

Hochschule für Angewandte Wissenschaften (HAW)  
Hamburg  
Department Ökotrophologie  
Studiengang Ökotrophologie

**Ernährung bei chronischer Urtikaria – Ursachen, Therapie  
und Provokation**

– Diplomarbeit –

Vorgelegt am 12. März 2007

Von

Tatjana Gerhardt

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Betreuung:

Prof. Dr. Behr-Völtzer

Koreferat:

Prof. Dr. Hamm

Meinem Vater gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1 Zielsetzung.....	9
1.2 Hinweis zur Schreibweise einiger Substantive.....	9
<b>2 GRUNDLAGEN DER URTIKARIA</b> .....	<b>10</b>
2.1 Definition und Charakterisierung .....	10
2.2 Klassifikation .....	12
2.2.1 Klinische Klassifikation .....	12
2.2.2 Klassifikation nach Pathomechanismen.....	14
2.3 Epidemiologie.....	15
2.4 Klinik.....	16
2.4.1 Symptomatik/Hautmanifestation.....	16
2.4.2 Extracutane Symptome .....	18
2.5 Pathophysiologie .....	19
2.5.1 Mastzellen .....	19
2.5.2 Arten von Mastzellen.....	19
2.5.3 Bedeutung der Mastzellen.....	20
2.5.4 Histologie.....	21
2.6 Mastzellenaktivierung und Degranulation .....	22
2.6.1 Immunologische Aktivierungsmechanismen .....	24
2.6.2 Nicht-immunologische Aktivierungsmechanismen.....	25
2.7 Mastzellmediatoren .....	27
<b>3 URSACHEN DER CHRONISCHEN URTIKARIA</b> .....	<b>31</b>
3.1 Immunologische Ursachen .....	33
3.1.1 Allergien auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelinhaltstoffe .....	35
3.1.2 Autoimmunologische Prozesse .....	37
3.2 Nicht-immunologische Ursachen .....	38
3.2.1 Nicht-allergische Hypersensitivität .....	38
3.3 Mikrobielle Ursachen .....	43
3.4 Weitere Ursachen .....	45
3.4.1 Internistische Erkrankungen.....	45
3.4.2 Hormone und hormonell bedingte Störungen .....	45
3.4.3 Psychische Einflüsse.....	46
<b>4 DIAGNOSTIK</b> .....	<b>47</b>
4.1 Anamnese .....	47
4.2 Basisdiagnostik.....	48
4.3 Eliminationsdiät.....	52
4.3.1 „Diätempfehlungen bei Unverträglichkeitsreaktionen durch biogene Amine und pseudoallergische Reaktionen“ (Behr-Völtzer et al., 2006) .....	56
4.3.2 „Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltstoffe“ (Werfel et al., 2000).....	60

4.3.3	Zusammenfassende Diskussion der vorgestellten Diäten .....	62
4.3.4	Auswirkung einer pseudoallergenarmen Diät auf den Hautzustand von Patienten mit chronischer Urtikaria .....	64
<b>4.4</b>	<b>Oraler Provokationstest.....</b>	<b>66</b>
4.4.1	Stellenwert von Provokationen mit Nahrungsmitteln .....	67
<b>4.5</b>	<b>„Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe“ (Werfel et al, 2000).....</b>	<b>68</b>
4.5.1	Diskussion .....	71
<b>5</b>	<b>METHODIK UND VORGEHENSWEISE .....</b>	<b>73</b>
<b>5.1</b>	<b>Vorgehensweise bei der Literaturrecherche .....</b>	<b>73</b>
<b>5.2</b>	<b>Evidenzbasierte Medizin.....</b>	<b>74</b>
<b>5.3</b>	<b>Evidenzklassen.....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>VORSTELLUNG DER STUDIEN .....</b>	<b>78</b>
<b>6.1</b>	<b>“Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria” (Zuberbier et al., 2002b).....</b>	<b>78</b>
6.1.1	Patienten und Methoden .....	78
6.1.1.1	Präparation der Lebensmittel-Extrakte.....	79
6.1.1.2	Orale Provokationstests .....	80
6.1.1.3	In-vitro-Tests.....	80
6.1.2	Ergebnisse.....	81
6.1.2.1	Ergebnisse der analytischen Verfahren .....	82
6.1.3	Diskussion .....	83
6.1.4	Kritische Betrachtung der vorgestellten Studie .....	85
<b>6.2</b>	<b>Zusammenfassung klinischer Studien .....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>KONZEPT FÜR EINEN STANDARDISIERTEN ABLAUF VON PROVOKATIONSTESTS BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER URTIKARIA .....</b>	<b>92</b>
<b>7.1</b>	<b>Bedingungen .....</b>	<b>92</b>
<b>7.2</b>	<b>Kontraindikationen.....</b>	<b>93</b>
<b>7.3</b>	<b>Testmaterial und Verblindung der Testnahrungsmittel .....</b>	<b>94</b>
<b>7.4</b>	<b>Durchführung .....</b>	<b>95</b>
<b>7.5</b>	<b>Testreaktionen.....</b>	<b>96</b>
<b>7.6</b>	<b>Interpretation der Ergebnisse .....</b>	<b>97</b>
7.6.1	Positive Reaktion.....	97
7.6.2	Negative Reaktion .....	97
7.6.3	„Falsch“ negative Reaktion.....	97
<b>7.7</b>	<b>Individueller Kostaufbau .....</b>	<b>101</b>
<b>7.8</b>	<b>Therapie.....</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>ABSCHLIEßENDE BETRACHTUNG.....</b>	<b>103</b>
	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>107</b>
	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>108</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>109</b>
	<b>ANHANG.....</b>	<b>119</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>VII</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1:</b> Typische Quaddeln (www.urtikaria.net).....	10
<b>Abbildung 2:</b> Quaddeln mit Reflexrötung (www.urtikaria.net).....	11
<b>Abbildung 3:</b> Angioödem (Ring et al., 2004, S. 128).....	11
<b>Abbildung 4:</b> Querschnitt der Haut (www.clunes.de).....	17
<b>Abbildung 5:</b> Entstehung von Juckreiz (Maurer, Staubach, 2006a, S. 18).....	18
<b>Abbildung 6:</b> Mastzelle (Sobotta, Welsch, 2005, S. 117).....	21
<b>Abbildung 7:</b> Degranulation der Mastzelle (www.hno.med.tu-muenchen.de).....	23
<b>Abbildung 8:</b> Mastzell-Aktivierung (Maurer, 2004, S. 351).....	30
<b>Abbildung 9:</b> „Brodeltopf“ der Urtikaria (Pupeter, 2000, S. 78).....	31
<b>Abbildung 10:</b> Unverträglichkeitsreaktion auf Nahrungsmittel (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 19).....	35
<b>Abbildung 11:</b> Flussschema zum Vorgehen bei Verdacht auf eine Hypersensitivität (erstellt nach Wedi, Niggemann, 2006, S. 262).....	51
<b>Abbildung 12:</b> Diagnostisches Vorgehen bei nicht-allergischer Hypersensitivität (erstellt nach Werfel et al., 2000, S. 575).....	100

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1:</b> Klassifikation der Urtikaria aufgrund der Dauer, Frequenz und Ursachen (Leitlinie der DDG, 2002, S. 4).....	12
<b>Tabelle 2:</b> Mögliche systemische Beteiligung bei Urtikaria (Henz et al., 1996, S. 12).....	19
<b>Tabelle 3:</b> Histaminliberatoren (Henz et al., 1996, S. 7).....	26
<b>Tabelle 4:</b> Mediatoren der Mastzelle (Czarnetzki et al., 1992, S. 136) .....	30
<b>Tabelle 5:</b> Mögliche Ursachen der Urtikaria (Leitlinien der DDG, 2002, S. 4).....	32
<b>Tabelle 6:</b> Auslösungswege und Ursachen allergischer urtikarieller Reaktionen (Henz et al., 1996, S. 20).....	34
<b>Tabelle 7:</b> Beispiele für urtikaria-auslösende Nahrungsmittel (Henz et al., 1996, S. 25).....	37
<b>Tabelle 8:</b> Bereits identifizierte Auslöser pseudoallergischer Reaktionen (Ehlers et al., 1996, S. 270).....	41
<b>Tabelle 9:</b> Basisdiagnostik bei chronischer Urtikaria (Werfel et al., 2000, S. 573).....	49
<b>Tabelle 10:</b> Beispiel einer oligoallergenen Diät (Niggemann et al., 1998, S. 64).....	52
<b>Tabelle 11:</b> Urticaria-Score (Werfel et al., 2000, S. 574).....	54
<b>Tabelle 12:</b> Lebensmittelauswahl bei Unverträglichkeitsreaktionen durch biogene Amine und pseudoallergische Reaktionen (modifizierte nach Behr-Völtzer et al., 2006, S. 118ff) .....	56
<b>Tabelle 13:</b> Pseudoallergenarme Diät (Werfel et al., 2000, S. 2).....	61
<b>Tabelle 14:</b> Pseudoallergenreiche Provokationskost (Werfel et al., 2000, S. 575).....	68
<b>Tabelle 15:</b> Expositionsprotokoll bei „nicht-präzisiertem Verdacht“ auf eine Pseudoallergie (Werfel et al., 2000, S. 574) .....	70

