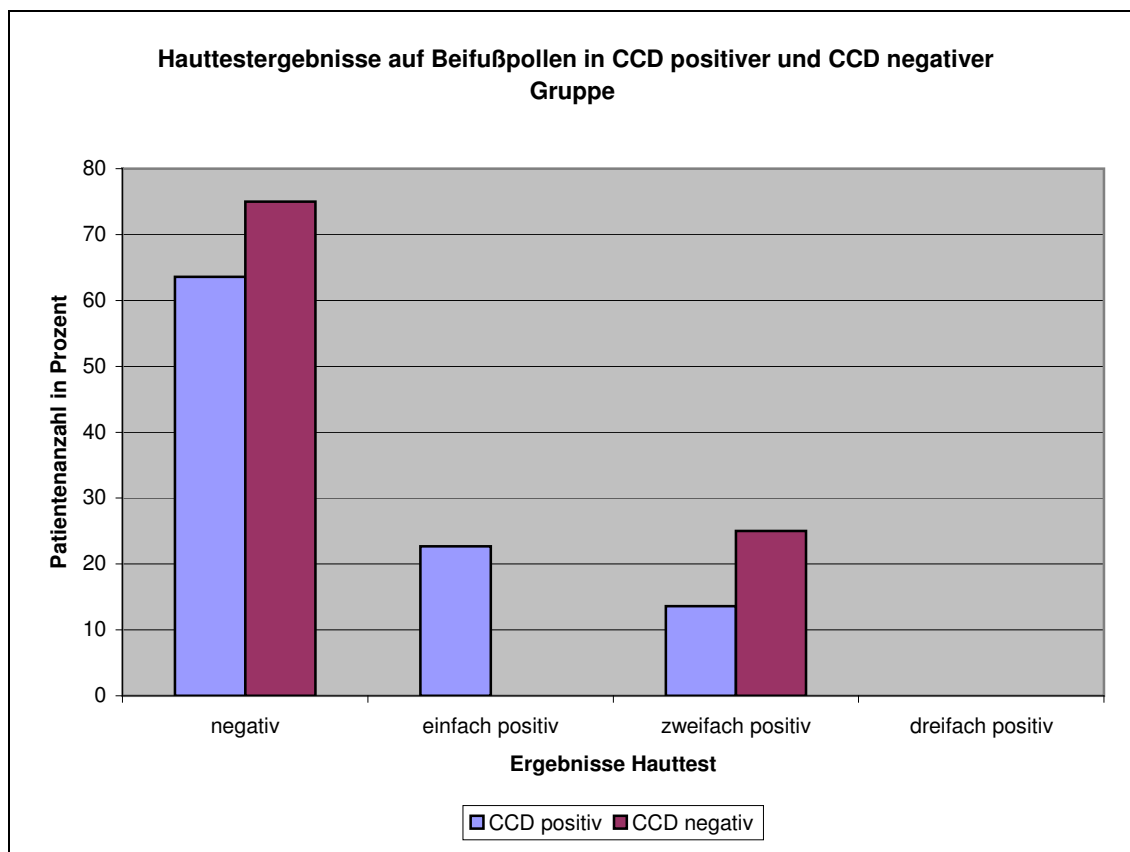


Abb. 13: Darstellung der Ergebnisse des Hauttests auf Beifußpollen für CCD positive (n=22) und CCD negative Patienten (n=16) in Prozent.

3.3.3 Hauttest Birkenpollen

Ergebnisse für den Hauttest auf Birkenpollen liegen für 22/28 CCD positive und für 16/17 CCD negative Patienten vor. Sie werden in der Abbildung 14 dargestellt: In der CCD positiven Gruppe zeigen deutlich mehr Patienten (7/22) einen negativen Hauttest auf Birkenpollen als in der CCD negativen Gruppe (1/16). Positive Hauttests auf Birkenpollen liegen häufiger in der CCD negativen als in der CCD positiven Gruppe vor: Unter den CCD negativen Patienten zeigen 7/16 einen zweifach positiven Hauttest, 6/16 einen einfach positiven und 2/16 einem dreifach positiven Pricktest. In der CCD positiven Gruppe zeigen 8/22 Probanden einen zweifach positiven Pricktest auf Birkenpollen, 6/22 einen einfach positiven Hauttest und ein Patient einen dreifach positiven Hauttest auf Birkenpollen.

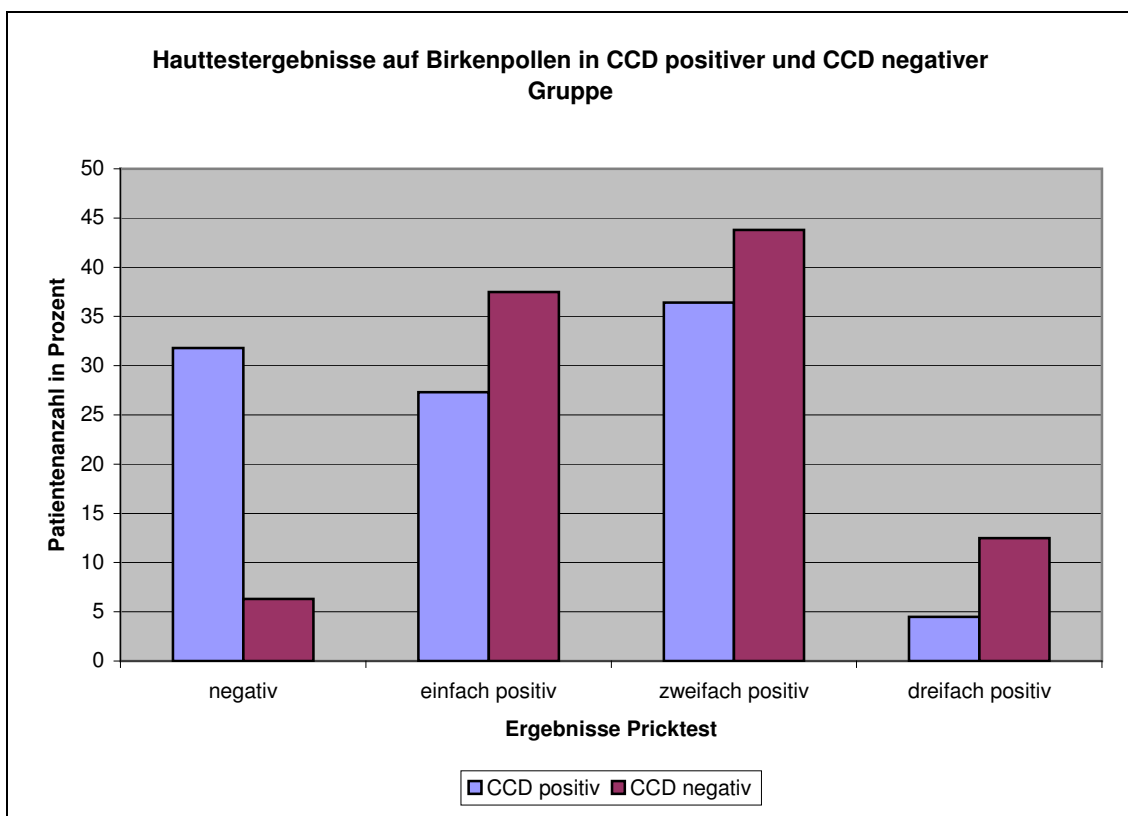


Abb. 14: Darstellung der Ergebnisse des Hauttests auf Birkenpollen für CCD positive (n=22) und CCD negative Patienten (n=16) in Prozent.

3.4 In-vitro-Diagnostik

3.4.1 Spez. IgE gegen Sellerie

Da die Patienten nach dem Kriterium, spezifisches IgE gegen Sellerie von mindestens 0,7 kU/l zu zeigen, ausgewählt wurden, gibt es keine Werte unter 0,7 kU/l für spez. IgE gegen Sellerie.

In der CCD positiven Gruppe liegen spez. IgE Werte für Sellerie zwischen 0,74 und 22,4 kU/l, bei einem Mittelwert von 5,0 kU/l vor. In der CCD negativen Gruppe zeigt das spez. IgE gegen Sellerie Werte von 0,78 bis 20,3 kU/l, bei einem Mittelwert von 3,77 kU/l (siehe auch Abbildung 15). Ein signifikanter Unterschied wird nicht festgestellt.

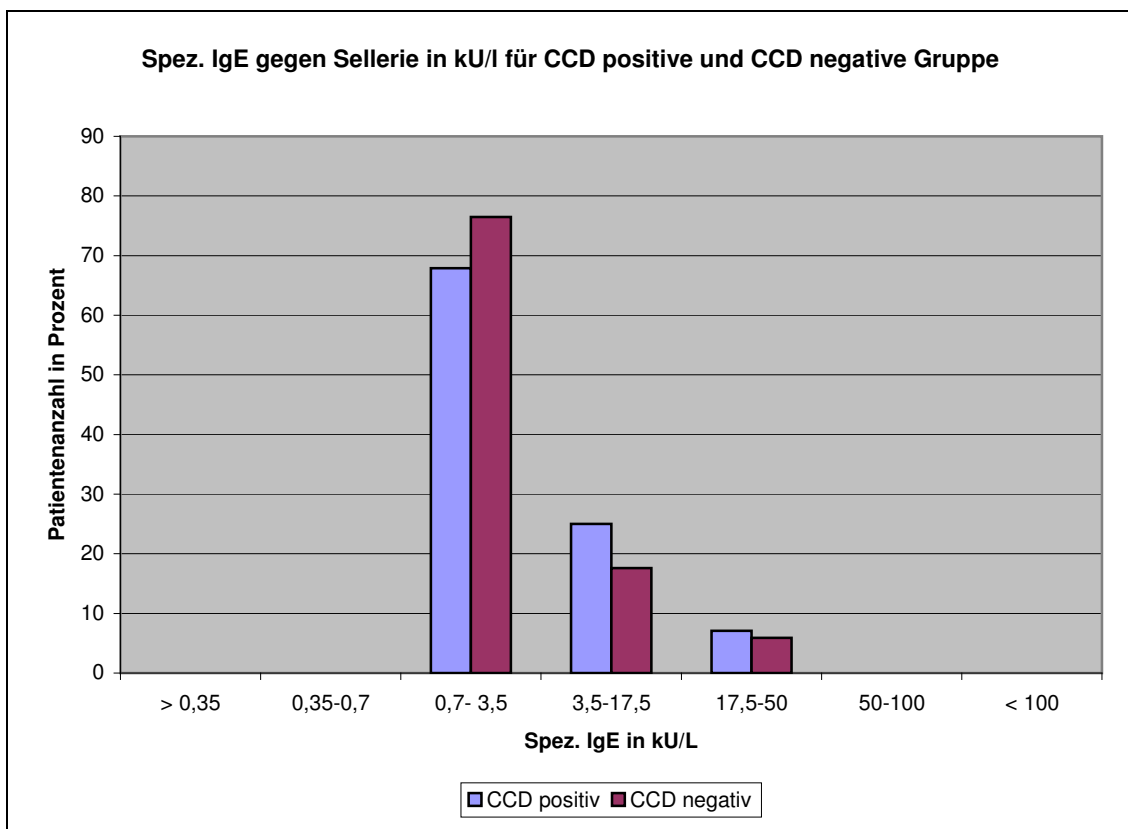


Abb. 15: Darstellung des spez. IgE gegen Sellerie in kU/l für CCD positive (n=28) und CCD negative (n=17) Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgte die Darstellung in Prozent. Der Mittelwert der CCD positiven Gruppe liegt bei 5,0 kU/l, der Mittelwert der CCD negativen Gruppe bei 3,77 kU/l.

3.4.2 Spez. IgE gegen Beifußpollen

Im Gesamtkollektiv zeigen 34/45 Patienten Werte über 0,35 kU/l für spez. IgE gegen Beifußpollen und 11/45 Werte unter 0,35 kU/l. Aufgeteilt in CCD positive und CCD negative Patienten ergeben sich, die in der Abbildung 16 gezeigten Werte:

In der CCD positiven Gruppe liegen spez. IgE Werte gegen Beifußpollen von < 0,35 bis 20,2 kU/l, bei einem Mittelwert von 3,6 kU/l vor. In der CCD negativen Gruppe zeigt das spez. IgE gegen Beifußpollen Werte zwischen < 0,35 und > 100 kU/l, bei einem Mittelwert von 7,29 kU/l. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

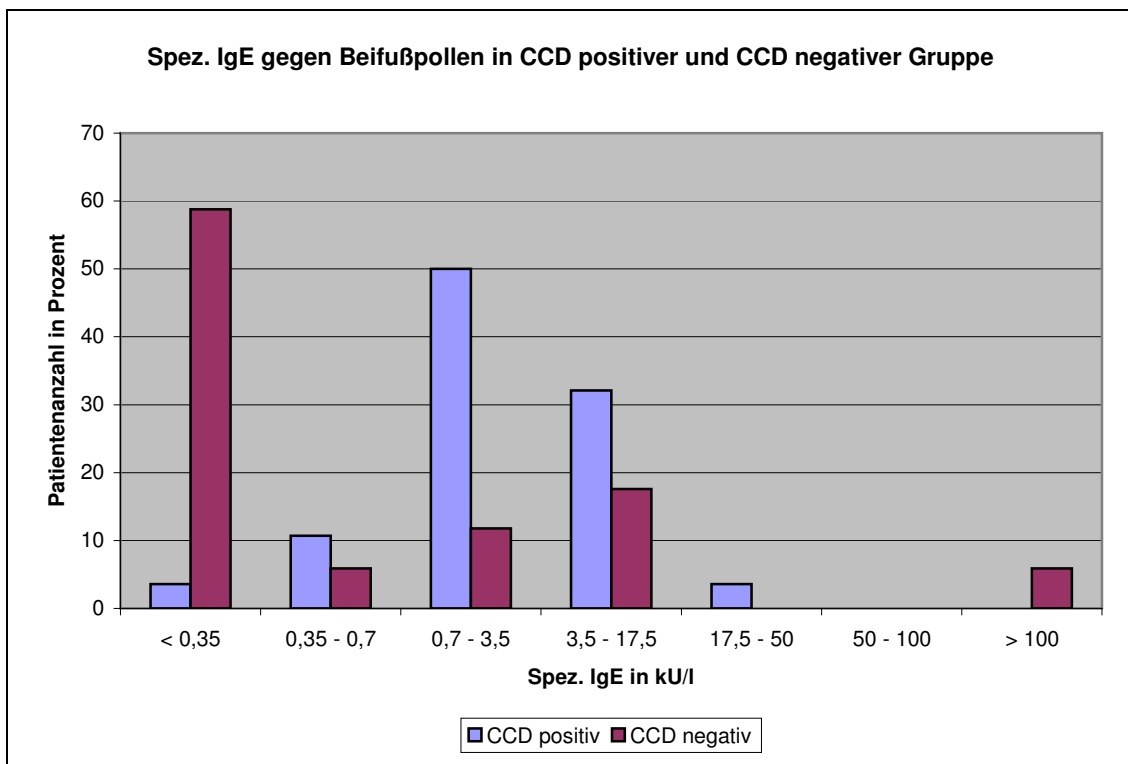


Abb. 16: Darstellung des spez. IgE gegen Beifußpollen in kU/l für CCD positive (n=28) und CCD negative (n=17) Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgte die Darstellung in Prozent. Der Mittelwert der CCD positiven Gruppe liegt bei 3,6 kU/l, der Mittelwert der CCD negativen Gruppe bei 7,29 kU/l.

3.4.3 Spez. IgE gegen Birkenpollen

Im Gesamtkollektiv waren im Serum aller Patienten spez. IgE-Antikörper gegen Birkenpollen nachweisbar. Aufgeteilt in CCD positive und CCD negative Patienten ergeben sich die in der Abbildung 17 gezeigten Werte:

In der CCD positiven Gruppe liegen spez. IgE Werte gegen Birkenpollen von 0,38 bis > 100 kU/l, bei einem Mittelwert von 39,17 kU/l vor. In der CCD negativen Gruppe zeigt das spez. IgE gegen Birkenpollen Werte zwischen 1,81 und > 100 kU/l, bei einem Mittelwert von 36,91 kU/l. Ein signifikanter Unterschied wird nicht festgestellt.