<b>Tabelle 16:</b> Beispiel einer Titration von Einzelstoffen (Werfel et al., 2000, S. 576).....	71
<b>Tabelle 17:</b> Hierarchie der Evidenz (ÄZQ, 22.01.2007, www.leitlinien.de) .....	76
<b>Tabelle 18:</b> Ergebnisse der oralen Provokationstests (Zuberbier et al., 2002b, S. 345).....	81
<b>Tabelle 19:</b> Positive Reaktionen auf Tomaten oder Kombinationen mit anderen Lebensmitteln (Zuberbier et al., 2002b, S. 345).....	82
<b>Tabelle 20:</b> Übersicht der recherchierten Studien zum Thema Eliminationsdiät und orale Provokationstestung bei chronischer Urtikaria (erstellt nach DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004a, S. 148).....	88
<b>Tabelle 21:</b> Zusammenfassende Darstellung von oralen Provokationstests (erstellt nach Niggemann et al., 2003, S. 66).....	99
<b>Tabelle 22:</b> Protokollvorlage für einen Kostaufbau (Kürzel, 2005, S. 90) .....	101

### 1 EINLEITUNG

Urtikaria ist eine dermatologische Erkrankung, die ätiopathogenetisch ausgesprochen spannend und diagnostisch wie therapeutisch besonders anspruchsvoll ist. Heute wird sie als eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder verstanden (Zuberbier, Przybilla, 2006, S. 169). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch Quaddeln (Urticae) an einzelnen Körperstellen oder am ganzen Körper (Ring et al., 2004, S. 134).

Ausgelöst unter anderem durch Histaminfreisetzung von Hautmastzellen ist sie in ihrer Vielfalt äußerst komplex. Bei den verschiedenen Urtikariaformen, auch Subtypen genannt, können die Mastzellen über unterschiedliche Mechanismen aktiviert werden. In den letzten Jahren konnten viele neue Erkenntnisse bei der Erforschung der Pathomechanismen gewonnen werden, es ist jedoch noch vieles unbekannt und manche Fragen wurden dabei erst neu aufgeworfen (Zuberbier, Przybilla, 2006, S. 169).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der chronischen Form der Urtikaria. Sie ist eine große Herausforderung in der allergologischen Diagnostik. Das Wesentliche ist hier nicht eine ausgedehnte Labordiagnostik, sondern eine detaillierte Anamnese und die minutiöse Erfassung des Hautbildes. Die Quaddelform, -farbe und –bestandsdauer geben oft wichtige Hinweise auf die Ursachen (Zuberbier, Przybilla, 2006, S. 169). In der Therapie steht die Lebensqualität der Patienten an oberster Stelle. Aufgrund des langen Verlaufs der chronischen Urtikaria führt diese Erkrankung zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und meist zur Berufsunfähigkeit des Betroffenen (Ring et al., 2004, S. 137).

Nahrungsmittel haben als Auslöser der chronischen Urtikaria eine große Bedeutung. Vor allem die nicht-allergischen Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebensmittelinhaltsstoffe stehen dabei im Vordergrund. Im Rahmen der Diagnostik werden daher Eliminationsdiäten mit anschließenden oralen Provokationen durchgeführt. Die positiven Auswirkungen einer Eliminationsdiät sind durch zahlreiche Studien belegt worden. Dennoch führen Provokationstests mit Nahrungsmitteladditiva nur bei einer Minderheit der Patienten zur Identifikation der Auslöser. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Diskrepanz zwischen der Remission während der Diät und dem prozentual geringen Ansprechen auf die orale Provokation.

### 1.1 Zielsetzung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollen dem Leser in einer kurzen, aber umfassenden Einführung die Komplexität der unterschiedlichen Auslösefaktoren und die Pathomechanismen verdeutlicht werden. Damit werden spätere Zusammenhänge sowie die Ergebnisse der Studien verständlicher.

Das Hauptaugenmerk liegt auf der Problematik der nicht-allergischen Lebensmittelhypersensitivität und auf deren Einfluss nehmende Faktoren, die eine große Herausforderung an die Diagnostik darstellt. Ein detailliertes Eingehen auf ausgewählte aktuelle Studien in Bezug auf Methoden, Design, Ergebnisse und Diskussion soll eine Übersicht geben hinsichtlich der Bedeutung von Eliminationsdiäten und oralen Provokationen bei der chronischen Urtikaria. Durch die Einteilung der Studien in Evidenzklassen und Empfehlungsgrade soll für den Leser die Aussagekraft und die Gewichtung der Ergebnisse verdeutlicht werden.

Anhand der Studienergebnisse wird ein Konzept für die Vorgehensweise bei oralen Provokationen entworfen.

### 1.2 Hinweis zur Schreibweise einiger Substantive

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit bei Sammelbezeichnungen (Patienten, Ärzte, usw.) durchgängig die grammatikalisch männliche Form benutzt, wobei jeweils die männliche und weibliche Person gleichermaßen gemeint ist.

## 2 GRUNDLAGEN DER URTIKARIA

### 2.1 Definition und Charakterisierung

Die Bezeichnung Urtikaria leitet sich von der lateinischen Bezeichnung für Brennnessel, der *Urtica urens*, ab. Gebräuchliche deutsche Synonyme sind Nesselfieber oder Nesselsucht (Zuberbier, 2006, S. 340). Der medizinische Begriff lautet Urtikaria (Maurer, Staubach, 2006a, S. 13).

Urtikaria dient als Oberbegriff für eine Gruppe heterogener Erkrankungen und wird durch das Auftreten von Quaddeln (Urticar) charakterisiert, teilweise sind diese von Angioödemem begleitet (Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), 2002, S. 1). Quaddeln werden definiert als flüchtige Ödeme, vorwiegend der oberen Dermis, die meist nur wenige Stunden bestehen (Zuberbier, 2006, S. 340). Sie können innerhalb weniger Minuten bis zu 24 Stunden auftreten und sind nach maximal 24 Stunden verschwunden (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 147). Charakteristisch sind eine zentrale Schwellung mit umgebender Reflexrötung, begleitet von Juckreiz (Pruritis) und die bereits erwähnte Flüchtigkeit (Zuberbier, 2006, S. 340). Eine Quaddel ist durch drei typische Eigenschaften charakterisiert (Leitlinien der DDG, 2002, S. 1):

- zentrale Schwellung unterschiedlicher Größe, meist umgeben von einem Reflexerythem
- begleitender Juckreiz bzw. Brennen
- Flüchtigkeit, Abheilung ohne makroskopische Residuen, meist innerhalb weniger Stunden, spätestens jedoch nach 24 Stunden



**Abbildung 1:** Typische Quaddeln  
(Urticaria Network e.V., 27.07.2006, [www.urtikaria.net](http://www.urtikaria.net))



**Abbildung 2:** Quaddeln mit Reflexrötung  
(Urticaria Network e.V., 27.07.2006, [www.urtikaria.net](http://www.urtikaria.net))

Treten neben den charakteristischen Quaddeln zusätzlich so genannte Angioödeme auf, kommt es zu ausgeprägten Schwellungen tiefer gelegener Hautschichten. Sie treten vor allem in Form von Augen- oder Lippenschwellungen auf, da die Dermis im Gesicht dünn und das subkutane Gewebe locker angeordnet ist (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 147; Henz et al., 1996, S. 2). Hier führt es zu grotesken Gesichtsschwellungen die im Kehlkopfbereich Lebensgefahr bedeuten (Garrelfs, 2000, S. 2). Die Schwellung bildet sich üblicherweise nach 72 Stunden zurück (Lawlor, 1996, S. 241). Bei bis zu 50 % der Erkrankten treten Angioödeme zusätzlich zu den Quaddeln auf, wobei sie auch isoliert vorkommen können. Dies ist bei 11 % der Urtikariapatienten zu beobachten (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 147). Ein Angioödem wird wie folgt definiert (Leitlinien der DDG, 2002, S. 1):

- plötzliche, ausgeprägte Schwellung der unteren Dermis und Subkutis ohne wesentliches Erythem
- gelegentlich mehr Schmerz als Juckreiz
- häufiges Vorkommen im Gesicht, Lippen, Hände, Füße, Genitalbereich
- langsamere Abheilung als bei Quaddeln, Dauer: bis zu 72 Stunden



**Abbildung 3:** Angioödem  
(Ring et al., 2004, S. 128)

## 2.2 Klassifikation

### 2.2.1 Klinische Klassifikation

Das Spektrum der klinischen Erscheinungsformen der Urtikaria ist äußerst heterogen (Zuberbier, 2006, S. 341). Dies hängt eher mit der Vielfalt an auslösenden Faktoren als mit der unterschiedlichen Reaktionsweise der einzelnen Patienten zusammen (Henz et al., 1996, S. 2).

Eine exakte Klassifizierung der Urtikaria ist von hoher Bedeutung, da die Krankheitsursachen und damit die Therapie der einzelnen Unterformen sehr unterschiedlich ist (Leitlinien der DDG, 2002, S. 1). Eine klinische Einteilung ist nach zwei Kriterien möglich. Zum einen die Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf, zum anderen die Einteilung nach den zugrunde liegenden pathophysiologischen Gesichtspunkten (Ring, 2004, S. 128).

Nach der aktuellen Leitlinie der DDG wird die Urtikaria aufgrund ihrer Dauer, Frequenz und Ursache in 4 Hauptgruppen unterteilt, in akute, chronische, und physikalische Urtikaria, sowie in eine Gruppe sonstiger Formen, die nicht in dieses Schema passen. Darüber hinaus werden Erkrankungen, die aus historischen Gründen zur Urtikaria zählen, mit erfasst (Leitlinie der DDG, 2002, S. 2; Hartmann, 2004, S. 340). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine Klassifikation der Urtikaria aufgrund möglicher zugrunde liegender Faktoren für die klinische Routine nicht geeignet, da es häufig zu Überschneidungen kommt.

Für die klinische Praxis sollte daher die Klassifikation verwendet werden, die in Tabelle 1 dargestellt wird (Leitlinie der DDG, 2002, S. 4).

**Tabelle 1:** Klassifikation der Urtikaria aufgrund der Dauer, Frequenz und Ursachen (Leitlinie der DDG, 2002, S. 4)

<b>a) nach Erkrankungsverlauf</b>	<b>Dauer</b>	<b>Häufigkeit</b>
spontane Urtikaria		
akute Urtikaria	< 6 Wochen	meist tägliches, plötzliches Auftreten von Urticae
chronische Urtikaria	> 6 Wochen	spontanes Auftreten von Urticae

1. chronisch kontinuierliche Urtikaria	täglich
2. chronisch rezidivierende Urtikaria	symptomfreie Zeiträume von mehreren Tagen bis zu mehreren Wochen

### **b) nach physikalischen Auslösern/auslösende Faktoren**

#### physikalische Urtikaria

1. Urticaria factitia	mechanische Scherkräfte (Quaddeln treten nach ein bis fünf Minuten auf)
2. Verzögerte Druckurtikaria	Vertikaldruck (Quaddeln treten mit einer Latenz von drei bis acht Stunden auf)
3. Kälteurtikaria	kalte Luft/Wasser/Wind
4. Wärmeurtikaria	lokale Wärme
5. Lichturtikaria	UV- oder sichtbares Licht
6. Vibrationsurtikaria/-angioödem	vibrierende Kräfte, z. B. Presslufthammer

### **c) sonstige Formen der Urtikaria**

1. Cholinergische Urtikaria
2. Adrenergische Urtikaria
3. Nicht physikalische Kontakturtikaria (immunologisch oder nicht-immunologisch)
4. Aquagene Urtikaria

### **d) Erkrankungen, die aus historischen Gründen zur Urtikaria zählen**

1. Urtikariavaskulitis
2. Urtikaria pigmentosa (Mastozytose)
3. Familiäre Kälteurtikaria (Vaskulitis)
4. Hereditäres Angioödem/erworbenes Angioödem bei C1 INH-Mangel

Unterscheidungsmerkmal von akuter und chronischer Urtikaria ist vor allem die Symptombdauer. Die Grenze zwischen beiden Formen hat man aufgrund von klinischen Erfahrungen bei einer Dauer von sechs Wochen festgesetzt. Innerhalb dieser Zeit klingt die akute Form spontan ab. (Zuberbier, 2006, S. 341). Weniger als 1 % der Patienten mit akuter Urtikaria zeigen einen chronischen Verlauf (Henz et al., 1996, S. 3). Bei der chronischen Urtikaria kommt es in einem Zeitraum von über sechs Wochen zur spontanen Quaddelbildung (Leitlinie der DDG, 2002, S. 1). Hier differenziert man, je nach Frequenz der Schübe, zwischen einer kontinuierlich und einer rezidivierend verlaufenden Form (Zuberbier, 2006, S. 342). Im ersten Fall treten

die Quaddeln täglich auf, im letzteren in Abständen von mehreren Tagen bis zu mehreren Wochen. Diese Unterscheidung ist wichtig für die Suche nach dem Auslöser der Krankheit (Henz et al., 1996, S. 3).

Bei der akuten und chronischen Urtikaria kommt es zu spontaner Quaddelbildung ohne physikalische Einflüsse (Leitlinie der DDG, 2002, S. 1). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer beträgt laut Hartmann drei bis fünf Jahre (2004, S. 340). Bei den Betroffenen können häufig zwei oder mehrere Subtypen der Urtikaria vorhanden sein. So kann zum Beispiel neben der chronischen die physikalische Urtikaria auftreten. Zum Teil sind die Übergänge zwischen den verschiedenen Formen auch fließend, z. B. zwischen der verzögerten Druckurtikaria und der Urtikaria factitia. Gerade die chronische Form stellt sich oft als großes vor allem therapeutisches Problem heraus, da in den meisten Fällen die Ursache unklar bleibt (Hartmann, 2004, S. 341; Leitlinien der DDG, 2002, S. 2).

### **2.2.2 Klassifikation nach Pathomechanismen**

Entsprechend der zugrunde liegenden Pathomechanismen resultiert eine weitere Einteilung der Urtikaria, die für das therapeutische Vorgehen relevant ist. Die wesentlichen Pathomechanismen sind laut Henz und Zuberbier anscheinend so gut wie bei kaum einem anderen Krankheitsbild geklärt (2000, S. 302).

Die meisten urtikariellen Reaktionen werden durch eine Stimulation der Mastzellen ausgelöst, gefolgt von der Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer Mediatoren (Henz et al., 1996, S. 5). Die Zellen können sowohl über immunologische als auch über nicht-immunologische Mechanismen aktiviert werden (Zuberbier, 2006, S. 341). Bei fast jedem Urtikariatyp ist eine Degranulation der dermalen Mastzellen nachgewiesen (Czarnetzki, 1992, S. 134). Der Begriff „Degranulation“ wird gleichbedeutend mit dem Begriff „Freisetzung biochemischer Mediatoren“ gebraucht (Mygind, 1989, S. 26).

Von den Mediatoren der Zellen hat Histamin eine besondere Bedeutung für die Reaktionen vom Soforttyp (Heppert et al., 1998, S. 58). Die Rolle zahlreicher anderer, ebenfalls von Mastzellen abgesonderter Stoffe wie Lipidmediatoren, Enzymen und Zytokinen ist bei der Urtikaria noch weitgehend ungeklärt. (Henz, Zuberbier, 2000, S. 302). Dasselbe gilt für die Mechanismen, die letztlich zu einer Mediatorausschütt-

ung aus Mastzellen führt (Hartmann, 2004, S. 341). Die Mastzellen spielen die Schlüsselrolle bei der Urtikaria und werden daher in Kapitel 3 ausführlich behandelt.

### 2.3 Epidemiologie

Urtikaria ist eine häufige Hauterkrankung, an der nach vorsichtigen Schätzungen ca. 1,3 % der Bevölkerung in Deutschland leiden (Paul, Greilich, 1991, S. 366). 15-20 % können laut Hartmann mindestens einmal in ihrem Leben von einer Urtikaria betroffen sein (2004, S. 340). Die meisten dieser Episoden dauern nur wenige Tage oder Wochen an und sind unproblematisch (Maurer, Staubach, 2006b, S. 9).

Hinsichtlich der Häufigkeit liegen jedoch nur wenige exakte epidemiologische Studien vor und es gibt in der Literatur keine zuverlässigen Angaben (Ring, 2004, S. 128). Die Prävalenz der chronischen Urtikaria liegt wahrscheinlich deutlich unter 0,5 %. In der Literatur werden Zahlen zwischen 0,05-0,5 % angegeben. Die akute Urtikaria ist dagegen mit 12-15 % eine häufige Erkrankung. Eine Studie aus Virginia aus dem Jahr 1940 gibt sogar 23,5 % an (Pfrommer, Chantraine-Hess, 1996, S. 37).

Die vorhandenen Daten variieren sehr, je nach Altersgruppe, Patientengut, Region und assoziierter Erkrankungen. Im Kindesalter tritt die Urtikaria häufiger auf als im Erwachsenenalter (Henz et al., 1996, S. 8; Paul, Greilich, 1991, S. 366). Der Altersgipfel lag bei den untersuchten Patienten zwischen 25-50 Jahren (Haas et al., 1995, S. 111). In vergleichenden Studien stellten Paul und Greilich fest, dass mehr Frauen als Männer betroffen sind. Das weibliche Geschlecht überwog mit 61,1 % bei der physikalischen Urtikaria. Bei den nicht-physikalischen Formen übertraf der Anteil der Frauen mit 53,6 % nur geringfügig den der Männer (1991, S. 366). Das unterstreicht eine Studie aus Spanien über die Epidemiologie von chronischer Urtikaria. Sie geht von einer Häufigkeit von 0,6 % aus, mit einer signifikant höheren Prävalenz bei Frauen gegenüber Männern (Gaig et al., 2004, S. 214).