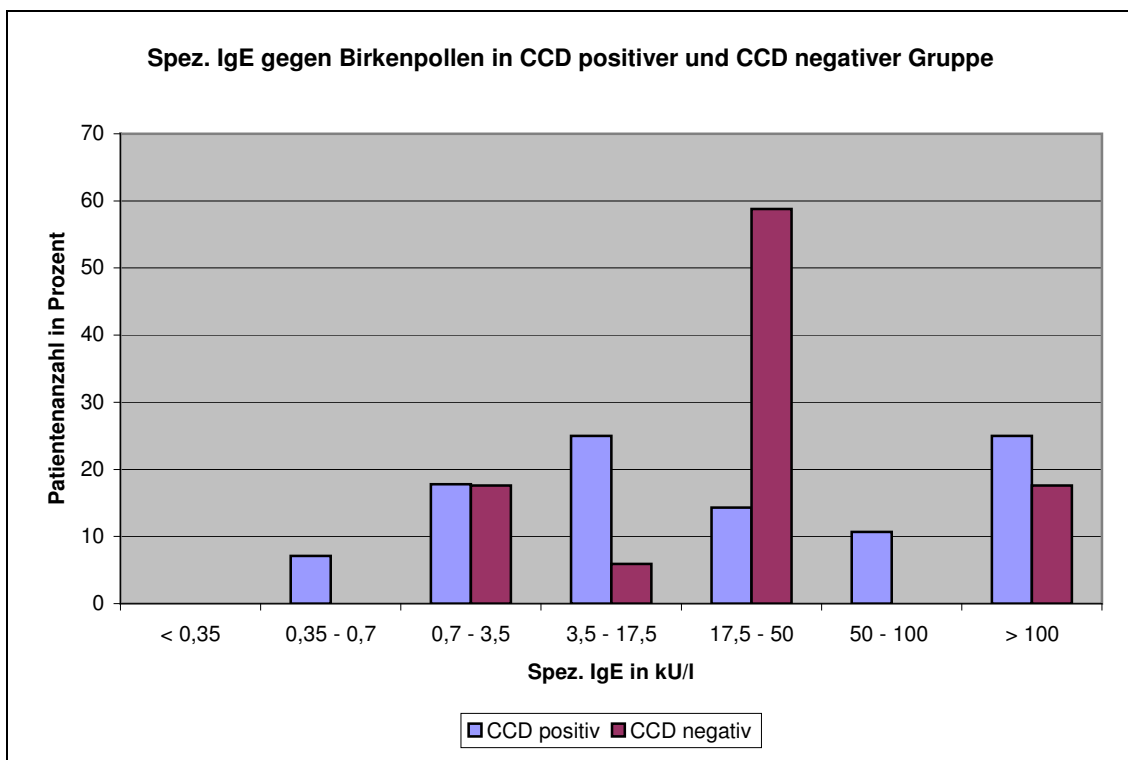


Abb. 17: Darstellung des spez. IgE gegen Birkenpollen in kU/l für CCD positive (n=28) und CCD negative (n=17) Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgte die Darstellung in Prozent. Der Mittelwert der CCD positiven Gruppe liegt bei 39,17 kU/l, der Mittelwert der CCD negativen Gruppe bei 36,91 kU/l.

3.4.4 Spez. IgE gegen Karotte

Im Gesamtkollektiv zeigen 19/20 Patienten Werte für spez. IgE gegen Karotte über 0,35 kU/l und ein Patient Werte unter 0,35 kU/l. Aufgeteilt in CCD positive und CCD negative Patienten ergeben sich die in der Abbildung 18 gezeigten Werte:

In der CCD positiven Gruppe liegen spez. IgE Werte gegen Karotte von 0,84 bis 21,40 kU/l, bei einem Mittelwert von 5,88 kU/l vor. In der CCD negativen Gruppe zeigt das spez. IgE gegen Karotte Werte zwischen < 0,35 und 6,83 kU/l, bei einem Mittelwert von 2,77 kU/l. Insgesamt zeigen CCD positive Patienten in diesem Kollektiv eher höhere Werte für spez. IgE gegen Karotten auf, als CCD negative Patienten. Ein signifikanter Unterschied wird jedoch nicht festgestellt.

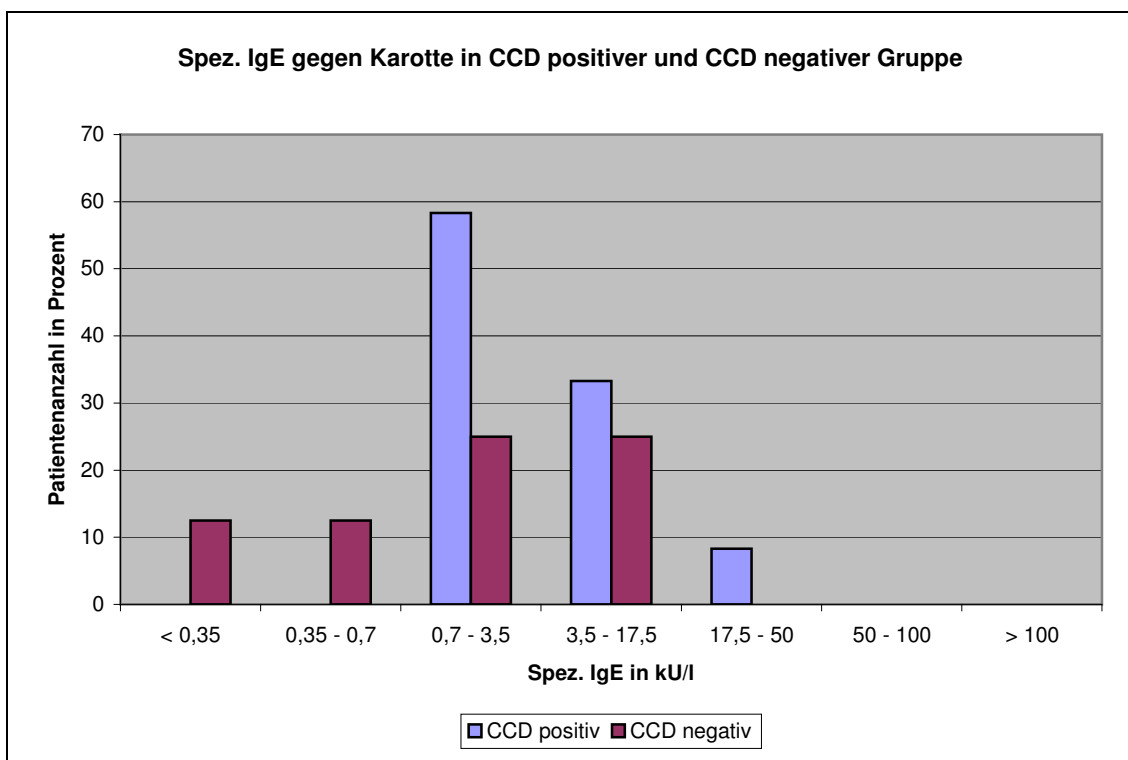


Abb. 18: Darstellung des spez. IgE gegen Karotte in kU/l für CCD positive (n=12) und CCD negative (n=8) Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgte die Darstellung in Prozent. Der Mittelwert der CCD positiven Gruppe liegt bei 5,88 kU/l, der Mittelwert der CCD negativen Gruppe bei 2,77 kU/l.

3.4.5 Spez. IgE gegen Gräserpollen

Im Gesamtkollektiv zeigen 33/34 Patienten Werte für spez. IgE gegen Gräserpollen über 0,35 kU/l und ein Patient einen Wert unter 0,35 kU/l. Aufgeteilt in CCD positive und CCD negative Patienten ergeben sich die in der Abbildung 19 gezeigten Werte:

In der CCD positiven Gruppe liegen spez. IgE Werte gegen Gräserpollen von 0,74 bis > 100 kU/l, bei einem Mittelwert von 48,13 kU/l vor. In der CCD negativen Gruppe zeigt das spez. IgE gegen Gräserpollen Werte zwischen < 0,35 und 51,7 kU/l, bei einem Mittelwert von 19,07 kU/l. Negative und sehr niedrige spez. IgE Werte für Gräserpollen liegen ausschließlich in der CCD negativen Gruppe vor, sehr hohe spez. IgE Werte für Gräserpollen liegen ausschließlich in der CCD positiven Gruppe vor. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

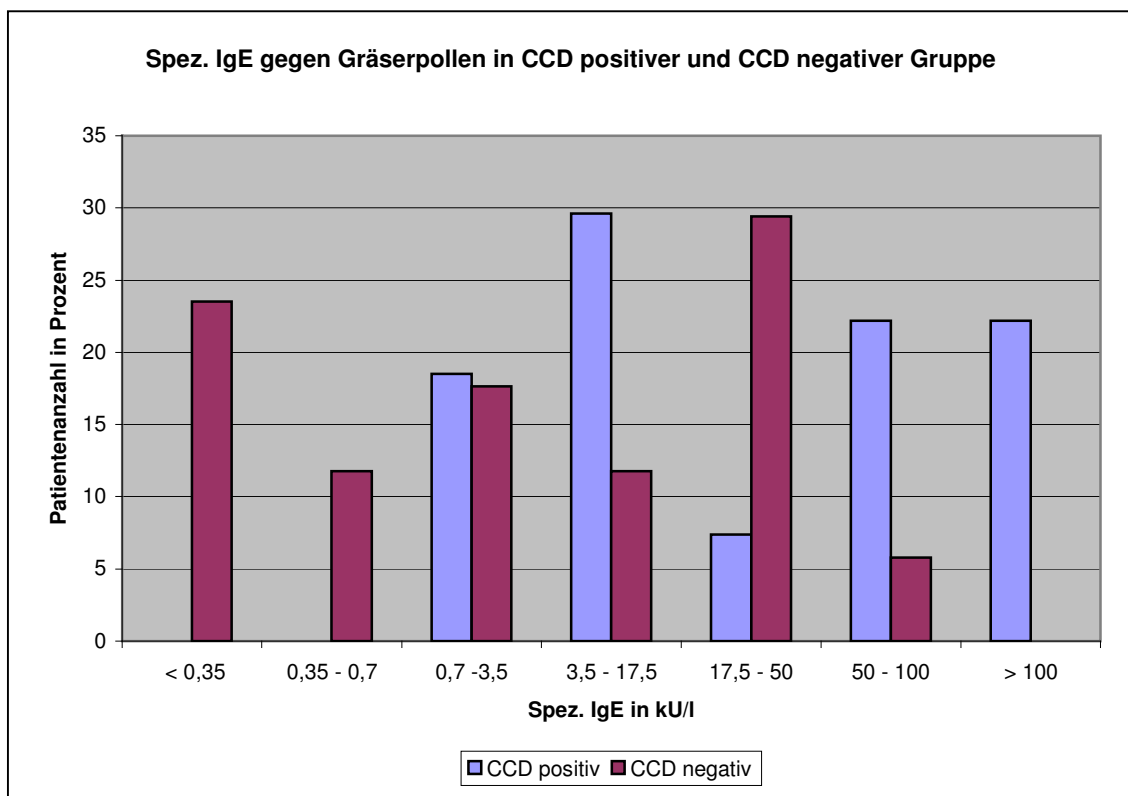


Abb. 19: Darstellung des spez. IgE gegen Gräserpollen in kU/l für CCD positive (n=24) und CCD negative (n=10) Patienten. Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgte die Darstellung in Prozent. Der Mittelwert der CCD positiven Gruppe liegt bei 48,13 kU/l, der Mittelwert der CCD negativen Gruppe bei 19,07 kU/l.

3.4.6 Spez. IgE gegen Profilin (Baum-, Gräser-, Kräuterpollen)

Spez. IgE gegen Profiline wurde bei 19 Patienten bestimmt (18 Probanden der CCD positiven und ein Patient der CCD negativen Gruppe). Der Patient in der CCD negativen Gruppe weist kein spez. IgE gegen die getesteten Profiline auf. Die Werte des spez. IgEs gegen Profilin werden in Abbildung 20 für die getesteten 18 CCD positiven Patienten dargestellt.

Werte für spez. IgE gegen Gräserpollen Profilin liegen zwischen $< 0,35$ und $21,40$ kU/l, bei einem Mittelwert von $2,26$ kU/l. Spez. IgE gegen Baumpollen Profilin zeigt Werte zwischen $< 0,35$ und $20,78$ kU/l, bei einem Mittelwert von $1,75$ kU/l. Bei dem spez. IgE gegen Kräuterpollen Profilin liegen die Werte zwischen $< 0,35$ und $3,29$ kU/l, der Mittelwert bei $0,45$ kU/l.

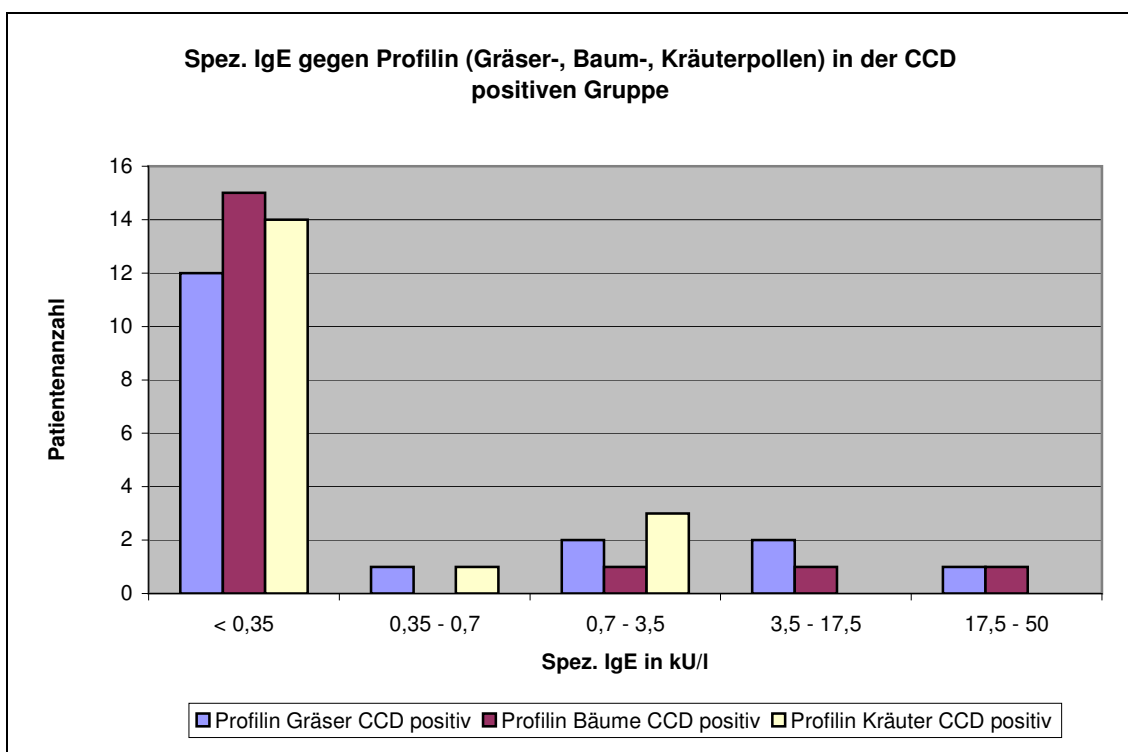


Abb. 20: Darstellung des spez. IgE gegen Gräser-, Baum- und Kräuterpollen Profilin für 18 CCD positive Patienten. Der Mittelwert für das spez. IgE gegen Profilin Gräserpollen liegt bei $2,26$ kU/l, für Profilin Baumpollen bei $1,75$ kU/l und für Profilin Kräuterpollen bei $0,45$ kU/l. Nicht dargestellt ist die CCD negative Gruppe, da hier nur Werte für einen Patienten (alle $< 0,35$ kU/l) vorliegen.

3.4.7 Spez. IgE gegen Bromelin, Meerrettichperoxidase, Ascorbat Oxidase und MUXF³ von Bromelin

Bromelin, Meerrettichperoxidase (HRP), Ascorbat Oxidase (ASC) und MUXF³ von Bromelin stellen die einzelnen verwendeten „CCD-Markerallergene“ dar. Als CCD positiv wird ein Patient betrachtet, der spez. IgE-Antikörper gegen mindestens eines der verwendeten Allergene aufweist. In der Abbildung 21 ist dargestellt, bei wie vielen Patienten (bezogen auf die CCD positive Gruppe) welche Marker positiv sind. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (20(7+13)/28) sind alle getesteten Marker positiv. Bromelin ist (bezogen auf die CCD positive Gruppe) in 4/28 Fällen nicht positiv, Meerrettichperoxidase ist in 3/28 Fällen nicht positiv.

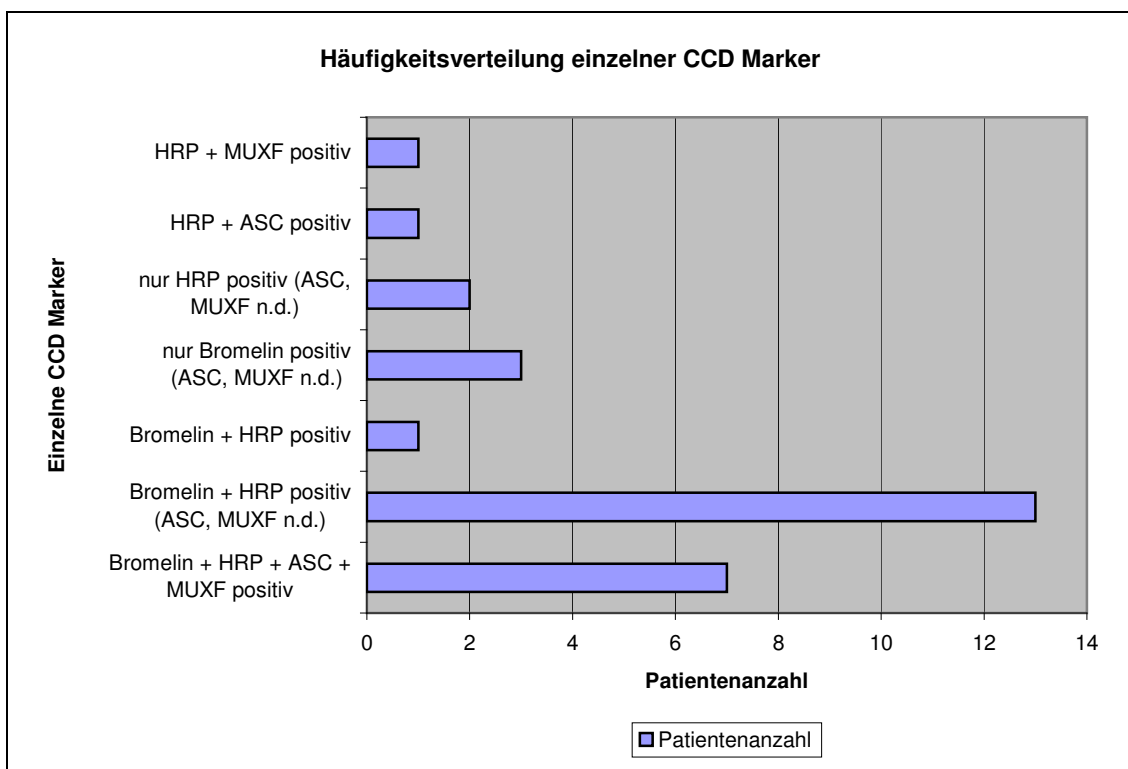


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung von vorhandenem spezifischen IgE gegen die einzelnen verwendeten „CCD-Markerallergene“ (Bromelin, Meerrettichperoxidase (HRP), Ascorbat Oxidase (ASC) und MUXF³ from Bromelin) bezogen auf die CCD positive Gruppe.

3.4.8 Deskriptive Statistik der spez. IgE Werte

Die Tabelle 4 zeigt die Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse der IgE-Antikörperbestimmung (in kU/l) für die CCD positive und CCD negative Gruppe im Überblick. Dargestellt sind Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Standardabweichung und asymptotische Signifikanz.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der spez. IgE- Werte aufgeteilt in CCD positive und CCD negative Gruppe. Dargestellt sind Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Standardabweichung und asymptotische Signifikanz.

CCD	Spez. Antikörper gegen...	IgE	N	Minimum in kU/l	Maximum in kU/l	Median in kU/l	Mittelwert in kU/l	Standardabweichung	Asympt. Signifikanz
negativ	Sellerie		17	0,78	20,30	1,72	3,77	5,14	0,691
	Beifußpollen		17	< 0,35	> 100,00	0,35	7,36	23,99	0,014
	Birkenpollen		17	1,81	> 100,00	28,5	36,90	33,30	0,596
	Karotte		8	< 0,35	6,83	2,05	2,81	2,52	0,396
	Gräserpollen		10	< 0,35	51,70	13,50	19,07	20,052	0,071
	Wespen gift		2	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	0,002	0,045
	Latex		9	< 0,35	7,14	< 0,35	1,26	2,37	0,009
	Bromelin		17	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	0,00	0,000
	HRP		17	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	0,00	0,000
	ASC		4	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	0,00	0,019
	Mux f. Bromelin		4	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	0,00	0,019
	Profilin Gräser		1	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	.	0,507
	Profilin Bäume		1	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	.	0,666
	Profilin Kräuter		1	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	.	0,609
	positiv	Sellerie		28	0,74	22,40	2,09	5,00	6,31
Beifußpollen			28	< 0,35	20,20	2,20	3,61	4,12	
Birkenpollen			28	0,38	> 100,00	17,93	39,17	41,39	
Karotte			12	0,84	21,40	2,71	5,88	6,82	
Gräserpollen			23	0,74	> 100,00	51,40	48,14	42,12	
Wespen gift			17	< 0,35	46,70	2,28	7,70	11,36	
Latex			22	< 0,35	> 100,00	2,44	12,54	28,61	
Bromelin			28	< 0,35	13,90	1,19	2,63	3,63	
HRP			28	< 0,35	17,70	1,1	2,76	4,44	
ASC			10	< 0,35	22,50	3,20	5,25	6,85	
Mux f. Bromelin			10	< 0,35	9,78	1,36	2,52	3,24	
Profilin Gräser			18	< 0,35	21,40	< 0,35	2,26	5,66	
Profilin Bäume			18	< 0,35	20,78	< 0,35	1,66	5,03	
Profilin Kräuter			18	< 0,35	3,29	< 0,35	0,456	1,06	

3.4.9 Gesamt IgE

Die Werte des gesamt IgEs wurden in 3 Wertebereiche unterteilt: Niedriges gesamt IgE (bis 100 kU/l), mittel hohes gesamt IgE (100-1000 kU/l) und hohes gesamt IgE (über 1000 kU/l).

In beiden Gruppen zeigen die meisten Patienten mittel hohe Werte, prozentual jedoch mehr Patienten der CCD negativen Gruppe. Patienten der CCD positiven Gruppe zeigen deutlich häufiger hohe ges. IgE Werte als Patienten in der CCD negativen Gruppe. (Siehe auch Abbildung 22)

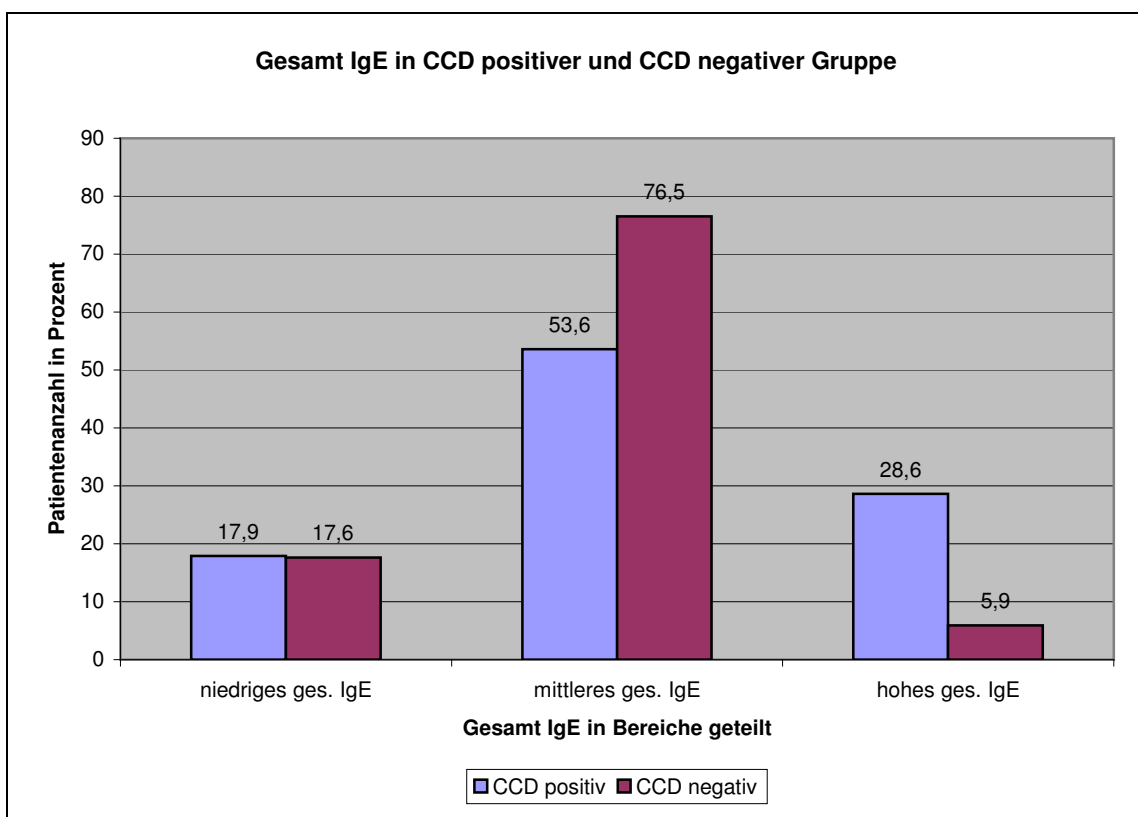


Abb. 22: Darstellung der gesamt IgE Werte unterteilt in 3 Bereiche (niedriges gesamt IgE < 100 kU/l, mittleres gesamt IgE 100 - 1000 kU/l, hohes gesamt IgE >1000 kU/l) für CCD positive (n=28) und CCD negative Patienten (n=17). Um beide Gruppen vergleichen zu können, erfolgte die Darstellung in Prozent.

3.4.10 Deskriptive Statistik der gesamt IgE Werte

In der Tabelle 5 sind Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung der gesamt IgE Werte für die CCD positive und CCD negative Gruppe dargestellt. Außerdem wird die asymptotische Signifikanz der verglichenen Mittelwerte angegeben. Hier wurde von den absoluten Werten ausgegangen. Das Minimum zeigt in beiden Gruppen eine vergleichbare Höhe. Maximum, Median und Mittelwert, wie auch die Standardabweichung sind in der CCD positiven Gruppe deutlich höher. Es liegt jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der CCD positiven und CCD negativen Gruppe vor.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik spez. IgE

Ges. IgE	CCD positiv (n=28)	CCD negativ (n=17)
Minimum	37,1	37,3
Maximum	4300	1859
Median	479	227
Mittelwert	838,2	355,44
Standardabweichung	974,1392	424,5065
Asymptotische Signifikanz	0,087	

3.5 Zusammenfassung CCD positive versus CCD negative Gruppe:

In der Tabelle 6 werden die beiden Gruppen bezüglich des spez. IgEs gegen Sellerie, Karotte, Beifuß-, Birken- und Gräserpollen, Latex und Wespengift, der Ergebnisse der Hauttests auf Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen und der anamnestischen Angaben bezüglich einer Beifuß- und/ oder Birkenpollenpollinose und dem Auftreten von Symptomen nach Verzehr von rohem oder gekochtem Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen sowie Angaben über Neurodermitis und SIT verglichen.

Tabelle 6: Spez. IgE-, Hauttest- und Anamneseergebnisse aufgeteilt in CCD positive (n=28) und CCD negative Gruppe (n=17):

CCD positiv versus CCD negativ	CCD positiv (n=28)	CCD negativ (n=17)	Signifikanz nach Fischer
Spez. IgE gegen Sellerie positiv	28/28	17/17	-
Spez. IgE gegen Beifußpollen positiv	27/28	7/17	0,000
Spez. IgE gegen Birkenpollen positiv	28/28	17/17	-
Spez. IgE gegen Karotte positiv	12/12	7/8	-
Prick Sellerie positiv	9/22	13/16	0,014
Prick Birken- und Beifußpollen positiv	6/22	4/16	0,066
Prick Beifußpollen positiv	2/22	0	-
Prick Birkenpollen positiv	9/22	11/16	0,062
Prick Birken- und Beifußpollen negativ	5/22	1/16	0,180
Beifußpollenpollinose	3/26	2/17	0,668
Birkenpollenpollinose	7/26	11/17	0,008
Beifuß-Birkenpollenpollinose	9/26	2/17	0,054
Keine Pollinose	7/26	2/17	0,375
Symptome durch rohem Sellerie	3/8	6/8	-
Symptome durch gekochten Sellerie	2/9	6/12	-
Symptome durch Sellerie gesamt	3/10	9/13	0,074
Symptome durch Karotte	4/19	10/16	0,018
System. Sympt. durch rohem Sellerie	3/8	2/8	-
System. Sympt. durch gekochten Sellerie	1/9	2/12	-
System. Sympt. durch Sellerie gesamt	3/10	3/12	0,074
System. Sympt. durch Karotte	2/19	5/16	0,135
Symptome durch Äpfel	13/24	14/17	0,060
Symptome durch Nüsse	12/21	10/13	0,212
Symptome durch Erdnüsse	8/22	5/14	0,626
Symptome durch Gewürze	6/22	4/13	0,560
SIT	15/26	8/17	0,355
Spez. IgE gegen Gräserpollen positiv	24/24	9/10	0,294
Spez. IgE gegen Latex positiv	21/22	5/10	0,006
Spez. IgE gegen Insektengift positiv	16/18	0/2	-
Spez. IgE gegen Profilin positiv	7/18	0/1	-
Neurodermitis	7/26	7/17	0,259

Die Gruppengröße betrachtet fällt auf, dass die Gruppe der CCD positiven Patienten größer ist, als die der CCD negativen Probanden.

Signifikante Unterschiede zwischen CCD positiver und CCD negativer Gruppe zeigen die Merkmale Symptome durch Karotten und Hauttest auf Sellerie, hoch signifikante Unterschiede zwischen CCD positiver und CCD negativer Gruppe zeigen die Merkmale spezifisches IgE gegen Beifußpollen und Latex, sowie Symptome einer reinen Birkenpollinose.

Es geben signifikant mehr CCD negative Patienten Symptome auf Karotten an, als CCD positive Probanden. Spezifisches IgE gegen Beifußpollen und Latex zeigen hoch signifikant mehr CCD positive als CCD negative Patienten. Einen positiven Hauttest auf Sellerie zeigen signifikant mehr CCD negative als CCD positive Patienten. Eine reine Birkenpollinose geben hoch signifikant mehr CCD negative Patienten an.

Für Gruppen unter 10 Probanden wurden keine Signifikanzen berechnet.

3.6 Gruppenbildung

3.6.1 Unterteilung nach CCD positiv/ negativ und Sellerie-Hauttest positiv/negativ:

Beim Vergleich der Gruppen fällt auf, dass in der CCD positiven Gruppe eine Minderheit von 9/22 einen positiven Hauttest auf Sellerie aufweisen und in der CCD negativen Gruppe eine Mehrheit von 13/16 Patienten einen positiven Pricktest auf Sellerie zeigen. Anders betrachtet ist bei den Sellerie Hauttest positiven Patienten der größere Teil CCD negativ (13/22 im Vergleich zu 9/22 CCD positiven Patienten).

Nach der obengenannten Unterteilung ergeben sich 4 Gruppen:

Gruppe 1:

Patienten mit spezifischen IgE Antikörpern gegen CCD und positivem Hauttest auf Sellerie (n=9).

Gruppe 2:

Patienten mit spezifischen IgE Antikörpern gegen CCD und negativem Hauttest auf Sellerie (n=13).

Gruppe 3:

Patienten ohne spezifische IgE Antikörper gegen CCD und positivem Hauttest auf Sellerie (n=13).

Gruppe 4:

Patienten ohne spezifische IgE Antikörper gegen CCD und negativem Hauttest auf Sellerie (n=3).

Vergleich Gruppen 1 bis 4

CCD positiv/ negativ und Sellerie-Hauttest positiv/ negativ:

In der Tabelle 7 werden die 4 Gruppen bezüglich der spez. IgE Werte gegen Beifußpollen, Karotte, Gräserpollen, Latex und Wespengift, der Ergebnisse der Hauttests auf Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen und der anamnestischen Angaben insbesondere bezüglich einer Beifuß- und/ oder Birkenpollenpollinose und dem Auftreten von Symptomen nach Verzehr von Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen verglichen.

Tabelle 7: Spez. IgE- und Hauttestwerte sowie Anamneseergebnisse aufgeteilt in CCD positive und Hauttest Sellerie positive Patienten (n=9), CCD positive und Hauttest Sellerie negative Patienten (n=13), CCD negative und Hauttest Sellerie positive Patienten (n=13) und CCD negative und Hauttest Sellerie negative Patienten (n=3). Die Untersuchungen wurden nicht bei allen Patienten durchgeführt:

Gruppe	1 (n=9)	2 (n=13)	3 (n=13)	4 (n=3)
Spez. IgE gegen Beifußpollen positiv	9/9	12/13	4/13	2/3
Spez. IgE gegen Karotte positiv	5/5	7/7	6/7	-
SPT Birken- und Beifußpollen positiv	4/8	1/10	3/13	1/3
SPT Beifußpollen positiv	1/8	1/10	0/13	0/3
SPT Birkenpollen positiv	3/8	3/10	9/13	2/3
SPT Birken- und Beifußpollen negativ	0/8	5/10	1/13	0/3
Beifußpollenpollinose	1/9	1/11	0/13	2/3
Birkenpollenpollinose	5/9	2/11	11/13	0/3
Beifuß-Birkenpollenpollinose	3/9	3/11	2/13	0/3
Keine Pollinose	0/9	5/11	0/13	1/3
Symptome durch rohen Sellerie	3/4	0/3	3/4	2/3
Symptome durch gekochten Sellerie	2/3	2/7	5/8	1/3
Symptome durch Karotten	2/7	1/7	8/12	1/3
System. Sympt. durch rohen Sellerie	3/4	0/3	1/4	1/3
System. Sympt. durch gekochten Sellerie	1/3	0/5	1/8	1/3
System. Sympt. durch Karotten	1/7	1/7	4/12	0/3
Symptome durch Äpfel	7/9	3/9	11/13	2/3
Symptome durch Nüsse	5/7	3/8	9/11	1/2
Symptome durch Erdnüsse	5/8	3/8	5/11	0/2
Symptome durch Gewürze	3/8	2/10	4/10	0/3
Hyposensibilisierung	5/9	5/11	6/13	2/3
Spez. IgE gegen Gräserpollen positiv	6/6	12/12	6/7	2/2
Spez. IgE gegen Latex positiv	6/6	9/10	3/8	1/1
Spez. IgE gegen Insektengift positiv	3/3	8/9	0/2	-
Spez. IgE gegen Profilin positiv	2/3	2/9	0/1	-
Neurodermitis	2/9	3/11	5/13	1/3

3.6.2 Unterteilung nach CCD positiv/ negativ, Sellerie SPT positiv/ negativ und SPT auf Birken- und/ oder Beifußpollen positiv:

Nach dieser Unterteilung ergeben sich theoretisch 16 Gruppen, die sich aus den 4 Gruppen mit jeweils 4 Untergruppen zusammensetzen. Tatsächlich werden jedoch 4 Gruppen mit 0 Personen besetzt, liegen also nicht vor. Wegen der übersichtlicheren Darstellung werden auch Einzelfallbeschreibungen von n=1 als Gruppe bezeichnet.