Ein Anstieg der Inzidenz ist laut Haas et al. in den letzten Jahren offenbar nicht festzustellen (1995, S. 111).

## 2.4 Klinik

### 2.4.1 Symptomatik/Hautmanifestation

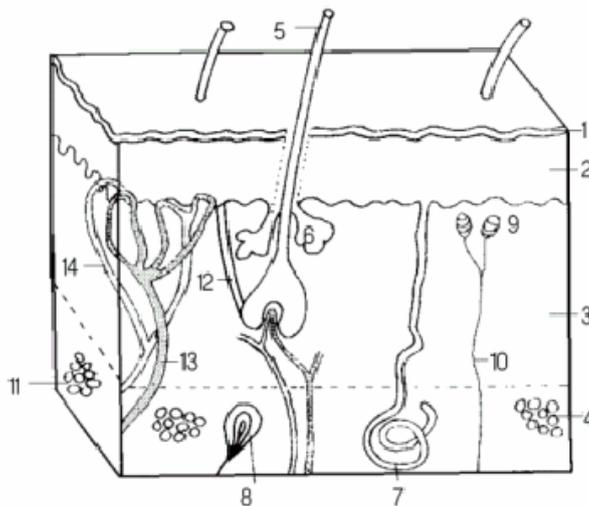
Im Vordergrund stehen bei der Urtikaria Hautreaktionen in Form von 1 cm großen Urticae, Erythemen und Juckreiz, zum Teil mit Angioödem. Die Symptome können aufgrund des Juckreizes oder der Schwellungen lediglich unangenehm, unter Umständen jedoch auch lebensbedrohlich sein (Garrelfs, 2000, S. 52). Denn in 15 % der Fälle treten laut Zuberbier auch systemische Reaktionen auf, wie Übelkeit, Luftnot und Dysphagie. Diese sind bei der chronischen Urtikaria seltener zu beobachten als bei der akuten Urtikaria (2006, S. 342f).

Einzelne Quaddeln entstehen mit einem zarten Erythem, das sich innerhalb kurzer Zeit in leicht erhabene Schwellungen verwandelt (Henz et al., 1996, S. 9). Sie bestehen hauptsächlich aus Flüssigkeit, die aus den Blutgefäßen in die Haut freigesetzt wird. Hierbei werden kleinste Blutgefäße der Haut abgedrückt, die dadurch weniger Blut transportieren können (Maurer, Staubach, 2006a, S. 16). Die Rötung wird durch das Reflexerythem am Rande der Läsion verstärkt, während das erhabene Zentrum einen gelblich-weißen Farbton annimmt, der durch das Spannen der Haut noch deutlicher wird.

Quaddeln variieren in ihrer Größe von winzigen, stecknadelkopfgroßen Herden bis zu ausgedehnten Ödemen, wie beim Angioödem. Sie entstehen innerhalb von Sekunden bis Minuten und verschwinden meist wieder innerhalb von 30 Minuten bis drei Stunden. An angrenzenden oder entfernten Stellen können dabei neue Herde entstehen. Dieses Wandern der Quaddeln kann man durch markieren des Rands sehr gut überprüfen. Häufig dehnen sich kleine Quaddeln zu größeren Herden aus und können ringförmige, girlandenartige oder landkartenförmige Konturen annehmen. Bei sehr intensiven Ödemen kann es, insbesondere bei Kindern unter zwei Jahren, auf den Quaddeln zur Blasenbildung kommen (Henz et al., 1996, S. 11).

Die betroffene Haut wird fast immer als heiß und nach dem Abklingen eines Schubes als trocken empfunden. Quaddeln und Ödeme heilen ab, ohne sichtbare Folgen an der Haut zu hinterlassen. Es entstehen keine Narben oder Krusten (Maurer, Staubach, 2006b, S. 15ff). Patienten mit einer Urtikaria sind durch Quaddeln und Angioödeme, vor allem im Gesichtsbereich, vorübergehend entstellt.

Daneben ist die Pruritis das größte Problem (Maurer, Staubach, 2006b, S. 8). Die Haut enthält sensorische Nervenfasern, die in der oberen papillären Schicht des Koriums enden (siehe Abbildung 4). Dies macht verständlich, dass die Urtikaria, die in dieser Region lokalisiert ist, Juckreiz verursacht. Beim Angioödem kommt es nicht zu diesem Phänomen, da es im unteren Korium und der Subkutis lokalisiert ist, wo keine Nervenfasern enden (Mygind et al., 1998, S. 156).

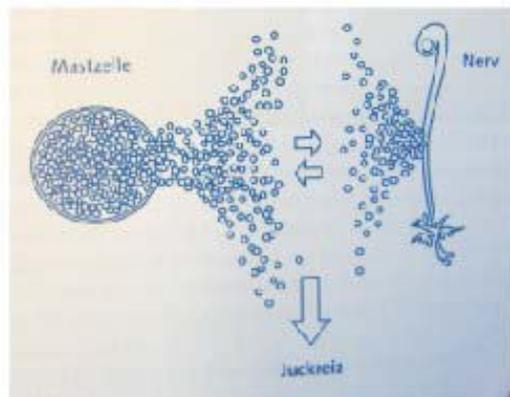


- |   |                                  |    |                                |
|---|----------------------------------|----|--------------------------------|
| 1 | Hornschicht der Oberhaut         | 8  | Druckempfindungskörperchen     |
| 2 | Keimschicht der Oberhaut         | 9  | Tastempfindungskörperchen      |
| 3 | <b>Lederhaut (Corium)</b>        | 10 | <b>Ableitende Nervenfasern</b> |
| 4 | <b>Unterhaut (Subcutis)</b>      | 11 | Fetteinlagerungen              |
| 5 | Haarschaft mit Spitze            | 12 | Haaraufrichtemuskel            |
| 6 | Talgdrüse                        | 13 | Arteriola                      |
| 7 | Schweißdrüse mit Ausführungsgang | 14 | Venula                         |

**Abbildung 4:** Querschnitt der Haut  
(Derm-Info-Ordner, 21.08.2006, [www.clunes.de](http://www.clunes.de))

Besonders belastend ist vor allem der nächtliche Juckreiz, der den Schlaf raubt, denn er ist sehr schwer zu ignorieren. Tritt er regelmäßig auf, so bedeutet es für viele Betroffene eine enorme Belastung und stellt eine Einschränkung der Lebensqualität dar (Maurer, Staubach, 2006b, S. 8). Die Entstehung einer Quaddel ist fast immer mit intensivem Juckreiz verbunden. Hautabschürfungen sind jedoch selten, da die Pruritis eher zum Reiben als zum Aufkratzen der Haut mit den Fingernägeln verleitet (Henz et al., 1996, S. 10f). Eine Ausnahme bildet hier die Urtikaria factitia. Hier kommt es gerade durch das Kratzen und Reiben der Haut zum Auftreten neuer Quaddeln und weiterem Juckreiz (Maurer, Staubach, 2006b, S. 8).

Die Qualität und Intensität der Pruritis variiert von Patient zu Patient. Mögliche Erklärungen sind eine verstärkte Wahrnehmung nach Wegfall zahlreicher Reize während des Tages oder eine verringerte Kontrolle durch das zentrale Nervensystem aufgrund Ermüdung und damit eine erhöhte Ansprechbarkeit der Mastzellen und des Zielgewebes auf die auslösenden Reize (Henz et al., 1996, S. 11).



**Abbildung 5:** Entstehung von Juckreiz (Maurer, Staubach, 2006a, S. 18)

### 2.4.2 Extracutane Symptome

Bei der Urtikaria sind neben den Hautreaktionen andere Organe ebenso oft beteiligt (Henz et al., 1996, S. 12). Viele Patienten klagen während eines Schubes ihrer Nesselsucht über Kopf- oder Gelenkschmerzen. Nicht selten treten Schmerzen zusammen mit einem Schub auf, ohne dass sich erklären lässt, wie es dazu kommt. Ein möglicher Grund kann in den hohen Histamin-Mengen liegen, die bei einer Urtikaria freigesetzt werden. Schmerzen können auch auf eine Entzündung hinweisen. Es ist bekannt, dass über einen längeren Zeitraum bestehende Entzündungen eine Urtikaria unterhalten können (Maurer, Staubach, 2006b, S. 16).

Einige Patienten leiden bereits vor Beginn eines Urtikariaschubes an Symptomen, die sich als Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz oder Fieber zeigen. Gleichzeitig mit der Haut sind häufig die Atemwege, der Gastrointestinaltrakt, das Nervensystem und das Gefäßsystem beteiligt. Es kann unter anderem zu Luftnot, Übelkeit, Verwirrtheit oder Blutdruckabfall kommen. Weitere möglicherweise betei-

ligte Organe sind die Nieren, die Leber und das Pankreas. Die nachstehende Tabelle zeigt einen Überblick über mögliche Begleitfaktoren der Urtikaria (Henz et al., 1996, S. 12f).