Gruppe 1:

Patienten mit positiven CCD Werten und positivem Hauttest Sellerie (n=9)

1.1 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen positiv (n=4)

1.2 zusätzlich Hauttest Birkenpollen positiv (n=3)

1.3 zusätzlich Hauttest Beifußpollen positiv (n=1)

1.4 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen negativ (n=0)

Gruppe 2:

Patienten mit positiven CCD Werten und negativem Hauttest Sellerie (n=13)

2.1 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen positiv (n=1)

2.2 zusätzlich Hauttest Birkenpollen positiv (n=3)

2.3 zusätzlich Hauttest Beifußpollen positiv (n=1)

2.4 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen negativ (n=5)

Gruppe 3:

Patienten mit negativen CCD Werten und positivem Hauttest Sellerie (n=13)

3.1 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen positiv (n=3)

3.2 zusätzlich Hauttest Birkenpollen positiv (n=9)

3.3 zusätzlich Hauttest Beifußpollen positiv (n=0)

3.4 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen negativ (n=1)

Gruppe 4:

Patienten mit negativen CCD Werten und negativem Hauttest Sellerie (n=3)

3.5 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen positiv (n=1)

3.6 zusätzlich Hauttest Birkenpollen positiv (n=2)

3.7 zusätzlich Hauttest Beifußpollen positiv (n=0)

3.8 zusätzlich Hauttest Birken- und Beifußpollen negativ (n=0)

Gruppe 1.1 versus Gruppe 3.1:

CCD positiv + SPT Sellerie positiv + SPT Birken- und Beifußpollen positiv (n=4)
versus

CCD negativ + SPT Sellerie positiv + SPT Birken- und Beifußpollen positiv
(n=3)

In der Tabelle 8 werden die beiden Gruppen bezüglich der spez. IgE Werte gegen Beifußpollen, Karotte, Gräserpollen, Latex und Wespengift und der anamnestischen Angaben bezüglich einer Beifuß- und/ oder Birkenpollenpollinose und dem Auftreten von Symptomen nach Verzehr von rohem oder gekochtem Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen sowie Angaben über eine erfolgte SIT oder Vorliegen einer Neurodermitis verglichen.

Tabelle 8: Spez. IgE Werte und Anamneseergebnisse aufgeteilt in CCD positive, SPT Sellerie, Birken- und Beifußpollen positive versus CCD negative, SPT Sellerie, Birken- und Beifußpollen positive Gruppe.

Gruppe 1.1 versus Gruppe 3.1	CCD positiv + SPT Sellerie, Beifußpollen und Birkenpollen positiv (n=4)	CCD negativ + SPT Sellerie, Beifußpollen und Birkenpollen positiv (n=3)
Spez. IgE gegen Beifußpollen positiv	4/4	3/3
Spez. IgE gegen Karotte positiv	3/3	0/1
Beifußpollenpollinose	0	0
Birkenpollenpollinose	2/4	2/3
Beifuß-Birkenpollenpollinose	2/4	1/3
Keine Pollinose	0	0
Symptome durch rohen Sellerie	2/2	2/2
Symptome durch gekochten Sellerie	2/2	1/2
Symptome durch Karotte	2/3	2/3
System. Symptome durch rohen Sellerie	2/2	1/2
System. Symptome durch gekochten Sellerie	1/2	0/3
System. Symptome durch Karotte	1/3	1/3
Symptome durch Äpfel	3/4	2/3
Symptome durch Nüsse	1/2	3/3
Symptome durch Erdnüsse	1/3	2/3
Symptome durch Gewürze	2/3	2/3
Hyposensibilisierung	3/4	2/3
Spez. IgE gegen Gräserpollen positiv	3/3	3/3
Spez. IgE gegen Latex positiv	3/3	0/1
Spez. IgE gegen Insektengift positiv	1/1	-
Spez. IgE gegen Profilin positiv	1/1	-
Neurodermitis	0/4	2/3

Gruppe 1.2 versus Gruppe 3.2

CCD positiv + SPT Sellerie positiv + SPT Birkenpollen positiv (n=3) versus

CCD negativ + SPT Sellerie positiv + SPT Birkenpollen positiv (n=9)

In der Tabelle 9 werden die beiden Gruppen bezüglich der spez. IgE Werte gegen Beifußpollen, Karotte, Gräserpollen, Latex und Wespengift und der anamnestischen Angaben bezüglich einer Beifuß- und/ oder Birkenpollenpollinose sowie dem Auftreten von Symptomen nach Verzehr von rohem oder gekochtem Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen sowie Angaben über eine erfolgte SIT oder Vorliegen einer Neurodermitis verglichen. Besonders deutlich sind hier die Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich des spez. IgEs gegen Beifußpollen und bezüglich der Birkenpollenpollinose.

Tabelle 9: Spez. IgE Werte und Anamneseergebnisse aufgeteilt in CCD positiv, SPT Sellerie und Birkenpollen positiv versus CCD negativ, SPT Sellerie und Birkenpollen positiv.

Gruppe 1.2 versus Gruppe 3.2	CCD positiv + SPT Sellerie + SPT Birkenp. positiv (n=3)	CCD negativ + SPT Sellerie + SPT Birkenp. positiv (n=9)
Spez. IgE gegen Beifußpollen positiv	3/3	0/9
Spez. IgE gegen Karotte positiv	2/2	5/5
Beifußpollenpollinose	1/3	0
Birkenpollenpollinose	0	9/9
Beifuß-Birkenpollenpollinose	2/3	0
Keine Pollinose	0	0
Symptome durch rohen Sellerie	1/2	1/2
Symptome durch gekochten Sellerie	0/1	2/4
Symptome durch Sellerie gesamt	1/2	3/5
Symptome durch Karotten	0/2	6/8
System. Symptome durch rohen Sellerie	1/2	0/2
System. Symptome durch gekochten Sellerie	0/1	1/4
System. Symptome durch Karotten	0/2	3/8
Symptome durch Äpfel	3/3	8/9
Symptome durch Nüsse	3/3	5/7
Symptome durch Erdnüsse	3/3	2/7
Symptome durch Gewürze	0/3	2/6
Hyposensibilisierung	1/3	4/9
Spez. IgE gegen Gräserpollen positiv	2/2	2/3
Spez. IgE gegen Latex positiv	1/1	2/6
Spez. IgE gegen Insektengift positiv	1/1	0/2
Spez. IgE gegen Profilin positiv	1/1	0/1
Neurodermitis	1/3	2/9

„Gruppe“ 1.3

CCD positiv + SPT Sellerie positiv + SPT Beifußpollen positiv (n=1)

Die Vergleichsgruppe 3.3 existiert nicht

Diese Patientin (LU) zeigt Antikörper gegen CCDs, eine Sensibilisierung gegenüber Sellerie (spez. IgE 2,08 kU/l und positiver Hauttest) und Beifußpollen (spez. IgE 2,36 kU/l und positiver Hauttest) sowie eine IgE-Sensibilisierung gegen Birkenpollen (spez. IgE 2,05 kU/l). Sie gibt anamnestisch eine Birkenpollenpollinose und Symptome auf Nüsse und Erdnüsse an. Karotten, Äpfel und Gewürze werden vertragen, zur Sellerieverträglichkeit werden keine Angaben gemacht. Die Patientin ist gegen Gräserpollen hyposensibilisiert, zeigt eine IgE-Sensibilisierung gegen Gräserpollen (spez. IgE 16,70 kU/l) und Latex (2,14 kU/l) und gibt keine Neurodermitis an.

„Gruppe“ 3.4

CCD negativ + SPT Sellerie positiv + SPT Birken- und Beifußpollen negativ (n=1)

Die Vergleichsgruppe 1.4 existiert nicht.

Dieser Patient (ROL) zeigt keine Antikörper gegen CCDs. Er ist Sellerie sensibilisiert (spez. IgE 5,71 kU/l und positiver Hauttest) und zeigt IgE-Sensibilisierungen gegen Birkenpollen (>100 kU/l), Beifußpollen (3,28 kU/l), Gräserpollen (51,7 kU/l), gegen Latex (2,56 kU/l) und Karotte (6,83 kU/l). Der Proband gibt eine Birken-Beifußpollenpollinose, Symptome auf gekochten Sellerie, Äpfel, Nüsse und Erdnüsse sowie eine vorhandene Neurodermitis an. Angaben zur Verträglichkeit von rohem Sellerie werden nicht gemacht.

„Gruppe“ 2.1 versus 4.1

CCD positiv + SPT Sellerie negativ + SPT Birken- und Beifußpollen positiv
(n=1)

CCD negativ + SPT Sellerie negativ + SPT Birken- und Beifußpollen positiv
(n=1)

In der Tabelle 10 werden die beiden Patienten bezüglich der spez. IgE Werte gegen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen, Karotte, Gräserpollen, Latex und Wespengift und der anamnestischen Angaben bezüglich einer Beifuß- und/oder Birkenpollenpollinose und dem Auftreten von Symptomen nach Verzehr von Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen sowie Angaben über eine erfolgte SIT oder Vorliegen einer Neurodermitis verglichen.

Tabelle 10: Spez. IgE Werte (kU/l) und Anamneseergebnisse aufgeteilt in CCD positiven, SPT Sellerie negative und Birken- und Beifußpollen positiven Patient DR versus CCD negative, SPT Sellerie negative und Birken- und Beifußpollen positive Patienten WIG.

Gruppe 2.1 versus Gruppe 4.1	CCD positiv + SPT Sellerie negativ + SPT Birke und Beifuß positiv (n=1)	CCD negativ + SPT Sellerie negativ + SPT Birke und Beifuß positiv (n=1)
Patientenidentifikation	DR	WIG
Spez. IgE gegen Sellerie	1,32	2,13
Spez. IgE gegen Beifußpollen	20,20	> 100
Spez. IgE gegen Birkenpollen	8,99	31,10
Spez. IgE gegen Karotte	3,72	-
Pollinose	Birkenpollen	Beifußpollen
Symptome durch rohen Sellerie	-	1
Symptome durch gekochten Sellerie	0	0
Symptome durch Karotte	0	1
System. Symptome durch rohen Sellerie	-	0
System. Symptome durch gekochten Sellerie	0	0
System. Symptome durch Karotten	0	0
Symptome durch Äpfel	1	1
Symptome durch Nüsse	1	1
Symptome durch Erdnüsse	0	0
Symptome durch Gewürze	0	0
Hyposensibilisierung	0	Kräuterpollen
Spez. IgE gegen Gräserpollen	-	2,23
Spez. IgE gegen Latex	-	-
Spez. IgE gegen Insektengift	-	-
Spez. IgE gegen Profilin positiv	-	-
Neurodermitis positiv	0	0

Gruppe 2.2 versus 4.2

CCD positiv + SPT Sellerie negativ + SPT Birkenpollen positiv (n=3) versus

CCD negativ + SPT Sellerie negativ + SPT Birkenpollen positiv (n=2)

In der Tabelle 11 werden die beiden Gruppen bezüglich der spez. IgE Werte gegen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen, Karotte, Gräserpollen, Latex und Wespengift und der anamnestischen Angaben bezüglich einer Beifuß- und/oder Birkenpollenpollinose und dem Auftreten von Symptomen nach Verzehr von Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen sowie Angaben über eine erfolgte SIT oder Vorliegen einer Neurodermitis verglichen.

Tabelle 11: Spez. IgE Werte (in kU/l) und Anamnesenergebnisse aufgeteilt in CCD positive, SPT Sellerie negative und Birkenpollen positive Patienten versus CCD negative, SPT Sellerie negative und Birkenpollen positive Patienten.

Gruppe 2.2 versus Gruppe 4.2	CCD positiv + SPT Sellerie negativ + SPT Birkenpollen positiv (n=3)			CCD negativ + SPT Sellerie negativ + SPT Birkenpollen positiv (n=2)	
	MS	MN	SS	RAL	GV
Patientenidentifikation.					
Spez. IgE gegen Sellerie	0,77	1,37	2,10	20,3	1,01
Spez. IgE gegen Beifußpollen	< 0,35	1,83	0,73	< 0,35	0,46
Spez. IgE gegen Birkenpollen	15,60	30,90	57,80	2,0	1,81
Spez. IgE gegen Karotte	0,95	-	-	-	-
Pollinose	Birken- Beifuß- pollen	Birken- Beifuß- pollen	-	0	Beifuß- pollen
Symptome durch rohen Sellerie	-	-	-	1	0
Symptome durch gek. Sellerie	-	-	-	1	0
Symptome durch Karotten	1	0	-	0	0
Systemische Symptome durch rohen Sellerie	-	-	-	1	0
Systemische Symptome durch gekochten Sellerie	-	-	-	1	0
Systemische Symptome durch Karotten	1	0	-	0	0
Symptome durch Äpfel	0	1	-	0	1
Symptome durch Nüsse	1	0	-	0	-
Symptome durch Erdnüsse	1	1	-	0	-
Symptome durch Gewürze	0	0	0	0	0
Hyposensibilisierung	0	Baum- pollen.	-	-	Gräser- pollen
Spez. IgE gegen Gräserpollen	0,74	65,70	51,40	-	47,30
Spez. IgE gegen Latex	< 0,35	1,10	-	-	-
Spez. IgE gegen Insektengift	-	0,49	-	-	-
Spez. IgE gegen Profilin positiv	-	1	-	-	-
Neurodermitis	0	1	-	0	1

„Gruppe“ 2.3

CCD positiv + SPT Sellerie negativ + SPT Beifußpollen positiv (n=1)

Die Vergleichsgruppe 4.3 existiert nicht

Bei dieser Patientin WM liegen Antikörper gegen CCDs vor und eine Beifußpollensensibilisierung (spez. IgE 3,77 kU/l und positiver Hauttest). Sie zeigt IgE-Sensibilisierungen gegen Sellerie (1,52 kU/l), Karotte (1,47 kU/l), Birkenpollen (6,11 kU/l), Gräserpollen (92,9 kU/l), Latex (>100 kU/l) und Insektengift (2,00 kU/l). Anamnestiche Angaben wurden nicht gemacht.

Gruppe 2.4

CCD positiv + SPT Sellerie negativ + SPT Birken- und Beifußpollen negativ (n=5). Die Vergleichsgruppe 4.4 existiert nicht.

In der Tabelle 12 werden die beiden Gruppen bezüglich der spez. IgE Werte gegen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen, Karotte, Gräserpollen, Latex und Wespengift, anamnestische Angaben bezüglich einer Beifuß- und/ oder Birkenpollenpollinose sowie Angaben über Symptome nach Verzehr von Sellerie, Karotten, Äpfeln, Nüssen, Erdnüssen und Gewürzen und Angaben über eine erfolgte SIT oder Vorliegen einer Neurodermitis verglichen.

Tabelle 12: Spez. IgE Werte (in kU/l) und Anamneseergebnisse für CCD positive, SPT Sellerie negative und Beifuß- und Birkenpollen negative Gruppe (n=5).

Gruppe 2.4	CCD positiv + SPT Sellerie, Birken- und Beifußpollen negativ (n=5)				
Patientenidentifikation	HG	KA	WEG	IM	HM
Spez. IgE gegen Sellerie	3,24	2,71	1,52	0,75	4,25
Spez. IgE gegen Beifußpollen	2,20	4,25	0,89	0,57	3,91
Spez. IgE gegen Birkenpollen	16,40	5,37	2,89	0,58	3,55
Spez. IgE gegen Karotte	2,60	5,63	-	-	-
Pollinose	Birken- pollen	Birken- Beifuß- pollen	0	0	0
Symptome durch rohen Sellerie	0	-	0	-	-
Symptome durch gek. Sellerie	0	-	0	-	-
Symptome durch Karotten	0	-	0	-	-
Systemische Symptome durch rohen Sellerie	0	-	0	-	-
Systemische Symptome durch gekochten Sellerie	0	-	0	-	-
System. Symptome durch Karotte	0	-	0	-	-
Symptome durch Äpfel	1	-	0	0	-
Symptome durch Nüsse	1	-	0	0	-
Symptome durch Erdnüsse	0	-	0	1	-
Symptome durch Gewürze	0	1	0	1	-
Hyposensibilisierung	Baum-, Gräser- pollen	0	0	0	Wespe
Spez. IgE gegen Gräserpollen	2,66	61,10	2,04	6,85	8,86
Spez. IgE gegen Latex	2,55	4,81	> 100	0,60	-
Spez. IgE gegen Insektengift	12,90	0	2,00	-	9,76
Spez. IgE gegen Profilin	0	0	0	-	0
Neurodermitis	0	0	1	1	0

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit trägt zu der Diskussion bei, welche Bedeutung den IgE-Antikörpern, die gegen „crossreactive-carbohydrate-determinants“ (CCDs) gerichtet sind, zukommt. Bekannt ist, dass diese Antikörper für serologische Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Allergenen, insbesondere Aeroallergenen, Nahrungsmittelallergenen und Insektengiften verantwortlich sind. Diskutiert wird, inwieweit IgE-Antikörper, die gegen CCDs gerichtet sind, biologisch aktiv sind bzw. auch für klinische Reaktionen verantwortlich sein können. Nur für wenige Allergene konnte gezeigt werden, dass IgE-Antikörper, die gegen deren CCD-Epitope gerichtet sind, in zellulären Stimulationstests Reaktionen hervorrufen können. Für ein Sellerieallergen wurde gezeigt, dass IgE-Antikörper gegen CCDs auch tatsächlich allergische Reaktionen auf Sellerie auslösen können.

Für diese Studie wurde ein Kollektiv von 45 Patienten ausgewählt, das sich durch den Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Sellerie (größer 0,7 kU/l) auszeichnet. Zunächst lässt sich feststellen, dass von diesen insgesamt 45 Probanden im Hauttest nur 22 Patienten einen positiven Test auf Sellerie zeigten. Der positive Hauttest kann als tatsächliche Sensibilisierung gewertet werden, während der alleinige Nachweis von IgE-Antikörpern gegen Sellerie auch durch Antikörper gegen CCD bedingt sein kann.

Als Allergie sollte eine Sensibilisierung nur bezeichnet werden, wenn auch klinische Symptome durch das betreffende Allergen ausgelöst werden.

In dieser Studie berichteten 12 Patienten klinische Symptome, wobei 11 Patienten angaben, keinen Sellerie zu essen und 22 Patienten zu dieser Frage keine Angaben machen konnten. Bei 9 der Patienten, die klinische Symptome angaben, liegt zusätzlich ein positiver Hauttest auf Sellerie vor, so dass von einer relevanten Sensibilisierung ausgegangen werden kann. Diese Daten korrelieren mit den Ergebnissen einer vergleichbaren Studie von Schwedler et al [96], welche 22 Patienten mit spez. IgE auf Sellerie (mindestens 0,7 kU/l)

untersuchten und bei 9 Patienten anamnestisch Symptome nach Sellerieverzehr eruierten [96].

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass eine Befragung von Patienten, die medizinische Laien darstellen, mit Hilfe von Fragebögen keine problemlos verwertbaren anamnestischen Daten ergeben. Vor Verwendung in der Studie wurde der Fragebogen jedoch validiert, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Fragen ausreichend verständlich waren. Die Antworten der Patienten werden hier insbesondere verwendet, um Informationen über die Verträglichkeit spezieller Nahrungsmittel zu erlangen. Provokationstests, durch die valide Informationen über Nahrungsmittelunverträglichkeiten erhalten werden können, wurden im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

Insgesamt gaben die Patienten auf alle erfragten Nahrungsmittel häufig Symptome an. Auf den Verzehr von Karotten (14/35), Äpfeln (27/41), Nüssen (22/34) und Gewürzen (10/35) traten, anamnestisch eruiert, bei den befragten Patienten Symptome auf. Diese Beobachtung, der auffällig häufig auftretenden Symptome, erlaubt die Bestätigung der bekannten Assoziationen zwischen Sellerie, Birken- und Beifußpollen, Karotten, Äpfeln, Nüssen und Gewürzen [30,82,88,92].

Insbesondere Symptome auf Gewürze können in diesem Patientenkollektiv als sehr häufig auftretend betrachtet werden (10/33), da eine Gewürzallergie insgesamt nur 2 % der Lebensmittelallergien stellt [77]. Als Grund für dieses häufige Auftreten von Symptomen auf Gewürze kommt insbesondere die, in diesem Patientenkollektiv häufig vorhandene, Beifußpollensensibilisierung in Frage, da Beifußpollen in der Literatur vielfach als Leitallergen für Kräuter- und Gewürzallergien beschrieben wurde [55,65,98,101].

In dieser Studie wurde ferner die Art der Symptome eruiert, die Patienten auf bestimmte Nahrungsmittel zeigen:

Grundsätzlich gaben die Patienten nach dem Verzehr von Sellerie Symptome wie Nasenlaufen, Augenjucken, Mundschleimhautbeschwerden, Quinckeödem,

Urtikaria, Atemnot und vereinzelt auch Ohnmacht, Schock und Behandlung mit einem Notfallset an. Diese hier beobachtete Symptomatik der Patienten des Gesamtkollektivs steht in Übereinstimmung mit der in der Literatur beschriebenen Symptomatik von Sellerieallergikern [14,19,89,96,127]: Schwedler et al [96] untersuchten 22 Sellerie-IgE-sensibilisierte Patienten (mindestens 0,7 kU/L, siehe oben), Bauer et al [19] beschrieben 23 Patienten mit Symptomen nach Sellerieverzehr, Pichler und Stich [89] analysierten 74 Sellerieallergiker und Wüthrich et al [127] untersuchten 35 Patienten mit akuter Sellerieallergie, wobei die Autoren jeweils ein, mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbares, Symptomenspektrum eruierten.

Insgesamt werden in diesem Patientenkollektiv relativ häufig systemische Reaktionen auf Sellerie angegeben: Bei rohem Sellerie gaben 5/16 Patienten das Auftreten systemischer Reaktionen an, bei gekochtem Sellerie 3/21 (auf Sellerie gesamt 6/22, wobei 2 Patienten auf rohen und gekochten Sellerie reagierten und ein Patient, der auf gekochten Sellerie reagierte angibt, rohen Sellerie nicht zu essen). Das häufige Auftreten von systemischen Reaktionen bei Sellerieallergie wurde auch in der Literatur beschrieben (Vieths et al [116]).

Die häufige Koinzidenz einer Selleriesensibilisierung und Sellerieallergie bei Patienten, die primär gegen Beifußpollen reagieren, ist aus der Literatur bekannt. Dabei reagieren Beifußpollenallergiker in der Regel auf gekochten, wie auch auf rohen Sellerie, was durch Sensibilisierung gegen hitzestabile Allergene zu erklären ist. Weiterhin sind auch Kreuzreaktionen zwischen Birkenpollen und Sellerie bekannt, wobei Birkenpollenallergiker in der Regel über hitzelabile Allergene nur auf rohen Sellerie reagieren. Die verantwortlichen Allergene sind damit nicht identisch.

In dem hiesigen Patientenkollektiv zeigen alle Patienten neben den spezifischen IgE-Antikörpern gegen Sellerie auch IgE-Antikörper gegen Birkenpollen und 34/45 auch gegen Beifußpollen. Damit unterstützen die hiesigen

Ergebnisse die schon früher beschriebene Assoziation zwischen Sellerie-, Birke- und Beifußpollen-Sensibilisierung [14,19,70,96,104,116,130].

Aufgrund der Beobachtung, dass alle untersuchten Patienten IgE-Antikörper gegen Beifuß- oder Birkenpollen aufweisen und der allgemein vertretenen Auffassung, dass eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie durch eine primäre Sensibilisierung gegen Pollen entsteht [15], kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei diesen Patienten vermutlich in keinem Fall eine primäre Sellerieallergie vorliegt. Auch Schwedler et al [96] konnten in ihrem Kollektiv von 22 Sellerie RAST positiven Patienten keine primäre Sellerieallergie identifizieren und berichten, dass nach ihrer Literaturrecherche das Auftreten einer primären Sellerieallergie als unwahrscheinlich einzustufen ist [96].

Neben dem spez. IgE gegen Pollenallergene wurde bei einem Teil der Patienten (n=19) auch spez. IgE gegen Profilin bestimmt. Insgesamt zeigten 7/19 (36,8 %) der untersuchten Probanden spez. IgE gegen Profilin. Diese Beobachtung korreliert mit den in der Literatur beschriebenen Sensibilisierungsraten von 30-40 % bei Beifußpollenallergikern [88] und von 35 % bei Sellerieallergikern [55]. Ein Vergleich zwischen CCD positiven und CCD negativen Patienten in Bezug auf spez. IgE gegen Profilin ist in dieser Studie nicht möglich, da in der CCD negativen Gruppe nur Werte von einem Patienten vorliegen. Da die Profilin nicht zur Erklärung der Befunde gebraucht werden, brauchten sie nicht nachbestimmt zu werden.

Insgesamt fanden sich in 28 der 45 untersuchten Serumproben Antikörper gegen CCDs, wobei als CCD positiv definiert ist, dass gegen mindestens eines der verwendeten „CCD-Markerallergene“ (spez. IgE gegen Bromelin, Meerrettichperoxidase, Ascorbat Oxidase oder MUXF³ from Bromelin), spezifische IgE Antikörper nachgewiesen werden konnten.

Im Folgenden soll beschrieben werden, ob Unterschiede zwischen den Patienten ohne bzw. mit IgE-Antikörpern gegen CCD-Epitope nachgewiesen werden können.

Dabei wird zunächst aufgeführt, in welchen Punkten sich beide Gruppen **nicht** voneinander unterscheiden:

- Die Patienten der beiden Kollektive unterschieden sich nicht signifikant im durchschnittlichen Alter (das Durchschnittsalter der CCD positiven Patienten beträgt zum Referenzzeitpunkt 34 Jahre (34,1 Jahre) bei einer Spannweite von 55,2 Jahren, das Durchschnittsalter der CCD negativen Gruppe liegt bei ca. 37 Jahren (37,2 Jahren) bei einer Spannweite von 52,4 Jahren). Auch Mari et al [74] konnten in Bezug auf das Alter der Patienten keine Unterschiede zwischen CCD positiven und CCD negativen Patienten nachweisen.
- In Bezug auf die Geschlechtsverteilung wird ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen CCD positiver und CCD negativer Gruppe gefunden. In beiden Gruppen ist der Anteil der weiblichen Patienten größer, als der Anteil männlicher Patienten: In der CCD positiven Gruppe sind 11 Patienten männlich und 17 weiblich, in der CCD negativen Gruppe befinden sich 6 männliche und 11 weibliche Patienten. Das Überwiegen weiblicher Patienten in diesem Kollektiv kann durch das Auswahlkriterium „Sellerie IgE sensibilisierte Patienten“ bedingt sein. Auch in der Literatur sind hauptsächlich Frauen von einer Sellerieallergie betroffen [127]. Im Gegensatz zu den hier erhobenen Daten wurde von Mari et al [74] ein signifikant häufigeres Auftreten von anti-CCD-IgE bei männlichen Patienten beschrieben. Dieser Unterschied kann durch die unterschiedlichen Auswahlkriterien der untersuchten Patientenkollektive bedingt sein: Mari et al [74] untersuchten Patienten mit suspekter respiratorisch-allergischer Erkrankung und IgE gegen Bromelin, in dieser Studie wurden Patienten ausgewählt, in deren Serum IgE-Antikörper gegen Sellerie nachweisbar sind.
- Bezüglich einer Neurodermitis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen CCD positiver und CCD negativer Gruppe festgestellt werden.

Das Vorliegen einer Neurodermitis wurde von 7/17 Patienten der CCD negativen Gruppe und von 7/26 der Patienten in der CCD positiven Gruppe angegeben. In der Literatur finden sich keine Angaben darüber, ob Patientenkollektive mit atopischem Ekzem häufiger IgE-Antikörper gegen CCDs aufweisen oder nicht.

- Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen CCD positiver und CCD negativer Gruppe zeigen die Ergebnisse bezüglich des anamnestisch eruierten Auftretens von Asthma. In der Literatur wird keine Untersuchung von Asthmapatienten auf IgE-Antikörper gegen CCDs beschrieben.
- In dem hiesigen Patientenkollektiv hatten sich in der Vergangenheit 15/26 Patienten der CCD positiven Gruppe einer SIT unterzogen, in der CCD negativen Gruppe waren es 8/17. Ein signifikanter Unterschied ist hier nicht festzustellen. Im Gegensatz dazu beschreibt Mari [74] eine statistisch signifikant höhere Prävalenz von IgE-Antikörper gegen CCD-Epitope nach einer erfolgten SIT (46 % im Vergleich zu 10 % von nicht Pollenallergikern und 31 % von Pollenallergikern [74]).
- In Bezug auf das gesamte IgE liegen in dieser Studie zwar große Unterschiede zwischen den Mittelwerten der CCD positiven (838,2 kU/l) und CCD negativen Gruppe (355,44 kU/l) vor, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (nach dem Mann-Whitney-Test liegt die asymptotische Signifikanz bei 0,087). Das gleiche Phänomen wird auch von Mari et al [74] beschrieben.

Im Folgenden wird diskutiert, in welchen Parametern sich die beiden Patientenkollektive unterscheiden.

Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven finden sich in der Verträglichkeit von Nahrungsmitteln. Patienten der CCD negativen Gruppe geben häufiger Unverträglichkeiten von rohem und gekochtem Sellerie, Karotten, Äpfeln und Nüssen an, als Patienten der CCD positiven Gruppe. In der CCD negativen Gruppe zeigen 6/8 Patienten Symptome auf rohen Sellerie und 6/12 auf gekochten Sellerie (3 dieser Patienten geben Symptome auf rohen und

gekochten Sellerie an), im Vergleich zu 3/8 Patienten mit Symptomen auf rohen- und 2/9 Patienten mit Symptomen auf (rohen und) gekochten Sellerie in der CCD positiven Gruppe.

Nach Verzehr von Karotten, welche häufig in Kreuzreaktionen zu Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen involviert sind, geben 10/16 Patienten in der CCD negativen und 4/19 in der CCD positiven Gruppe Symptome an. Auch Symptome auf Äpfel und Nüsse, die häufig Kreuzreaktionen zu Birkenpollen zeigen und als birkenpollenassoziierte Nahrungsmittel beschrieben werden [13], treten häufiger in der CCD negativen, als in der CCD positiven Gruppe auf: Bei Äpfeln zeigen 14/17 in der CCD negativen und 13/24 Patienten in der CCD positiven Gruppe Symptome, bei Nüssen geben 10/13 in der CCD negativen und 11/20 Patienten in der CCD positiven Gruppe Symptome an.

Der Beweis, dass Patienten mit IgE-Antikörpern gegen CCD seltener auf Nahrungsmittel reagieren gegen die IgE-Antikörper im Serum nachweisbar sind, kann streng genommen nur durch standardisierte Provokationstests erbracht werden. Auffällig sind aber die anamnestischen Angaben der Patienten in den beiden Kollektiven.

In der Literatur wird meist davon ausgegangen, dass IgE-Antikörper gegen CCDs in der Regel von geringer klinischer Bedeutung sind [1,5,6,20,29,45,73,74,75,76,102,105,108,110]. Es werden verschiedene Begründungen für eine geringe klinische Relevanz des anti-CCD-IgEs gegeben:

- Viele Glykoproteine weisen nur eine Zuckerseitenkette auf und können auf der Zelloberfläche gebundene IgE-Antikörper nicht kreuzvernetzen [5,13,34,35,78,110,117]. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass bestimmte Allergene durch Vorhandensein eines CCD- und eines Protein-Epitops zu Reaktionen führen können [34].
- Die Bindungsaffinität zwischen IgE und Glykan-Epitop ist gering und begründet die fehlende allergische Reaktion [13,110].
- Möglicherweise ist die Konzentration von anti-CCD-IgE-Antikörpern nur gering. Bei höherer Konzentration steigt die Wahrscheinlichkeit für klinische Symptome [35].

- Pollenallergiker mit IgE-Antikörpern gegen Carbohydrate, die mit geradezu allen pflanzlichen Lebensmitteln kreuzreagieren, werden durch die tägliche Aufnahme von Carbohydraten in Pflanzen und pflanzlichen Lebensmitteln auf natürliche Weise tolerant (wie bei einer natürlichen Immuntherapie) [6,108]. Andere Autoren halten diese Theorie jedoch für unwahrscheinlich [107].

Zunächst müssen Allergene bezüglich ihrer CCD-Epitope differenzierter betrachtet werden. Allergene sind Glykoproteine, von denen einige wie z. B. das Bromelin nur eine Zuckerseitenkette besitzen. Zur IgE Bindung reicht diese eine Zuckerkette aus. Für eine biologische Aktivität, in In-vitro-Untersuchungen, sind für die Kreuzvernetzung jedoch mindestens zwei Epitope notwendig [119]. Das heißt, CCDs sind zwar in der Lage spez. IgE zu binden, können aber häufig keine Histaminfreisetzung durch Vernetzung von zellgebundenen anti-CCD-IgE-Antikörpern induzieren [13,105]. Entscheidend ist hier die Anzahl der Zuckerseitenketten und damit die Anzahl der Epitope. Mari et al [75] fanden bei 136 Patienten mit spezifischem IgE gegen Bromelin keinen Patienten mit einem positiven Hauttest auf Bromelin. Später berichtet Mari [74], dass Meerrettichperoxidase ein Glykoprotein darstellt, welches zu einer In vivo Reaktivität in einer Untergruppe von Patienten mit CCD-IgE in der Lage ist. Meerrettichperoxidase stellt ein Glykoprotein mit 7 Zuckerseitenketten dar [18,59] und ist damit theoretisch zu Kreuzvernetzungen und biologischer Aktivität imstande.

Der Frage nach der Rolle der anti-CCD-IgE-Epitope ist mit verschiedenen Untersuchungsmethoden nachgegangen worden.

- Als IgE-Reaktivität wird die Fähigkeit der Bindung von Epitopen mit IgE-Antikörpern verstanden. In dem hiesigen Patientenkollektiv zeigen 28/45 (62 %) der Patienten anti-CCD-IgE. In der Literatur wird eine ähnlich hohe Prävalenz von IgE gegen CCDs für Sellerieallergiker (über 50 % [69], bzw. 66 % [32]) und Olivenbaumpollenallergiker (15/23 [62]) beschrieben. Der Nachweis von IgE-Antikörpern gegen ein Allergen kombiniert mit einem negativen Hauttest und fehlenden Symptomen auf

dieses Allergen würde damit für eine ausschließliche IgE-Reaktivität des Allergens sprechen.

- Die biologische Aktivität kann mittels zellulärer Tests in vitro gezeigt werden. Ein Beispiel wäre der Histaminfreisetzungstest, bei dem die Mediatorfreisetzung von isolierten Leukozyten ausgewertet wird. Einige Autoren haben, mittels dieser Histaminfreisetzungstests, die biologische Aktivität von CCDs im Falle von Sellerie- [32], Zypressenpollen- [50], Graspollen- [119], Olivenbaumpollen- [62] und für Tomatenallergiker [118] nachgewiesen. Die biologische Aktivität lässt sich damit bei vorhandener IgE-Reaktivität und Reaktivität in Stimulationstests belegen. Damit kann auch ein positiver Hauttest für die biologische Aktivität von IgE-Antikörper sprechen.
- Klinische Relevanz steht für das tatsächliche Auftreten von klinischen Symptomen in vivo [107]. Der direkte Beweis kann nur durch kontrollierte Provokationstests erbracht werden. Überzeugende Studien, die eine klinische Relevanz der CCDs nachweisen, stehen bislang aus [107].

In dieser Untersuchung wurden keine zellulären Stimulationstests oder Provokationstests mit Nahrungsmitteln durchgeführt. Es wird versucht, durch Erklärung der verschiedenen Konstellationen zu der Diskussion beizutragen, in wie weit IgE-Antikörper gegen CCD-Epitope bei den untersuchten Patienten eine Rolle spielen können.