**Tabelle 2:** Mögliche systemische Beteiligung bei Urtikaria  
(Henz et al., 1996, S. 12)

<b>1. Prodromi</b>	Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Fieber
<b>2. Atemwege</b>	Luftnot, Heiserkeit, Asthma
<b>3. Gastrointestinaltrakt</b>	Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Magengeschwüre, Bauchkrämpfe, Durchfall
<b>4. Nervensystem</b>	Juckreiz, Angst, Kopfschmerzen, Epilepsie, Hemiparese, Hirnödem, Verwirrtheit, Koma, Hörsturz
<b>5. Gefäßsystem</b>	Blutdruckabfall, EKG-Veränderungen, Angina pectoris
<b>6. Sonstiges</b>	Arthritis, Fieber, Beteiligung von Nieren, Leber und Pankreas

## 2.5 Pathophysiologie

### 2.5.1 Mastzellen

Die menschlichen Mastzellen entwickeln sich aus den pluripotenten Knochenmarksstammzellen. Sie gelangen auf dem Blutweg an ihren jeweiligen Bestimmungsort im Gewebe und entwickeln sich dort unter dem Einfluss von Zytokinen zu reifen Mastzellen fort. In den 70er Jahren hat Paul Ehrlich die Mastzelle durch eine spezifische metachromatische Färbung erkennbar gemacht. Auch heute werden Mastzellen noch mit Farblösungen wie Toluidinblau dargestellt (Holgate et al., 1996, S. 55).

### 2.5.2 Arten von Mastzellen

Mastzellen lassen sich aufgrund ihrer Morphologie, ihrer speziellen Rezeptorbesetzung und ihres Enzym- und Mediatorengehaltes unterscheiden und von anderen Zellen abgrenzen (Grabbe, 1994, S. 55).

Außer der Haut sind laut Grabbe die Lungen, der Gastrointestinaltrakt sowie das Gehirn besonders reich an Mastzellen (1994, S. 55; Werfel et al., 1998, S. 57).

Grundsätzlich kann man zwei Arten differenzieren. Sie unterscheiden sich in ihrem jeweiligen Gehalt an Proteasen. Der Phänotyp MC<sub>T</sub> enthält nur Tryptase, der Phänotyp MC<sub>TC</sub> Tryptase und Chymase. Das Vorkommen der zwei Mastzellsubtypen ist abhängig von der Gewebeart.

So findet man MC<sub>T</sub>-Zellen hauptsächlich in der Lunge und der Mukosa des Gastrointestinaltraktes, MC<sub>TC</sub>-Zellen überwiegend in der Haut und der gastrointestinalen Submukosa (Holgate et al., 1996, S. 56f).

### **2.5.3 Bedeutung der Mastzellen**

Die Mastzellen sind ubiquitär im Bindegewebe vorkommende Zellen, die im Rahmen allergischer Entzündungen wichtige Effektorzellen darstellen (Grabbe et al., 1994, S. 55; Werfel et al., 1998, S. 57). Sie sind bevorzugt um Blutgefäße, Haarfollikel und Talgdrüsen zu finden. Im Gewebe sind Mastzellen relativ langlebig. Sie machen zwei bis acht Prozent der dermalen Zellen aus, d. h. pro Quadratmillimeter Haut befinden sich durchschnittlich 7.000 Mastzellen (Werfel et al., 1998, S. 57).

Nach Kapp, Klimek und Werfel ist die Zahl der Mastzellen bei der chronischen Urtikaria signifikant erhöht und steigt bei einer längeren Krankheitsdauer zusätzlich an (2002, S. 26). In histologischen und immunologischen Untersuchungen von Henz und Zuberbier konnten bei allen Urtikariaformen ebenfalls eine deutliche Vermehrung von Mastzellen in gesunder Haut und in Urtikariaherden beobachtet werden. Dies könnte möglicherweise zu einer Verstärkung der urtikariellen Entzündungsreaktion beitragen (2000, S. 303; Grabbe et al., 1994, S. 62). Für die erhöhte Anzahl an Mastzellen kommen ihrer Meinung nach chemotaktische Faktoren in Frage, wie z. B. die Spaltprodukte C3a und C5a des Komplementsystems sowie als Mastzellwachstumsfaktoren wirkender Stammzellularfaktor (SCF) und der Nervenwachstumsfaktor (NGF) (Henz, Zuberbier, 2000, S. 303).

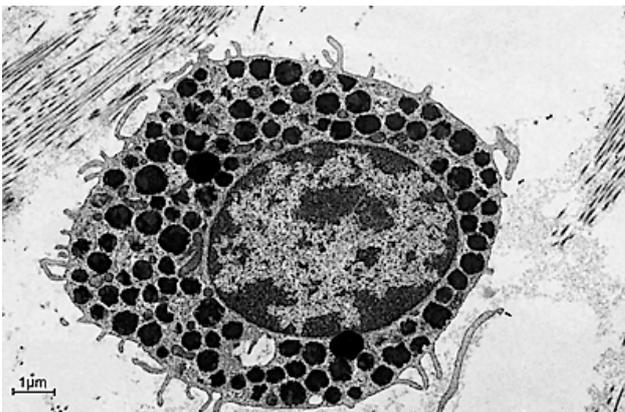
Die einzig bekannte positive Funktion von Mastzellen und des IgE ist die Abstoßung von Würmern. Dies geschieht durch die Antikörper auf den Mastzellen. Ein Wurmbefall provoziert laut Mygind bei allen Individuen die Bildung von IgE-Antikörper

(1989, S. 26). Diese Erkrankung kommt in unseren Breitengraden jedoch kaum vor (Jarisch et al., 2004, S. 111).

#### 2.5.4 Histologie

Das histologische Erscheinungsbild der Mastzellen zeigt einen rundlichen und oft exzentrisch gelegenen Kern sowie Zytoplasma, in dem reichlich Granula eingelagert ist (Holgate et al., 1996, S. 53ff; Zuberbier, 2006, S. 71).

Der Durchmesser reifer menschlicher Mastzellen beträgt 9-12  $\mu\text{m}$  (Zuberbier, 2006, S. 71). Die Granula ist von einer dünnen Membran umgeben die bei einer Zellaktivierung mit der Zellmembran verschmilzt. Der gesamte Inhalt der Granula wird dabei gleichzeitig freigesetzt und es kommt zu einer Ausschüttung von Mediatoren (Mygind et al., 1998, S. 31; Roitt et al., 1995, S. 30). Diese sind entweder in der Granula gespeichert oder erscheinen bei der Degranulierung, sind aber nicht an die Granula gebunden (Mygind et al., 1998, S. 31; Centner, van der Brempt, 1992, S. 75).



**Abbildung 6:** Mastzelle  
(Sobotta, Welsch, 2005, S. 117)

Im Wesentlichen werden effektorische Mediatoren wie Histamin, Heparin, Prostaglandine, Leukotriene sowie der Thrombozyten-aktivierende Faktor (PAF) freigesetzt (Centner, van der Brempt, 1992, S. 75). Sie werden von der Mastzelle synthetisiert, gespeichert und je nach Bedarf des Organismus freigesetzt (Kühnel, 2002, S. 108; Centner, 1992, S. 19). Die Freisetzung erfolgt oft schlagartig und

provoziert sofortige, allergische Reaktionen vom Typ I. Die Überempfindlichkeit vom Typ I zeigt sich daher unmittelbar nach Kontakt mit dem Allergen (Brostoff, Hall, 1995, S. 270). Die klassischen klinischen Manifestationen der Typ I-Reaktionen sind die Urtikaria und der anaphylaktische Schock (Czarnetzki, 1992, S. 118).

### **2.6 Mastzellenaktivierung und Degranulation**

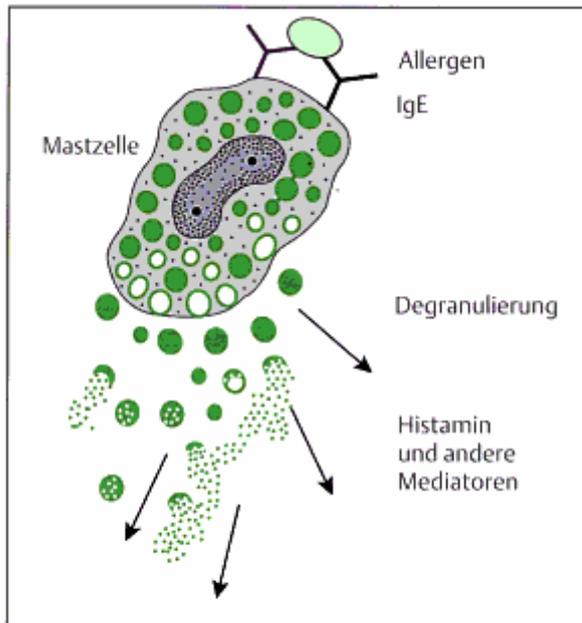
Mastzellen sind durch eine große Anzahl von Mechanismen stimulierbar. Unter den mastzellaktivierenden Faktoren ist besonders die durch das Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Stimulation gut untersucht. Sie ist für die Induktion Typ-I-allergischer Reaktionen entscheidend, die auch als anaphylaktische oder Sofortreaktion bezeichnet wird (Maurer, 2006, S. 72; Zuberbier, 2006, S. 341; Mygind, 1989, S. 20).

Auf den Mastzellen befinden sich Rezeptoren ( $Fc\epsilon RI$ ) mit einer hohen Affinität für IgE (Mygind, 1998, S. 29). Die extrem hohe Affinität des  $Fc\epsilon RI$  für monomeres IgE hat zur Folge, dass IgE lange, d. h. mit einer Halbwertszeit von bis zu 100 Stunden und mehr, an  $Fc\epsilon RI$  gebunden bleibt (Maurer, 2006, S. 72). Ohne diesen Mechanismus wäre das Immunglobulin sehr ineffektiv und unbedeutend aufgrund der niedrigen Plasmakonzentration und der kurzen Halbwertszeit (Mygind, 1998, S. 33). Die Kreuzvernetzung, d. h. die Vernetzung benachbarter IgE-Rezeptoren durch das Allergen („bridging“), ist die Voraussetzung für eine IgE-induzierte Degranulation der Mastzellen (Maurer, 2006, S. 72; Jäger, Wüthrich, 2002, S. 31). Erst dadurch kann das Allergen als solches wirksam sein (Roitt et al., 1995, S. 30).

Zu dieser Reaktion - und damit zur Initiation der allergischen Entzündung - kommt es, wenn die IgE-Antikörper relevante Allergene erkennen und binden (Maurer, 2006, S. 72). Dieser Prozess beginnt an der Zelloberfläche mit der Wechselwirkung zwischen Allergen und den Fragmenten der IgE-Moleküle. Dadurch werden Enzyme aktiviert. Diese ordnen die Zellmembran neu und die Membran wird offen für Kalzium. Extrazelluläres Kalzium, das für die Mediatorfreisetzung notwendig ist, strömt ein. Durch Ionenaustausch von Natrium wird dann unter anderem Histamin freigesetzt.

Die Reaktion der sezernierenden Zelle auf die Allergenherausforderung wird somit bestimmt von ihrem Gehalt an Mediatoren, der Anzahl an IgE-Molekülen auf der Zelloberfläche und dem intrazellulären Kalziumspiegel. Bei den Erkrankungen des

Menschen findet immer nur ein Teil der Mastzell-Degranulation statt, damit diese auf eine wiederholte Bedrohung durch Allergene reagieren kann (Mygind, 1989, S. 28f). Die folgende Abbildung veranschaulicht den Mechanismus der Degranulation.



Mediatorfreisetzung durch Mastzellen. Allergenspezifisches IgE bindet sich mit dem Fc-Teil an Fc<sub>ε</sub>-Rezeptoren von Mastzellen. Cross-linking zweier IgE-Moleküle und damit zweier Fc<sub>ε</sub>-Rezeptoren durch das Allergen führt zur Degranulierung.

**Abbildung 7:** Degranulation der Mastzelle

(Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, 06.10.2006, [www.hno.med.tu-muenchen.de](http://www.hno.med.tu-muenchen.de))

Die verschiedenen Formen der Urtikaria haben lediglich die gleiche pathogenetische Endstrecke. Bei der akuten Urtikaria sind immunologische Ursachen von Bedeutung, bei der chronischen Urtikaria sind dagegen vielfältige, pseudoallergische oder bisher unbekannte Mechanismen beteiligt (Garrelfs, 2000, S. 52). Nur bei der sehr selten vorkommenden allergischen chronischen Urtikaria spielt laut Maurer die IgE-vermittelte Degranulation der Mastzelle nachweislich eine Rolle (2004, S. 350).

In einer Untersuchung von Henz und Zuberbier lag nur bei 0,9 % der Patienten mit akuter Urtikaria eine eindeutige allergische Reaktion vom Typ I vor. Ihrer Meinung nach gilt die geringe Bedeutung Typ-I-allergischer Reaktionen auch für die chronische Urtikaria. Denn trotz ausgedehnter diagnostischer Tests konnte bei keinem der Fälle eine Typ I-Allergie als Ursache festgestellt werden (2000, S. 303).

Auch Mygind et al. bezeichnen die Typ-I-Reaktion als eine seltene Ursache der chronischen Urtikaria (1998, S. 173). Eine wichtigere pathogenetische Bedeutung bei der chronischen Urtikaria hat dagegen die so genannte pseudoallergische Reaktion, auch Intoleranzreaktion genannt.

Auslöser sind häufig Medikamente (z. B. Acetylsalicylsäure, Röntgenkontrastmittel) und Lebensmittelinhaltsstoffe. Als weitere Auslöser kommen direkt histaminfrei-setzende Substanzen in Frage. Das sind unter anderem Opiate, Peptide in Insektengiften und einige Medikamente (z. B. Muskelrelaxantien). Obwohl das Vorkommen pseudoallergischer Reaktionen schon seit langem bekannt ist, ist der Mechanismus trotz vielfältiger Bemühungen bis jetzt ungeklärt (Zuberbier, 2006, S. 341). Jeder dieser Reize muss jedoch als potenzieller Auslöser der Urtikaria berücksichtigt werden. Weitgehend unbekannt ist neben den Gründen und Ursachen für die Mastzellstimulation auch die daraus resultierende unterschiedliche klinische Darstellung der verschiedenen Urtikariatypen (Henz, Zuberbier, 2000, S. 302). So wird die chronische Urtikaria laut Maurer et al. in Autoreaktive Urtikaria, Infekt- und Intoleranzurtikaria, Urtikaria anderer Ursache und idiopathische Urtikaria unterteilt (2004, S. 352). Die Ursachen sind vielfältig und die Mastzellaktivierenden Mechanismen bei den meisten Formen unbekannt. Bei der chronischen Urtikaria sind sie meistens nicht auf einen Stimulus zurückzuführen, sondern häufig eine Kombination mehrerer immunologischer und nicht-immunologischer Faktoren (Sussmann zitiert nach Pupeter, 2000, S. 19).

Lässt sich selbst nach intensiver Suche keine Ursache finden, führt das zur Diagnose der chronischen idiopathischen Urtikaria. Dabei ermöglicht erst das Wissen über den Auslöser eine ursachengerichtete Therapie oder Prophylaxe, die über die symptomatische Behandlung hinausgeht (Garrelfs, 2000, S. 52).

### **2.6.1 Immunologische Aktivierungsmechanismen**

Meist werden die symptomauslösenden Mediatoren nach Kontakt mit einem oder mehreren Reizen von der Mastzelle ausgeschüttet (Czarnetzki, 1994, S. 2). Die immunologischen, meistens IgE-vermittelten Reize lösen, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, eine Mediatorenfreisetzung aus den Mastzellen durch die Vernetzung von IgE mit dem Fc $\epsilon$ RI-Rezeptor der Mastzellen aus (Czarnetzki, 1992, S. 134;

Maurer, 2006, S. 72). Auch andere Verbindungen zeigen sich als sehr aktiv in der Mastzell-Degranulation. Die wichtigsten sind in vivo die Spaltprodukte der Komplementaktivierung C3a und C5a. Ein weiterer Auslöser sind die Lectine (spezifische Proteine oder Glycoproteine, die mit bestimmten Kohlenhydraten reagieren), die durch Bindung an Kohlenstoffreste IgE kreuzweise vernetzen und eine Degranulation hervorrufen. Laut Brostoff und Hall lässt sich so möglicherweise die Urtikaria nach dem Genuss von Erdbeeren erklären, da diese große Mengen an Lectin enthalten (1995, S. 279).

Immer mehr diskutiert wird die Auslösung einer Urtikaria durch Autoantikörper unterschiedlicher Art. So scheinen Immunkomplexe mit IgE, z. B. Anti-IgE und Anti-IgE-Rezeptorantikörper bei der chronischen Urtikaria eine pathogenetische Rolle zu spielen (Hide et al. zitiert nach Henz et al., 1996, S. 7). Auch Maurer et al. besagen: „Die Schlüsselrolle der Mastzelle als Effektorzelle IgE-vermittelter Typ-I-allergischer Reaktionen lässt mitunter vergessen, dass diese Zelle auch durch andere Mechanismen aktiviert werden kann. Aktivierte Komplementfaktoren, Neuropeptide und Autoantikörper gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor oder IgE selbst sind ähnlich potente Mastzellen-Sekretagoga wie spezifisches IgE plus Allergen (oder stärker)“ (2003, S. 138).

Laut Urticaria Network e.V. lassen sich bei bis zu 30 % der Patienten mit chronischer Urtikaria Antikörper gegen körpereigene Substanzen nachweisen. Man spricht daher auch von Autoantikörpern und einer Autoimmun-Urtikaria (27.07.2006, [www.urtikaria.net](http://www.urtikaria.net)). Auch Maurer et al. stellen die chronische Urtikaria bei einem Teil der Patienten als Autoimmunerkrankung dar. In den letzten Jahren konnten verschiedene unabhängige Arbeitsgruppen dies bestätigen und ergänzen (2004, S. 351f).