Hauttestergebnisse der untersuchten Patienten sprechen eher gegen eine biologische Aktivität der Antikörper gegen CCD-Epitope. Einen positiven Hauttest auf Sellerie zeigen signifikant mehr CCD negative (13/16) als CCD positive Patienten (9/22). Einen positiven Hauttest auf Birkenpollen (bei negativem Hauttest auf Beifußpollen) zeigen ebenfalls mehr Patienten der CCD negativen Gruppe (11/16) als in der CCD positiven Gruppe (9/22). Werden die Hauttests auf Beifuß- und Birkenpollen betrachtet fällt auf, dass unter den 6 Patienten mit negativem Hauttest auf Beifuß- und Birkenpollen 5/6 Probanden anti-CCD spez. IgE aufweisen.

In dem untersuchten Patientenkollektiv war ein negativer Hauttest auf Sellerie, Birkenpollen und Beifuß- und Birkenpollen häufig mit spez. IgE-Antikörpern gegen CCDs verknüpft. In der Literatur wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von anti-CCD-IgE und negativem Pricktest beschrieben [75,105].

Es stellt sich die Frage, ob IgE-Antikörper gegen CCD-Epitope bei einzelnen der untersuchten Patienten nicht doch klinisch relevant sein könnten, da dies insbesondere für die Sellerieallergie beschrieben ist. Gerade bei Sellerieallergikern werden IgE-Antikörper gegen CCDs häufig beobachtet [30]. Lüttkopf et al [70] untersuchten 22 Patienten, die in einer DBPCFC positiv auf rohen Sellerie reagierten: 12/22 (55 %) zeigen im Immunoblot IgE-Reaktivität gegen CCDs [70]. In dem hiesigen Patientenkollektiv berichten 3/8 (38 %) der Patienten mit IgE-Antikörpern gegen CCD über Symptome nach rohem Sellerie. Auf eine klinische Relevanz der IgE-Antikörper gegen CCD würde insbesondere eine Befundkonstellation deuten können, bei der der Hauttest mit Sellerie positiv ist, IgE-Antikörper gegen Sellerie nachweisbar sind, aber keine positiven Hauttests gegen Birken- und Beifußpollenallergene zu finden sind. Dies spräche für eine Sensibilisierung gegen andere Pollen, Insektengift oder Latex, durch die CCD-Antikörper induziert worden sein könnten. Allerdings wäre auch in diesem Fall nicht auszuschließen, dass Protein-Epitope die klinische Reaktion auf Sellerie bedingen könnten. Entsprechende Patienten finden sich in unserem Kollektiv nicht.

In der Literatur ist beschrieben worden, dass eine Sensibilisierung gegen CCDs bei einer Untergruppe von Patienten klinische Bedeutung besitzen kann [13,117], bzw. dass IgE gegen CCDs in der Lage ist, allergische Reaktionen in vivo auszulösen [23].

Eine sichere Aussage darüber, ob CCD-Epitope insbesondere von Sellerieallergenen für die klinische Reaktion auf Sellerie eine Bedeutung haben, ist aufgrund unserer Studie nicht möglich.

Auffällig ist, dass in der CCD positiven Gruppe nach Verzehr von rohem Sellerie häufiger systemische Symptome wie Atemnot (3/3 im Vergleich zu 2/6) und

Urtikaria (1/3 im Vergleich zu 0/6) auftreten und in der CCD negativen Gruppe häufiger lokalisierte Symptome wie Naselaufen, Magendarmbeschwerden (je 3/6 im Vergleich zu 1/3) und Augenjucken (1/6 im Vergleich zu 0/3).

Ähnliche Beobachtungen können bei Nüssen und Gewürzen gemacht werden. Auch hier treten in der CCD positiven Gruppe häufiger Atemnot und Urtikaria auf, als in der CCD negativen Gruppe. Bei Nüssen geben je 2/11 Patienten der CCD positiven Gruppe Urtikaria und Atemnot an, im Vergleich 0/10 Patienten in der CCD negativen Gruppe für Urtikaria und 1/10 für Atemnot. In der CCD positiven Gruppe tritt Atemnot auch nach dem Verzehr von gekochtem Sellerie (1/2 im Vergleich zu 2/6 in der CCD negativen Gruppe), Karotten (2/4 im Vergleich zu 4/10 bei CCD negativen Patienten) und Erdnüssen (2/8 im Vergleich zu 1/5) relativ gesehen häufiger auf, als in der CCD negativen Gruppe. Dies kann dadurch erklärbar sein, dass Patienten mit IgE-Antikörpern gegen CCDs hauptsächlich Beifuß- und Birkenpollenallergiker sind (3/4), die eher stärker auf Sellerie reagieren (systemische Symptome und positiver Hauttest auf Sellerie) als ausschließlich Birkenpollen-sensibilisierte (2/11) Patienten.

Allerdings treten bei diesen Nahrungsmitteln andere systemische Symptome wie Ohnmacht oder Schock häufiger in der CCD negativen Gruppe auf.

Bezüglich der serologischen Untersuchungen können ebenfalls Unterschiede zwischen CCD positiven und CCD negativen Patienten festgestellt werden:

Bei vorliegendem spez. IgE gegen Beifußpollen liegt signifikant häufiger auch spez. IgE gegen CCDs vor (27/34). Diese Beobachtungen werden als Indiz dafür betrachtet, dass Beifußpollen in diesem Patientenkollektiv häufig anti-CCD-IgE induzieren.

Ein signifikanter Unterschied zwischen CCD positiver und CCD negativer Gruppe wird auch bei spez. IgE gegen Latex beobachtet: In der CCD positiven Gruppe weisen 21/22 Probanden spez. IgE gegen Latex auf, in der CCD negativen Gruppe sind es nur 5/10. Spezifisches IgE gegen Latex ist vermutlich nachweisbar da CCD-Antikörper vorhanden sind.

Im Weiteren soll versucht werden die Frage zu beantworten, wodurch Antikörper gegen CCD Epitope induziert werden. CCD Epitope wurden in einer Reihe von allergenen Proteinen nachgewiesen, so z.B. in Beifußpollen [30], Gräserpollen [5,7,105,111,112,113,117], in Latex [37,74,99] und Insektengift [118] (glykosylierte Proteine wurden bislang in Bienengift [5,45,74] und Wespengift [45] nachgewiesen). Nach Literaturmeinung sind Pollenallergene [4,6,29,34,37,40,75,107,109,111,112,117], Latex [37,74,99] und Insektengift [4,6,29,40,107] in der Lage, IgE-Antikörper gegen CCD-Epitope zu initiieren, nicht aber isolierte Nahrungsmittelallergien [107].

Symptome einer Birkenpollenpollinose gaben 18/43 Patienten an, Symptome einer Beifußpollenpollinose 5/43 und Symptome einer kombinierten Pollinose 11/43. Auffällig ist, dass 9/11 der Patienten mit Symptomen einer kombinierten Beifuß-Birkenpollenpollinose spez. IgE gegen CCDs aufweisen. Unter den Patienten, die Symptome einer kombinierten Beifuß-Birkenpollenpollinose angaben, weisen 10/11 spez. IgE gegen Beifuß- und Birkenpollen auf, ein Patient zeigt nur Birkenpollen-spezifisches IgE. Zusätzlich zeigen alle Patienten dieser Gruppe spezifisches IgE gegen Gräserpollen. Diese Ergebnisse sind mit Literaturergebnissen vergleichbar [74] und sprechen dafür, dass bei Patienten, die gegen mehrere Allergene sensibilisiert sind, häufig auch Antikörper gegen CCD Epitope auftreten. Grundlage der Beobachtung ist vermutlich, dass bei starker Neigung zu Sensibilisierungen leichter auch IgE-Antikörper gegen CCD Epitope gebildet werden. Auch Mari [74], der 1.831 Seren von Patienten mit suspekter respiratorisch-allergischer Erkrankung und spez. IgE gegen Bromelin untersuchte, fand eine Abhängigkeit der Prävalenz von IgE gegen CCDs von der Zahl der Pollensensibilisierungen: 5 % von nicht Allergikern, 10 % von nicht Pollenallergikern, 31 % von Pollenallergikern und 71 % von „Multipollenallergikern“ (mehr als 5 Pollenarten) zeigten anti-CCD-IgE [74]. Mari fand also, dass Patienten mit multiplen Pollensensibilisierungen am häufigsten IgE-Antikörper gegen CCD-Epitope aufweisen [74].

Eine Birkenpollenpollinose konnte bei insgesamt 18 Patienten eruiert werden. Der größte Teil der Birkenpollenpollinosepatienten (11/18) zeigt kein spez. IgE

gegen CCDs. Die Definition der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien besagt, dass bei einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie die primäre Sensibilisierung durch Pollenallergene erfolgt [15]. Alle Patienten, die eine Birkenpollenpollinose angaben, weisen spez. IgE gegen Birkenpollen und einen positiven Hauttest auf Birkenpollen auf, so dass bei diesen Patienten von einer relevanten Birkenpollensensibilisierung ausgegangen werden kann. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine Birkenpollensensibilisierung in dem untersuchten Kollektiv eher seltener anti-CCD-IgE induziert.

Bei Patienten mit anamnestisch eruiertes isolierter Beifußpollenpollinose (und spez. IgE gegen Beifußpollen) zeigen 3/5 Probanden spez. IgE gegen CCDs. Patienten mit Symptomen gegen Beifußpollen scheinen in diesem Kollektiv häufiger anti-CCD-IgE aufzuweisen, als Patienten mit Symptomen gegen Birkenpollen.

In der Literatur wurde bislang die Fähigkeit von Pollen CCDs zu induzieren beschrieben [5,7,30,105,111,112,113,117], nicht jedoch eine Differenzierung, welche Pollen wie häufig IgE-Antikörper gegen CCDs induzieren.

Bei einer Sensibilisierung auf Beifuß- und Birkenpollen (positivem Hauttest auf Beifuß- und Birkenpollen) mit entsprechender Pollinosesymptomatik zeigen 3/4 Patienten spez. IgE-Antikörper gegen CCDs, bei Birkenpollen-Sensibilisierung (positivem Hauttest auf Birkenpollen) mit entsprechender Symptomatik zeigen nur 2/11 Patienten spez. IgE gegen CCDs. Auf ausschließlich Beifußpollen sensibilisierte Patienten (Patienten mit positivem Hauttest nur auf Beifuß- und nicht auf Birkenpollen) mit Symptomen einer entsprechenden Pollinose werden nicht gefunden. Insgesamt könnten diese Beobachtungen einen Hinweis darauf geben, dass spez. IgE gegen CCDs eher von Beifuß- als von Birkenpollen induziert wird.

Bislang wurde das gesamte Patientenkollektiv bzw. CCD positive und CCD negative Patienten betrachtet. Im Folgenden wurden die Gruppen noch weiter unterteilt in Sellerie-Hauttest positive und negative Patienten. Damit ergeben sich 4 Gruppen: CCD positive Patienten mit positivem Hauttest auf Sellerie (Gruppe 1), CCD positive Patienten mit negativem Hauttest auf Sellerie (Gruppe 2), CCD negative Patienten mit positivem Hauttest auf Sellerie

(Gruppe 3) und CCD negative Patienten mit negativem Hauttest auf Sellerie (Gruppe 4).

Diese Einteilung erfolgte um tatsächliche Sensibilisierungen gegen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen darzustellen und um serologische Befunde zu erklären.

In der Gruppe 1 handelt es sich um Patienten, die tatsächlich gegen Sellerie sensibilisiert sind (einen positiven Sellerie Hauttest aufweisen) und spez. IgE gegen CCDs aufweisen. Hier werden Sensibilisierungen gegen Beifuß- und Birkenpollen bei 4 Patienten gefunden, Sensibilisierungen gegen Birkenpollen bei 3 Probanden und eine Beifußpollen-Sensibilisierung bei einem Patienten. Patienten, die weder gegen Beifuß- noch gegen Birkenpollen sensibilisiert sind, treten hier nicht auf. Dies bedeutet, dass die Sellerie-Sensibilisierung bei allen Patienten dieser Gruppe durch Kreuzreaktionen (über Protein- und CCD-Epitope) mit Beifuß- und/ oder Birkenpollen erklärt werden können.

Die Gruppe 2 bilden Patienten mit negativem Hauttest auf Sellerie und spez. IgE gegen Sellerie und CCDs. Definitionsgemäß liegt hier keine Sellerie-Sensibilisierung vor. Hypothetisch müssten hier IgE-Antikörper gegen CCDs die entscheidende Rolle spielen. Induziert werden können diese durch Pollen, Latex oder Insektengift. Es wird eine Sensibilisierung gegen Beifuß- und Birkenpollen bei einem Patienten gefunden. Eine Birkenpollen-Sensibilisierung liegt bei 3 Patienten, eine Beifußpollen-Sensibilisierung bei einem Patienten vor. Bei diesen Patienten kann die Sellerie-IgE-Sensibilisierung durch Sensibilisierungen gegen Beifuß- und/ oder Birkenpollen erklärt werden. 5 Probanden dieser Gruppe zeigen jedoch weder eine Beifuß- noch eine Birkenpollen-Sensibilisierung. Bei diesen Patienten sind die serologischen Kreuzreaktionen ausschließlich durch Antikörper gegen CCD-Epitope zu erklären. Die schon für die CCD positive Gruppe beschriebenen Beobachtungen können hier bestätigt werden. Auffällig ist, dass 2/5 dieser Patienten eine Birkenpollen- bzw. Birken-Beifußpollenpollinose trotz negativer Hauttests angaben. Bei Annahme der

Richtigkeit der Symptombeschreibung müssten die Hauttests auf Beifuß- und Birkenpollen als falsch negativ gewertet werden, da Epitope, die keine biologische Aktivität in den Hauttests zeigen, auch keine Symptome auslösen können. Demnach würden in diesem Kollektiv bei 3/45 Patienten ausschließlich CCD-Epitope für die Kreuzreaktionen eine Rolle spielen.

Die Gruppe 3 besteht aus 13 Sellerie-sensibilisierten Patienten, bei denen kein spez. IgE gegen CCDs vorliegt. Eine zusätzliche Sensibilisierung gegen Beifuß- und Birkenpollen liegt bei 3 Patienten vor, eine reine Birkenpollen-Sensibilisierung bei 9 Patienten. Spekulativ handelt es sich hier um Patienten, bei denen die Kreuzreaktionen zu Sellerie über Beifuß- und Birkenpollen zu erklären sind. Bei einem Patienten liegt jedoch keine Sensibilisierung gegen eine der beiden Pollen vor. Da dieser Patient Symptome einer Beifuß- und Birkenpollenpollinose und Symptome auf Sellerie (wie auch auf Äpfel und Nüsse) angibt und spez. IgE gegen beide Pollen gefunden wird (Birkenpollen >100 kU/l), ist diese Befundkonstellation am einfachsten durch einen falsch negativen Hauttest auf Beifuß- und Birkenpollen zu erklären.

Die Gruppe 4 besteht aus 3 nicht Sellerie-sensibilisierten Patienten (nur IgE-sensibilisiert) ohne spez. IgE gegen CCDs. Ein Patient zeigt eine Beifuß- und Birkenpollen-Sensibilisierung und 2 eine Sensibilisierung gegen Birkenpollen. Kreuzreaktionen über CCD-Epitope sind hier serologisch ausgeschlossen, Kreuzreaktionen über Protein-Epitope jedoch aufgrund des negativen Hauttests auch unwahrscheinlich. Spekulativ könnten hier Profilin eine Rolle spielen oder aber andere Panallergene, die klinisch eine untergeordnete Bedeutung haben. Möglicherweise liegen auch falsch negative Hauttests auf Sellerie vor.

Untersuchungen, die sich mit dem Auslösen von klinischen Symptomen durch CCD-Epitope beschäftigen, sind in der Literatur äußerst selten. Beschrieben wurde zwar von verschiedenen Autoren, dass ausschließlich CCD-Epitope für eine biologische Aktivität bei In-vitro-Tests verantwortlich sein können [14,32,35,69,70,116,118], Angaben über klinische Symptome in Bezug auf CCD

verantwortliche Kreuzreaktionen machten jedoch nur 2 Arbeitsgruppen, wobei auch hier keine Provokationstests durchgeführt wurden: Bublin et al [23] zeigten mittels IgE-Immunoblot-Inhibitions-Experimenten bei 14 Patienten (mit IgE-Antikörpern gegen Allergene über 25 kDa in Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen), dass Api g 5 Kreuzreaktivität zu Molekülen mit hohem Molekulargewicht in Sellerie, Birke- und Beifußpollen ausschließlich CCD vermittelt ist [23]. In einem einzigen Histamin-Freisetzungstest wiesen die Autoren biologische Aktivität durch ausschließlich kreuzreaktive CCDs nach [23]. Aufgrund der eruierten Symptome (12 Patienten gaben eine polleninduzierte Rhinokonjunktivitis und 8 der Probanden Symptome auf rohen oder gekochten Sellerie an) und positiver Haut- und RAST-Tests auf Birken-, Beifuß- oder Gräserpollen bei 12 Patienten, schlussfolgerten die Autoren auf die klinische Relevanz dieser ausschließlich Carbohydrat vermittelten Kreuzreaktivität [23]. Batanero et al [17] schreiben Carbohydraten ebenfalls die Fähigkeit zu, Symptome auszulösen und für positive Hauttests verantwortlich zu sein.

Im Laufe der Studie wurde die Frage aufgeworfen, ob eine IgE-Sensibilisierung gegen Insektengift, ähnlich wie eine Pollen-IgE-Sensibilisierung, zur Induktion einer Sellerieallergie führen kann. Dieser Frage wurde hier nicht weiter nachgegangen, sie kann jedoch als Anregung für weitere Untersuchungen gelten. Ebenso wäre eine Untersuchung von Sellerieallergikern interessant, die eine zusätzliche Pollensensibilisierung auf ausschließlich Beifußpollen zeigen und die weitere Untersuchung der Frage, *welche* Pollen vor allem CCDs induzieren können.