### **2.6.2 Nicht-immunologische Aktivierungsmechanismen**

Neben dem „klassischen“ Weg einer Mastzell-Degranulation sind zahlreiche weitere Aktivierungsmechanismen bekannt. Zu den stärksten körpereigenen Auslösern zählen aktivierte Komplementfaktoren, Neuropeptide und Endothelin-1.

Darüber hinaus werden Mastzellen durch eine Vielzahl exogener Einflüsse, z. B. Bakterienbestandteile, Insektengifte, Medikamente oder mechanische Reize aktiviert (Maurer et al., 2004, S. 351; Henz et al., 1996, S. 7).

Durch eine direkte Vernetzung der Rezeptoren kann so eine Degranulation zustande kommen (Brostoff, Hall, 1995, S. 279). Die Liste der geläufigsten Substanzen, die eine direkte, nicht-immunologische Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen bewirken ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Sie werden unter dem Sammelbegriff der Histaminliberatoren zusammengefasst (Henz et al., 1996, S. 7).

**Tabelle 3:** Histaminliberatoren  
(Henz et al., 1996, S. 7)

<b>Therapeutika</b>	<b>Basische Peptide</b>	<b>Verschiedene Substanzen</b>
Morphin	Bradykinin	Endotoxin
Kodein	Polistes-Kinin	Neurotensin
Curare	Mellitin	Substanz 48/80
Polymyxin B	Substanz P	Azetylcholin
Dextran		Protein A
Mannitol		Formylpeptide
Chlorpromazin		Zytokine
Protamin		Concanavalin A
<b>Enzyme</b>	<b>Hormone</b>	<b>Zytotoxische Reize</b>
Phospholipase A <sub>2</sub>	ACTH	Komplement
Chymotrypsin	Parathormon	Polykationen
Peroxidase + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Somatostatin	Lyssolezithin
Xanthinoxidase		Phospholipide
		Detergenzien

Bisher ist unklar, ob und bei welchen Ursachen der chronischen Urtikaria diese Faktoren eine relevante Rolle spielen (Maurer et al., 2004, S. 351). Ebenfalls ungewiss ist, weshalb nicht alle Menschen auf die Histaminliberatoren reagieren und weshalb es bei den Betroffenen überhaupt zur Sensibilisierung bzw. zur Intoleranz gegenüber chemischen Substanzen oder physikalischen Reizen kommt.

Verständlich scheint es nur bei Patienten mit Mastozytose durch die vermehrte Anzahl der im Körper vorhandenen Mastzellen. Auch über so einfache klinische Beobachtungen wie das Wechseln der Quaddeln von einem Hautareal zum anderen

oder die Beteiligung innerer Organe wie der Bronchien oder des Gastrointestinaltraktes ist bisher noch wenig bekannt. Dasselbe gilt für die so genannten Intoleranzreaktionen auf Medikamente sowie Nahrungsmittelzusatzstoffe. Sie bewirken ebenfalls eine Urtikaria auf nicht-immunologischen, komplementunabhängigen Wegen (Henz et al., 1996, S. 7f).

Laut Maurer et al. steht jedoch fest, dass die Symptome der meisten Urtikariaerkrankungen auf einer IgE-unabhängigen Degranulation von Mastzellen beruhen (2003, S. 138). Stress und psychische Belastung können diesen Effekt noch verstärken (Jarisch et al., 2004, S. 115). Mastzellen und Nervenfasern stehen in enger räumlicher Beziehung zueinander. Neuropeptide wie Substanz P sind wahrscheinlich an der Mastzellaktivierung und der Freisetzung von Mediatoren beteiligt. Interaktionen zwischen Neuronen und Mastzellen scheinen bei der chronisch-idiopathischen Urtikaria eine wichtige Rolle zu spielen. Sie könnte eine Erklärung für die Verschlimmerung der Beschwerden durch psychischen Stress sein.

Es ist jedoch fraglich, ob solche Faktoren die primäre Ursache einer Urtikaria sein können. Sicherlich beeinflussen sie den Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung und sollten daher mit berücksichtigt werden (Braun-Falko et al., 2005, S. 323ff).

### **2.7 Mastzellmediatoren**

Durch verschiedene Stimulationsmechanismen können Mastzellen in unterschiedlicher Weise degranulieren (Heppt et al., 1998, S. 57f).

Neben dem IgE-Rezeptor erklärt die Vielfalt der Mastzellmediatoren die hohe Wirksamkeit der Zellen als Vermittler von Soforttypreaktionen und als Effektoren einer großen Anzahl von Entzündungsreaktionen (Grabbe et al., 1994, S. 61). Dies bestätigen auch Henz und Zuberbier. Als Gründe für die Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Quaddeln nennen sie zusätzlich Stärke und Art der Mastzellstimulation (2000, S. 302).

Es werden 3 Arten von Mediatoren unterschieden:

- präformierte, lösliche Mediatoren in der Mastzellgranula (u. a. Histamin, Heparin)
- von Lipiden abgeleitete Mediatoren des Arachidonsäuremetabolismus wie Prostaglandin und Leukotrien – diese werden erst nach einer Aktivierung der Mastzelle synthetisiert
- Zytokine vor allem mit immunoregulatorischen Wirkungen (z. B. Interleukine, Interferon  $\gamma$ , GM-CSF)

(Schwartz zitiert nach Pupeter, 2000, S. 13f)

Besonders der Mediator Histamin spielt hierbei offenbar eine entscheidende Rolle. Charakteristisch ist im Wesentlichen eine Ödembildung mit weißlicher Verfärbung der Haut, ausgelöst durch einen direkten Histamineffekt auf die Gefäße (Zuberbier, 2006, S. 341; Mygind et al., 1998, S. 30). Dabei kommt es zur Aktivierung sensorischer Hautnerven, die für den assoziierten Juckreiz und das Reflexerythem der Quaddel verantwortlich ist (Maurer et al., 2004, S. 350).

Laut Zuberbier wird der Juckreiz durch eine Stimulation und entsprechende Erweiterung der Blutgefäße in benachbarte Nervenversorgungsgebiete erklärt (2006, S. 341). Die wichtigsten Wirkungen von Histamin sind Vasodilatation, Vasopermeabilisation sowie Kontraktion der glatten Muskulatur (sog. Lewis'sche-Trias). Seine Wirkung ist begrenzt, da es innerhalb von Sekunden von Enzymen abgebaut wird (Heppt et al., 1998, S. 58). Da Histamin physiologischerweise nur einen sehr geringen Konzentrationsbereich im Körper besitzt, stellen sich bei Überschreiten dieser Schwelle schnell Symptome ein. Diese äußern sich in Kopfschmerz, Flush oder Hypotonie (Jarisch et al., 2004, S. 114). Die normale Histamin-Serumkonzentration beträgt 0,05-0,2 ng/ml. Es findet eine geringe kontinuierliche Histaminfreisetzung in den Blutkreislauf statt. Ab einem Spiegel von 1 ng/ml treten die beschriebenen Symptome auf (Holgate et al., 1996, S. 58).

Die Histaminintoleranz steht deshalb im Vordergrund, da die Mastzellen als Hauptmediator viel Histamin enthalten. Der Histamineffekt ist belegt durch das sofortige Ansprechen der Quaddeln auf Antihistaminika (Henz, Zuberbier, 2000, S. 302). Außerdem entspricht die urtikarielle Hautreaktion derjenigen Haut-

erscheinung, die durch intrakutane Histamininjektion provozierbar ist (Ring, 2004, S. 128). Die Histaminbestimmung im Blut gilt als guter Marker bei systemischer Anaphylaxie. Sie erlaubt wegen der raschen Inaktivierung allerdings keine zuverlässige Aussage über das Ausmaß einer lokalen allergischen Reaktion, z. B. nach Provokation (Holgate et al., 1996, S. 58).