Besonders interessant ist die unklare Rolle der CCD-Epitope von Allergenen. Aufgabe dieser Arbeit war es auf diesem Gebiet weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Die Rolle der CCDs in Allergenen besser zu verstehen ist in Bezug auf die Optimierung von Diagnostik und Therapie sehr wichtig:

In den letzten Dekaden wurden meist in *E. coli* exprimierte, rekombinante Allergene verwendet. Diese rekombinanten Allergene sind nie glykosyliert

[32,110]. Durch Verwendung dieser in E. coli exprimierten Allergene kann die Spezifität des Tests erhöht werden, da keine klinisch irrelevanten Sensibilisierungen gegen CCD-Epitope detektiert werden. Falls CCD-Epitope aber doch für klinische Reaktionen verantwortlich sein können, würde die Sensitivität des Tests durch Verwendung dieser rekombinanten Proteine vermindert [32]. Bei Einsatz rekombinanter Allergene sollte daher für die einzelnen Allergene bekannt sein, ob IgE-Antikörper gegen CCDs von klinischer Relevanz sind oder nicht. Bei klinisch relevanter CCD Sensibilisierung sollten natürliche Allergene [40], rekombinante Allergene, die in pflanzlichen Expressionssystemen produziert wurden [35] (bei Expression in Hefen, Insektenzellen oder Tabakpflanzen sind posttranslationale Glykosylierung möglich) oder aber zusätzliche Diagnostik wie CCD-ELISA verwendet werden [32].

Ein besseres Verständnis der Rolle der IgE Antikörper gegen CCDs könnte die Qualität der Diagnostik und möglicherweise auch der Therapie verbessern.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass:

- (1) Patienten mit spez. IgE gegen Sellerie hier in 62 % der Fälle IgE-Antikörper gegen CCDs aufweisen. Bei einer IgE-Sensibilisierung gegen Sellerie, Beifuß- und Birkenpollen 79 % der untersuchten Probanden spez. IgE gegen CCDs zeigen. Sensibilisierungen gegen mehrere Pollen zur Induktion von anti-CCD-IgE führen kann.
- (2) Bei einem positiven Hauttest auf Sellerie signifikant seltener spez. IgE gegen CCDs vorliegt. Bei einem positiven Hauttest auf Birkenpollen ebenfalls häufiger kein spez. IgE gegen CCD-Epitope vorliegt, bei Beifußpollen-Sensibilisierung hingegen beide Patienten anti-CCD-IgE aufweisen. Patienten mit positivem Hauttest gegen Sellerie weisen in diesem Kollektiv (bis auf eine Ausnahme) immer auch eine Sensibilisierung gegen Beifuß- und/ oder Birkenpollen auf (21/22).
- (3) Bei Patienten mit symptomatischer Sellerie-Sensibilisierung in 30 % (3/9) der untersuchten Fälle spez. IgE-Antikörper gegen CCDs vorliegen, bei

symptomatischer Sensibilisierung gegen Beifuß- und Birkenpollen in 3/4 der Fälle und bei symptomatischer Birkenpollen-Sensibilisierung in 18 % (2/11) der Fälle. Beifußpollen scheinen eher anti-CCD-IgE zu induzieren als Birkenpollen.

Insgesamt können die serologischen Kreuzreaktionen gut erklärt werden: Die IgE-Sensibilisierung gegen Sellerie kann in allen Fällen durch Beifuß- und/ oder Birkenpollen-IgE-Sensibilisierungen begründet werden. In mehr als der Hälfte der Fälle spielen CCD-Epitope bei den untersuchten Kreuzreaktionen eine Rolle.

Patienten mit spez. IgE gegen CCDs sind in der Regel gegen verschiedenste Allergene IgE-sensibilisiert. Bei Patienten mit anamnestischen Reaktionen auf Sellerie treten anti-CCD-IgEs jedoch selten auf. In der Regel liegt hier eine Sensibilisierung gegen Beifuß- oder Birkenpollen vor (10/11). Da das Risiko auf Sellerie klinisch zu reagieren am größten bei einer Sensibilisierung gegen Beifuß- oder Birkenpollen ist, wird zur Überprüfung einer relevanten Kreuzreaktion der Hauttest mit Sellerie empfohlen. Bei einer Sensibilisierung auf Beifuß- oder Birkenpollen sollte daher nicht nur spez-IgE gegen Sellerie bestimmt werden, sondern der Hauttest auf Sellerie als Screeningtest durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

- [1] **Aalberse RC (1998)**
Clinical relevance of carbohydrate allergen epitopes. *Allergy* 53: 54-57
- [2] **Aalberse RC (2000)**
Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 106: 228-238
- [3] **Aalberse RC, Akkerdaas JH, van Ree R (2001)**
Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 56: 478-490
- [4] **Aalberse RC, Koshte V, Clemens JGJ (1981)**
Immunoglobulin E antibodies that cross-react with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 68: 356-364
- [5] **Aalberse RC, van Ree R (1996)**
Cross-reactive carbohydrate determinants. In: Wüthrich B, Ortolani C (Hrsg) *Highlights in Food Allergy*. Monogr Allergy Basel Karger, 32: 78-83
- [6] **Altmann F (2007)**
The Role of Protein Glycosylation in Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 142: 99-115
- [7] **Andersson K, Lidholm J (2003)**
Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 130: 87-107
- [8] **Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S (2007)**
Detection of some safe plant-derived foods for LTP-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 144: 57-63
- [9] **Asero R, Monsalve R, Barber D (2008)**
Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 38: 1033-1037
- [10] **Averberg KM, Harper DS, Larsson BL (1986)**
Foodnotes on Allergy. Uppsala: Pharmacia
- [11] **AWMF Leitlinie Nr. 061/019: DKAKI, ÄDA (2005)**
Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. *Allergo Journal* 14:48-59
- [12] **Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, Lüttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, Kästner M, Vieths S (2002)**
Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 57: 228-235
- [13] **Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Vieths S (2003)**
Update: Kreuzreaktivität zwischen Allergenen in Nahrungsmitteln und Birkenpollen. *Allergologie* 26: 463-473
- [14] **Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B (2000)**
Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: A clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 106: 373-378

- [15] **Ballmer-Weber BK, Wangorsch A, Bohle B, Kaul S, Kündig T, Fötisch K, van Ree R, Vieths S (2005)**
Component-resolved in vitro diagnosis in carrot allergy: Does the use of recombinant carrot allergens improve the reliability of the diagnostic procedure? *Clin Exp Allergy* 35: 970-978
- [16] **Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, Fötisch K, Altmann F, Vieths S (2001)**
Carrot allergy: Double-blind placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 108: 301-307
- [17] **Batanero E, Crespo JF, Monsalve RI, Martin-Esteban M, Villaba M, Rodriguez R (1999)**
IgE-binding and histamin-release capabilities of the main carbohydrate component isolated from the major allergen of olive tree pollen, Ole e 1. *J Allergy Clin Immunol* 103: 147-153
- [18] **Batanero E, Villaba M, Monsalve RI, Rodríguez R (1996)**
Cross-reactivity between the major allergen from olive pollen and unrelated glycoproteins: Evidence of an epitope in the glycan moiety of the allergen. *J Allergie Clin Immunol* 97: 1264- 1271
- [19] **Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, Wüthrich B, Pichler C, Fritsch R, Scheiner O, Kraft D (1996)**
IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrom. *Clin Exp Allergy* 26: 1161-1170
- [20] **Bencúrová M, Hemmer W, Focke-Tejkl M, Wilson IBH, Altmann F (2004)**
Specificity of IgG and IgE antibodies against plant and insect glycoprotein glycans determined with artificial glycoforms of human transferrin. *Glycobiology* 14: 457-466
- [21] **Breitender H, Ebner C (2000)**
Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 106: 27-36
- [22] **Breitender H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Susani M, Ahorn H, Ebner C, Kraft D, Scheiner O (1995)**
Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17 kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem* 233: 484- 489
- [23] **Bublin M, Radauer C, Wilson IBH, Kraft D, Scheiner O, Breitender H, Hoffmann-Sommergruber K (2003)**
Cross-reactive N-glycans of Api g 5, a high molecular weight glycoprotein allergen from celery, are required for immunoglobulin E binding and activation of effector cells from allergic patients. *FASEB J* 17: 1697-1699
- [24] **Caballero T, Martin-Esteban M (1998)**
Association between pollen hypersensitivity and edible vegetable allergy: A review. *Invest Allergol Clin Immunol* 8: 6-16
- [25] **Calkhoven PG, Aalbers M, Koshte VL, Pos O, Oei HD, Aalberse RC (1987)** Cross-reactivity among birch pollen, vegetables and fruits by IgE antibodies is due at least three distinct cross-reactive structures. *Allergy* 42: 382-390

- [26] **DGAI, ÄDA, DAAU (2004)**
Weißbuch, Allergie in Deutschland. Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München
- [27] **Chardin H, Sénéchal H, Wal JM, Desvaux FX, Godfrin D, Peltre G (2008)**
Characterization of peptidic and carbohydrate cross-reactive determinants in pollen polysensitization. *Clin Exp Allergy* 38: 680-685
- [28] **Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, Barber D, Salcedo G (2000)**
Lipid-transferproteins as potential plant panallergens: Ccrossreactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 30: 1403-1410
- [29] **Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ (2004)**
Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 34: 137-144
- [30] **Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F (2006)**
Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 61: 461-474
- [31] **Erdmann SM, Sachs B, Schmidt A, Merk HF, Scheiner O, Moll-Slodowy S, Sauer I, Kwiecien R, Maderegger B, Hoffmann-Sommergruber K (2005)**
In vitro analysis of birch-pollen-associated food allergy by use of recombinant allergens in the basophil activation test. *Int Arch Immunol* 136: 230-238
- [32] **Fötisch K, Altman F, Haustein D, Vieths S (1999)**
Involvement of carbohydrate epitopes in the IgE response of celery-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 120: 30-42
- [33] **Fötisch K, Fäh J, Wüthrich B, Haustein D, Vieths S (1998)**
IgE antibodies specific for carbohydrates in a patient allergic to gum arabic (*Acacia senegal*). *Allergy* 53: 1043-1051
- [34] **Fötisch K, Vieths S (2001)**
N- and O-linked oligosaccharides of allergenic glycoproteins. *Glycoconjugate J* 18: 373-390
- [35] **Fötisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D, Scheurer S, Vieths S (2003)**
Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 111: 889-896
- [36] **Frei T, Oertmann C, Bergmann KC (1998)**
Vergleich von Pollenflugdaten und pollenassoziertem Allergie-Syndrom. *Allergologie* 21: 98-104
- [37] **Fuchs T, Spitzauer S, Vente C, Hevler J, Kapiotis S, Rumpold H, Kraft D, Valenta R. (1997)**
Natural latex, grass pollen, and weed pollen share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 100: 356-364
- [38] **Gailhofer G, Wilders-Truschnig M, Smolle J, Ludvan M (1988)**
Asthma caused by bromelain: an occupational allergy. *Clin Allergy* 18: 445-450

- [39] **Gall H, Kalveram KJ, Forck G, Sterry W (1994)**
Kiwi fruit allergy: A new birch pollen-associated food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 94: 70-76
- [40] **Gonzalez-Quintela A, Garrido M, Gude F, Campos J, Linneberg A, Lojo S, Vidal C (2007)**
Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants in relation to alcohol consumption. *Clin Exp Allergy* 38: 152-160
- [41] **Grote M, Fischer S, Müller WD, Valenta R (1998)**
In situ localization of high molecular weight cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food by immunogold electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol* 101: 250-257
- [42] **Häberle M (1996)**
Lebensmittelinhaltsstoffe als Ursache von allergischen und pseudoallergischen Reaktionen. *Derm* 2: 384-393
- [43] **Halmeppuro L, Vuontela K, Kalimo K, Björktén F (1984)**
Cross-reactivity of IgE antibodies with allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 74: 235- 240
- [44] **Heiss S, Fischer S, Müller WD, Weber B, Hirschwehr R, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R (1996)**
Identification of a 60 kd cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food. *J Allergy Clin Immunol* 98: 938- 947
- [45] **Hemmer W, Focke M, Kolarich D, Dalik I, Götz M, Jarisch R (2004)**
Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 34: 460-469
- [46] **Henzgen M, Rudeschko O, Schlenvoigt G, Jäger L (1998)**
Mangoallergie als Ausdruck einer Kreuzreaktion? *Allergologie* 21: 338-343
- [47] **Herder Lexikon Griechische und Römische Mythologie (1995)**
Götter, Helden, Ereignisse, Schauplätze. Herder, Freiburg
- [48] **Himly M, Jahn-Schmid B, Dedic A, Kelemen P, Wopfner N, Altmann F, van Ree R, Briza P, Richter K, Ebner C, Ferreira F (2003)**
Art v 1, the major allergen of mugwort pollen, is a monomeric glycoprotein with a defensin-like and a hydroxyproline-rich domain. *FASEB J* 17: 106-108
- [49] **Hoffmann Sommergruber K, Demoly P, Crameri R, Breitender H, Ebner C, Laimer Da Camara Machado M, Blaser K, Ismail C, Schneider O, Bousquet J, Menz G (1999)**
IgE-reactivity to Api g 1, a major celery allergen, in a Central European population in based on primary sensitization by Bet v 1. *J Allergy Clin Immunol* 104: 478-484
- [50] **Iacovacci P, Afferni C, Butteroni C, Pironi L, Puggioni EMR, Orlandi A, Barletta B, Thinhino R, Ariano R, Panzani RC, Di Felice G, Pini C (2002)**
Comparison between the native glycosylated and the recombinant Cup a1 allergen: role of carbohydrates in the histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 32: 1620-1627

- [51] **Iacovacci P, Pini C, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Schininà E, Federico R, Mari A, Di Felice G (2001)**
A monoclonal antibody specific for a carbohydrate epitope recognizes an IgE-binding determinant shared by taxonomically unrelated allergenic pollens. *Clin Exp Allergy* 31: 458-465
- [52] **Ishihara H, Takahashi N, Oguri S, Tejima S (1979)**
Complete structure of the carbohydrate moiety of stem bromelain. An application of the almond glycopeptidase of structural studies of glycopeptides. *J Biol Chem* 254: 10715-10719
- [53] **Jadassohn W, Zaruski M (1926)**
Idiosynkrasie gegen Sellerie. *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 151:93-97
- [54] **Jäger L (1989)**
Klinische Immunologie und Allergologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- [55] **Jäger L (1998)**
Biochemie, Immunologie und Nomenklatur wichtiger Nahrungsmittelallergene unter Berücksichtigung deren Kreuzreaktivität. *Allergologie* 21: 24-32
- [56] **Jäger L, Wüthrich B, Bergmann R, Lohs P, Niggemann B, Wahn U (1998)**
Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, Immunologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe. Gustav Fischer, Ulm Stuttgart Jena Lübeck
- [57] **Jankiewicz A, Baltes W, Bögel KW, Dehne LI, Jamin A, Hoffmann A, Haustein D, Vieths S (1997)**
Influence of food processing on the immunochemical stability of celery allergens. *J Sci Food Agric* 75: 359-370
- [58] **Jankiewicz A, Baltes W, Bögel KW, Dehne LI, Jamin A, Hoffmann A, Haustein D, Vieths S (1997)**
In vitro study of the gastrointestinal stability of celery allergens. *Food Agric Immunol* 9: 203-217
- [59] **Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A (2006)**
In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 61: 1220-1229
- [60] **Jimeno L, Duffort O, Serrano C, Barber D, Polo F (2004)**
Monoclonal antibody-based ELISA to quantify major allergen of *Artemisia vulgaris* pollen, Art v 1. *Allergy* 59: 995-1001
- [61] **Jorde W (1995)**
Mönchengladbacher Allergie-Seminar Band 8, Dustri, München-Deisenhofen
- [62] **Kleine-Tebbe J, Fuchs t, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Jäger L (2006)**
In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 10: 333-339
- [63] **Kleine-Tebbe J, Herold DA (2003)**
Kreuzreaktive Allergenkluster bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie. *Hautarzt* 54: 130-137

- [64] **Kreft D, Bauer R, Goerlich R (1995)**
Nahrungsmittelallergene, Charakteristika und Wirkungsweisen. Walter de Gruyter, Berlin, New York
- [65] **Kurzen M, Bayerl C, Goerd S (2003)**
Berufliche Beifußallergie. JDDG 4: 285-290
- [66] **Lauer I, Fötisch K, Kolarich D, Ballmer-Weber BK, Conti A, Altmann F, Viehls S, Scheurer S (2004)**
Hazelnut vicilin cor a 11: molecular characterisation of a glycoprotein and its allergenic activity. Biochem J 383: 327- 334
- [67] **Lauer I, Miguel-Moncin MS, Abel T, Fötisch K, Hartz C, Fortunato D, Cistero-Bahima A, Vieths S, Scheurer S (2007)**
Identification of a plane pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3. Clin Exp Allergy 37: 261-269
- [68] **Lombardero M, Garcia-Sellés FJ, Polo F, Jimeno L, Chamorro MJ, García-Casdo G, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G, Barber D (2004)**
Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. Clin Exp Allergy 34: 1415-1421
- [69] **Lüttkopf D (2002)**
Natural and recombinant allergens from celery (*Apium graveolens*) and hazelnut (*Corylus avellana*) characterised with sera from patients with confirmed food allergy. Allergo J 11: 513-517
- [70] **Lüttkopf D, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Vieths S (2000)**
Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. J Allergy Clin Immunol 106: 390- 399
- [71] **Mahler V, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs T (2006)**
Natural rubber latex and hymenoptera venoms share ImmunglobulinE-epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants. Clin Exp Allergy 36: 1446-1456
- [72] **Malandain H (2005)**
IgE reactive carbohydrate epitopes - classification, cross-reactivity and clinical impact. Eur Ann Allergy Clin Immunol 37: 122-128, 247-256
- [73] **Mari A (2001)**
Multiple pollen sensitization: A molecular approach to the diagnosis. Int Arch Allergy Immunol 125: 57-65
- [74] **Mari A (2002)**
IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: Analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. Int Arch Allergy Immunol 129: 286-295
- [75] **Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, Pini C (1999)**
Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 103: 1005-1011
- [76] **Mari A, Ooievaar-de Heer P, Scala E, Giani M, Pirrotta L, Zuidmeer L, Bethell D, van Ree R (2008)**
Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycans. Allergy 63: 891-896

- [77] **Monert-Vautin DA, Morriset M, Lemerdy P, Croizier A, Kanny G (2002)**
Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allergy Immunol (Paris)* 34: 135-140
- [78] **Müller U, Lüttkopf D, Hoffmann A, Petersen A, Becker WM, Schocker F, Niggemann B, Altmann F, Kolarich D, Hausteiner D, Vieths S (2000)**
Allergens in raw and roasted hazelnuts (*Corylus avellana*) and their cross-reactivity to pollen. *Euro Food Res Technol* 212: 2-12
- [79] **Nilsen BM, Paulsen BS (1990)**
Isolation and characterization of a glycoprotein allergen, Art v II, from pollen of mugwort (*Artemisia vulgaris* L.). *Mol Immunol* 27: 1047-1056
- [80] **Nilsen BM, Sletten K, Paulsen BS, O'Neill M, van Halbeek H (1991)**
Structural analysis of the glycoprotein allergen Art v II from pollen of mugwort (*Artemisia vulgaris* L.). *J Biol Chem* 266: 2660-2668
- [81] **Oertmann C, Bergmann KC (1997)**
Die Zunahme des pollenassozierten oralen Allergie-Syndroms. Marker für einen Wandel innerhalb der Pollinose. *Allergologie* 20: 611-619
- [82] **Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Bindslev-Jensen C (2005)**
The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 60: 218-225
- [83] **Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M, Fortunato D, Bengtsson A, Bianchi M (2002)**
Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 110: 310-317
- [84] **Pauli G, Bessot JC, Dietemann-Molard A, Braun PA, Thierry R (1985)**
Celery sensitivity: Clinical and immunological correlations with pollen allergy. *Clin Allergy* 15: 273-279
- [85] **Petersen A, Grobe K, Lindner B, Schlaak M, Becker WM (1997)**
Comparison of natural and rekombinant isoforms of grass pollen allergens. *Electrophoresis* 18: 819-825
- [86] **Petersen A, Schramm G, Schlaak M, Becker WM (1998)**
Post-translational modifications influence IgE reactivity to the major allergen Phl p 1 of timothy grass pollen. *Clin Exp Allergy* 28: 315-321
- [87] **Petersen A, Vieths S, Aulepp H, Schlaak M, Becker WM (1996)**
Ubiquitous structures responsible for IgE cross-reactivity between tomato fruit and grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*: 98: 805-815
- [88] **Pfau A, Stolz W, Landthaler M, Przybilla B (1996)**
Neue Aspekte zur Nahrungsmittelallergie. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 346-350
- [89] **Pichler WJ, Stich O (1993)**
Nahrungsmittelallergien bei Pollensensibilisierungen, Teil 2: Kreuzreaktionen bei Beifußpollen-Sensibilisierung. *Allergologie* 16: 494-501
- [90] **Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, Scheiner O, Breiteneder H (2006)**
Cross-reactive and species-spezifische Immunglobulin E Epitope von Pflanzenprofilinen: eine experimentelle und struktur-basierte Analyse. *Clin Exp Allergy* 36: 920-929

- [91] **Reimann S, Worm M (2000)**
Häufige Typ-I-Nahrungsmittelallergene. Akt Dermatol 26: 10-14
- [92] **Reimann S, Worm M, Sterry W, Zuberbier T (2000)**
Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien – Orales Allergie-Syndrom. Zeitschrift für Hautkrankheiten, H+G 1(75): 8-16
- [93] **Ring J (2004)**
Angewandte Allergologie. Urban & Vogel, München, 3. Aufl.
- [94] **Scheurer S, Wangrosch A, Haustein D, Vieths S (2000)**
Cloning the minor allergen Api g 4 profilin from celery (*Apium graveolens*) and its cross-reactivity with birch pollen profilin Bet v 2. Clin Exp Allergy 30: 962-971
- [95] **Scheurer S, Wangrosch A, Nerkamp J, Stahl Skov P, Ballmer-Weber B, Wüthrich B, Haustein D, Vieths S (2001)**
Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (*Pyr c 4*), cherry (*Pru av 4*) and celery (*Api g 4*) with birch pollen profilin Bet v 2. J Chromatogr B 756: 314-325
- [96] **Schwedler S, Brockow K, Rakoski J, Ring J (1996)**
Gibt es eine primäre Sellerieallergie? Ergebnisse einer Langzeitstudie von selleriesensibilisierten Patienten. Allergo J 5: 273-278
- [97] **Spieksma FT, Charpin H, Nolard N, Stix E (1980)**
City spore concentrations in the European Economic Community (EEC). IV. Summer weed pollen (*Rumex*, *Plantago*, *Chenopodiaceae*, *Artemisia*), 1976 and 1977. Clin Allergy 10: 319-329
- [98] **Stepanowa A, Küster W (1999)**
Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen. Zeitschrift für Dermatologie 185: 10-16
- [99] **Sunderasan E, Bahari A, Arif SAM, Zainal Z, Hamilton RG, Yeang HY (2005)**
Molecular cloning and immunoglobulin E reactivity of a natural rubber latex lecithinase homologue, the major allergenic component of Hev b 4. Clin Exp Allergy 35: 1490-1495
- [100] **Thiel C (1988)**
Nahrungsmittelallergien bei Pollenallergikern (sogenannte pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien). Allergologie 10: 397-410
- [101] **Thiel C, Fuchs E (1981)**
Über korrelative Beziehungen bei Kräuterpollen- und Gewürzallergenen. Berichtsband, Grosse, Wiesbaden, 178-185
- [102] **Thomas WR, Smith W (2002)**
How good are carbohydrates as allergen? Clin Exp Allergy 32: 658-661
- [103] **Valenta R, Duchene MP, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, Ferreina F, Tejkl M, Edelmann H, Kraft D, Scheiner O (1992)**
Profiline constitute a novel family of functional plant pan-allergens. J Exp Med 175: 377-385
- [104] **Vallier P, Dechamp C, Vial O, Ddviller P (1988)**
A Study of allergens in celery with cross-sensitivity to mugwort and birch pollens. Clin Allergy 18: 491-500

- [105] **van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, Akkerdaase J, Koppelman SJ, Jansen HM, van der Zee JS (1997)**
Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms: Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 100: 327-334
- [106] **van Ree R (1997)**
The oral allergy syndrome. In: Amin S, Lathi A, Maibach HI (Hrsg.) *Contact Urticaria Syndrome*. Boca Raton: CRC Press: 289-299
- [107] **Van Ree R (2002)**
Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 129: 189-197
- [108] **van Ree R (2004)**
Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4: 235-240
- [109] **van Ree R, Aalberse RC (1993)**
Pollen-vegetable food crossreactivity serological and clinical relevance of crossreactive IgE. *J Clin Immunol* 16: 124-130
- [110] **van Ree R, Aalberse RC (1999)**
Specific IgE without clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 103: 1000-1001
- [111] **van Ree R, Cabanes-Macheteau M, Akkerdaas J, Milazzo JP, Loutelier-Bourhis C, Rayon C, Villaba M, Koppelman S, Aalberse R, Rodriguez R, Faye L, Lerouge P (2000)**
 $\beta(1,2)$ -xylose and $\alpha(1,3)$ -fucose residues have a strong contribution in IgE binding to plant glycoallergens. *J Biol Chem* 275: 11451-11458
- [112] **Van Ree R, Fernández-Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC (1995)**
Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 95: 726-734
- [113] **Van Ree R, Hoffmann DR, van Dijk W, Brodard V, Mahieu K, Koelemann CAM, Grande M, van Leeuwen WA, Aalberse RC (1995)**
Lol p XI, a new major grass pollen allergen, is a member of a family of soybean trypsin inhibitor-related proteins. *J Allergy Clin Immunol* 95: 970-978
- [114] **Van Ree R, Vointenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC (1992)**
Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 98: 97-104
- [115] **Vieths S, Hoffmann A, Holzhauser T, Müller U, Reindl J, Haustein D (1998)**
Factors influencing the quality of food extracts for in vitro and in vivo diagnosis. *Allergy* 53 (Suppl 46): 65-71
- [116] **Vieths S, Lüttkopf D, Reindl J, Anliker MD, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK (2002)**
Allergens in celery and zucchini. *Allergy* 57:100-105
- [117] **Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B (2002)**
Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann J Y Acad Sci* 964: 47-68

- [118] **Westphal S, Kolarich D, Fötisch K, Lauer I, Altmann F, Conti A, Crespo JF, Rodríguez J, Enrique E, Vieths S, Scheurer S (2003)**
Molecular characterization and allergenic activity of Lyc e 2 (β -fructofuranosidase), a glycosylated allergen of tomato. *Eur J Biochem* 270: 1327-1337
- [119] **Wicklein D, Lindner B, Moll H, Kolarich D, Altmann F, Becker WM, Petersen A (2004)**
Carbohydrate moieties can induce mediator release: a detailed characterization of major timothy grass pollen allergens. *Biol Chem* 385: 397-407
- [120] **Wilson IBH, Altmann F (1998)**
Structural analysis of N-glycans from allergenic grass, ragweed and tree pollens: Core α -1,3-linked fructose and xylose present in all pollens examined. *Glycoconj J* 15: 1055-1070
- [121] **Wilson IBH, Hartbill JE, Mullin NP, Ashford DA, Altmann F (1998)**
Core α -1,3-fructose is a key part of the epitope recognized by antibodies reacting against plant N-linked oligosaccharides and is present in a wide variety of plant extracts. *Glycobiol* 8: 651-661
- [122] **Wilson IBH, Zeleny R, Kolarich D, Staudacher E, Stroop CJM, Kamerling JP, Altmann F (2001)**
Analysis of Asn-linked glycans from vegetable foodstuffs: widespread occurrence of Lewis a, core α -1,3-linked fucose and xylose substitutions. *Glycobiol* 11: 261-274
- [123] **Wopfner N, Gadermaier G, Egger M, Asero R, Ebner C, Jahn-Schmid B, Ferreira F (2005)**
The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 138: 337-346
- [124] **Wopfner N, Gruber P, Wallner M, Briza P, Ebner C, Mari A, Richter K, Vogel L, Ferreira F (2008)**
Molecular and immunological characterization of novel weed pollen pan-allergens. *Allergy* 63: 872-881
- [125] **Wopfner N, Willeroider M, Hebenstreit D, van Ree R, Aalbers M, Briza P, Thalhamer J, Ebner C, Richter K, Ferreira F (2002)**
Molecular and immunological characterization of profilin from mugwort pollen. *Biol Chem* 383: 1779-1789
- [126] **Wüthrich B, Blötzer IC (2004)**
IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien Typ C: Der seltene Typ einer Nahrungsmittelallergie? *Akt Dermatol* 30: 95-102
- [127] **Wüthrich B, Dietschi R (1985)**
Das „Sellerie-Karotten-Beifuß-Gewürz-Syndrom“: Hauttest- und RAST-Ergebnisse. *Schweiz Med Wschr* 115: 358-364
- [128] **Wüthrich B, Hofer T (1984)**
Nahrungsmittelallergie: das „Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom“. *Dtsch Med Wochenschr* 25: 981-986
- [129] **Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P (1995)**
Nahrungsmittelallergien. *Internist* 36: 1052-1062
- [130] **Wüthrich B, Stäger J, Johansson SGO (1990)**
Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 45: 566-571

- [131] **Wüthrich B, Stöger P, Johannson SGO (1992)**
RAST-spezifische IgE auf Gewürze bei Sensibilisierungen gegen Birke, Beifußpollen und Sellerie. *Allergologie* 15: 380-383
- [132] **Yagami T, Osuna H, Kouno M, Haishima Y, Nakamura A, Ikezawa Z (2002)**
Significance of carbohydrate epitopes in a latex allergen with β -1,3-Glucanase activity. *Int Arch Allergy Immunol* 129: 27-37
- [133] **Zuidmeer L, Salentijn, E, Rivas MF, Mancebo EG, Asero R, Matos CI, Pelgrom KTB, Gilissen LJWJ, van Ree R (2006)**
The role of profilin and lipid transfer protein in strawberry allergy in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 36: 666-675
- [134] **Zuidmeer L, van Leeuwen WA, Kleine Budde I, Cornelissen J, Budler I, Rafalska I, Telléz Besolí N, Akkerdaas JH, Asero R, Rivas MF, Mancebo EG, van Ree R (2005)**
Lipid Transfer Proteins from Fruit: Cloning, expression and quantification. *Int Arch Immunol* 137: 273-281

6. Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. R. Brehler, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, für die freundliche Überlassung des Themas und für seine intensive wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

8. Anhang

Bitte kreuzen Sie zutreffendes im Kästchen davor an!

1. Haben Sie allergischen Schnupfen und/oder Bindehautentzündung (Heuschnupfen, Milbenallergie..)?

ja

nein

weiß ich nicht

wenn ja, zutreffende Monate bitte ankreuzen:

von Jan. Feb. Mär. Apr. Mai Jun. Jul. Aug. Sep. Okt. Nov. Dez.

2. Wann sind die Beschwerden maximal?

Zutreffende Monate bitte ankreuzen:

von Jan. Feb. Mär. Apr. Mai Jun. Jul. Aug. Sep. Okt. Nov. Dez.

3. Haben Sie Asthma?

ja

nein

weiß ich nicht

wenn ja, zutreffende Monate bitte ankreuzen:

von Jan. Feb. Mär. Apr. Mai Jun. Jul. Aug. Sep. Okt. Nov. Dez.

4. Wann sind die Beschwerden maximal?

Zutreffende Monate bitte ankreuzen:

von Jan. Feb. Mär. Apr. Mai Jun. Jul. Aug. Sep. Okt. Nov. Dez.

5. Haben Sie Neurodermitis?

ja

nein

weiß ich nicht

6. Wurde bei Ihnen schon mal eine Hyposensibilisierung (Spritzenkur gegen Allergie) durchgeführt?

ja

nein

weiß ich nicht

wenn ja, gegen

Baumpollen (z.B. Birke)

Gräserpollen

Kräuterpollen (z.B. Beifuß)

Es folgen Fragen zu wichtigen Nahrungsmittelallergenen:

Bitte markieren Sie die folgenden Nahrungsmittel mit einem Kreuz im entsprechenden Kästchen, bei denen Beschwerden auftraten. Geben Sie in der letzten Zeile bitte an, nach wieviel Minuten die Beschwerden jeweils auftraten. In den letzten beiden Spalten können Sie nicht aufgeführte Lebensmittel nennen, bei denen Beschwerden auftraten.

Haben Sie bei dem Genuss von...									
	↑	Rohem Sellerie	Gekochtem Sellerie	Erdnüssen	anderen Nüssen	Äpfel	Karotten	Gewürzen	
1. Esse ich nicht									
2. Keine Symptome									
3. Symptome → ↓									
wenn ja, welche:	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Nasenlaufen?									
Augenjucken?									
Mundschleimhautbeschwerden?									
Geschwollene Augenlider und /oder Lippen?									
Nesselsucht (Hautausschlag)?									
Atemnot oder Husten?									
Ohnmacht?									
Schock?									
Magendarmbeschwerden (Übelkeit, Durchfall)?									
Ist eine Notärztliche Behandlung erfolgt?									
Ist eine Eigenbehandlung mit einem Notfallset erfolgt?									
4. Beschwerden traten auf nach "min" ...									

3. Symptome nach Verzehr „anderer“ Nahrungsmittel

Darstellung der Symptome auf selbst genannte Nahrungsmittel: In der ersten Spalte sind die entsprechenden Nahrungsmittel aufgeführt. Wenn mehr als ein Patient dieses Nahrungsmittel angab, wird mit n=x die entsprechende Anzahl der Patienten angegeben. In der Spalte 2-12 wird angegeben wie viele Patienten welche Symptome (NA= Naselaufen, AU= Augentränen, MS= Mundschleimhautbeschwerden, QU= Quinckeödem, MD= Magendarmbeschwerden, UR= Urtikaria, AT= Atemnot, OH= Ohnmacht, SC= Schock, NB= Notärztliche Behandlung, NS= Notfallsetbehandlung) auf die entsprechenden Nahrungsmittel aufwies. In der letzten Spalte wird aufgeführt nach wie vielen Minuten nach Verzehr des Nahrungsmittels die Symptome auftraten.

Nahrungsmittel	NA	AU	MS	QU	MD	UR	AT	OH	SC	NB	NS	Min
Soja (n=5)	2	2	4	3	3	2	5	2	2	5	0	5-180
Steinobst (n=2)	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2-3
Kernobst (n=3)	0	0	3	2	0	0	2	0	0	0	1	0-1
Kiwi (n=3)	0	0	2	1	1	1	1	0	0	0	1	4-6
Banane/Melone	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Himbeere	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	10-15
Erdbeere (n=3)	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	240-360
Mehl	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	15
Zitrone/ Honig	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	10-15
Ananas/Artischocke	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Zitrusfrüchte	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	-
Avokado	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	180
Milch (n=2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	30
Vanille	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	2-3
Pfirsich/ Bohnen	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Kohlrabi/ Paprika	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3-5