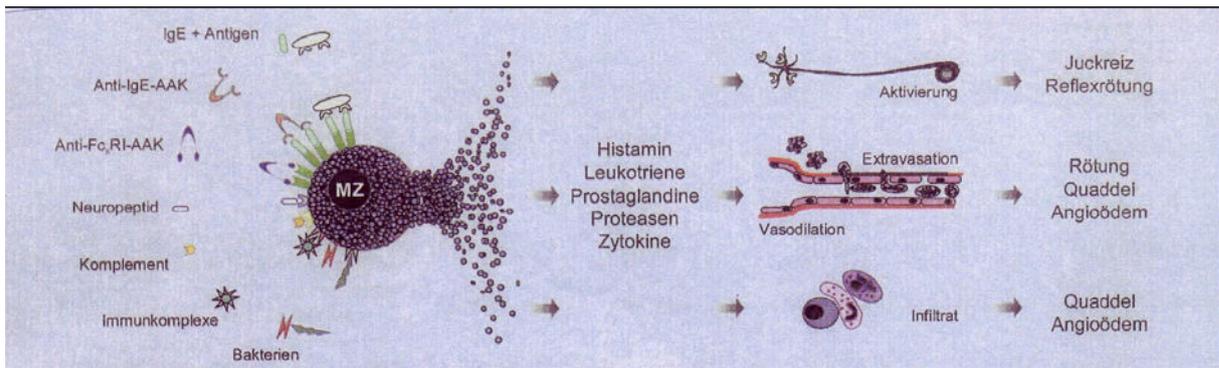
Patienten mit chronischer Urtikaria setzen sowohl spontan als auch nach Stimulation mit degranulierenden Wirkstoffen (Compound 48/80 oder Codein) mehr Histamin frei als Kontrollpersonen. In der Literatur gibt es diesbezüglich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Sie zeigen, dass die Histaminfreisetzung bei Patienten mit chronischer Urtikaria, insbesondere wenn sie aus basophilen Granulozyten untersucht wurde, gegenüber Gesunden deutlich verringert ist. Dies könnte auf eine Erschöpfung der Histaminspeicher im Rahmen der chronischen Erkrankung zurückzuführen sein - oder auf eine Art Desensibilisierung infolge sich wiederholender Antigen-Exposition (Holgate et al., 1996, S. 230).

Die Histaminkonzentrationen sind in den Quaddeln, aber auch in der unauffällig wirkenden Haut von Patienten mit chronischer Urtikaria erhöht. Die Reaktionsbereitschaft der Haut gegenüber Histamin als Stimulus ist bei Urtikariapatienten ebenfalls etwas gesteigert. Bei einer experimentell induzierten Urtikaria ist ein signifikanter Anstieg des Histaminspiegels im Blut messbar. Das untermauert ebenfalls die zentrale Mediatorrolle des Histamins bei der Entstehung urtikarieller Hautreaktionen (Holgate et al., 1996, S. 232).

In den letzten Jahren sind deutliche Unterschiede im Ablauf der Sekretion verschiedener Mediatoren entdeckt worden. Präformierte Mediatoren wie Histamin, Heparin, Tryptase und Chymase liegen in der Mastzelle gespeichert vor. Sie werden innerhalb von Minuten in das Gewebe freigesetzt (Henz, Zuberbier, 2000, S. 302). Laut Czarnetzki verstärken und verlängern Lipidmediatoren, wie Plättchenaggregierender Faktor (PAF), Leukotriene ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ) und Prostaglandine die Gefäßreaktion, die durch Histamin ausgelöst wird (1992, S. 136).

Die meisten Zytokine (Interleukine IL 1, 3, 5, 6, 8, 10, 13; Tumornekrosefaktor TNF $\beta$  und GM-CSF) werden dagegen erst nach De-novo-Proteinsynthese von der Zelle abgesondert. Das beansprucht in der Regel einige Stunden (Henz, Zuberbier, 2000, S. 302). Die Synthese und Freisetzung der oben genannten Zytokine erfolgt nach

Aktivierung der immunregulatorischen Zelle über den FcεRI-Rezeptor (Holgate et al., 1996, S. 61ff). Mediatoren, wie die Enzyme und Glykosaminglykane (Heparin), modulieren und terminieren ebenfalls die Quaddelreaktion (Czarnetzki et al., 1992, S. 136). Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Wirkungsweise der Mastzellmediatoren.



**Abbildung 8:** Mastzell-Aktivierung (Maurer, 2004, S. 351)

Im Gewebe besitzt jeder Mediator mehrere Funktionen. Die Rolle jedes einzelnen Mediators bei der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen, wie z. B. der Urtikaria, ist bislang noch unklar (Mygind et al., 1998, S. 34). Sicher ist, dass alle genannten Substanzen über den Einstrom von Kalziumionen in die Mastzellen wirken, den entscheidenden Vorgang für die Degranulation (Roitt et al., 1995, S. 280). Tabelle 4 fasst die wichtigsten Mediatoren der Mastzellen zusammen.

**Tabelle 4:** Mediatoren der Mastzelle (Czarnetzki et al., 1992, S. 136)

Präformierte Mediatoren	De-novo generierte Lipidmediatoren	Zytokine
Histamin	LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> (slow-reacting substance),	IL-1, 3, 4, 5, 6, 8
Heparin	LTB <sub>4</sub> , mono-HETEs	Interferon $\gamma$
Enzyme	PAF	GM-CSF
Neutrophilen-chemotaktische Faktoren (NCF)	Prostaglandine (bes. PGD <sub>2</sub> )	Tumornekrosefaktor (TNF)

### 3 URSACHEN DER CHRONISCHEN URTIKARIA

Während über die Rolle der Mastzellmediatoren und ihre Modulation bei der Urtikaria noch Unkenntnis herrscht, gibt es bezüglich der Auslösemechanismen schon seit mehreren Jahrzehnten eine Reihe von Untersuchungen (Henz et al., 1996, S. 6). Laut der Leitlinien der DDG sind viele Fortschritte in der Identifikation von unterschiedlichen Auslösern erreicht worden (2002, S. 4).



**Abbildung 9:** „Brodeltopf“ der Urtikaria  
(Pupeter, 2000, S. 78 modifiziert nach Ring, 2004, S. 136)

Henz et al. geben zusätzlich hormonelle Störungen, neurologische und psychische Faktoren sowie stechende Insekten und Pflanzen als Ursachen an (1996, 32ff). Dass die Urtikaria durch viele verschiedene Ursachen ausgelöst werden kann, liegt daran, dass die Mastzellen durch eine große Anzahl von Faktoren aktiviert werden können. Laut Ring werden 5-10 % der chronischen Urtikaria immunologisch ausgelöst. 15-20 % haben eine pseudoallergische Ursache und weitere 15-20 % sind durch physikalische Reize verursacht. Der Rest von ca. 50 % bleibt ungeklärt (2004, S. 129).

Die Liste möglicher Ursachen in Tabelle 5 gibt eine grundsätzliche Hilfestellung für das diagnostische Vorgehen (Leitlinien der DDG, 2002, S. 4):

**Tabelle 5:** Mögliche Ursachen der Urtikaria  
(Leitlinien der DDG, 2002, S. 4)

Ursache	Beispiele
<p>a. <u>Immunologisch</u></p> <p>1. Humorale Reaktion (meist IgE)</p> <p>2. Unbekannte Antigene</p> <p>3. Autoimmun</p>	<p>Medikamentenallergie</p> <p>Nahrungsmittelallergie</p> <p>Einige physikalische Urtikariaformen (Kälte-, Lichturtikaria)</p> <p>Chronische idiopathische Urtikaria mit IgE-Rezeptor-Autoantikörper</p>
<p>b. <u>Mikrobiell</u></p> <p>1. Viruserkrankung</p> <p>2. Bakterienerkrankung</p> <p>3. Pilzinfektion</p> <p>4. Parasiten</p>	<p>Hepatitis A oder B</p> <p>Cytomegalie Virus</p> <p>Helicobacter pylori</p> <p>Streptokokken</p> <p>Candida albicans</p> <p>Giardia lamblia</p> <p>Trichinella, u. a.</p>
<p>c. <u>Pseudoallergisch</u></p> <p>1. Komplement-vermittelt</p> <p>2. Unbekannt</p>	<p>Hereditäres Angioödem</p> <p>Wärmeurtikaria (50 %)</p> <p>Nicht-steroidale Analgetika, Lokalanästhesie</p> <p>Nahrungsmittel und Nahrungsmittel- inhaltsstoffe</p>
<p>d. <u>Andere</u></p> <p>1. Pharmakologisch</p> <p>2. Internistische Systemerkrankungen</p>	<p>Kodein</p> <p>Neoplasmen, Sarkoidose</p>

Im Folgenden werden die möglichen Ursachen und Auslöser der chronischen Urtikaria dargestellt, wobei der Schwerpunkt auf den ernährungsbedingten Ursachen liegt.

### 3.1 Immunologische Ursachen

Nur ein geringer Teil der chronischen Urtikaria beruht auf spezifischen pathologischen Überreaktionen des Immunsystems, d. h. auf Allergien. Eine Ausnahme bildet hier die Urtikaria im Säuglings- und Kleinkindalter (Henz et al., 1996, S. 19; Mygind et al. 1998, S. 173). Eine Allergie ist eine Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf körperfremde Stoffe. Die meisten Reaktionen werden typischerweise durch Antikörper vom IgE-Typ vermittelt (Typ-I-Reaktionen) (Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI), 28.09.2006, [www.eaaci.net](http://www.eaaci.net)).

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird die Typ-I-Reaktion häufig mit dem Begriff Allergie gleichgesetzt (Kreft et al., 1995, S. 36). Der Begriff Allergie umfasst laut dem aktuellen Positionspapier der EAACI nur solche klinischen Reaktionen, die durch einen klar definierten immunologischen Mechanismus ausgelöst sind (Johansson, 2001, S. 817).

Bei der Überempfindlichkeit vom Soforttyp, führt die Sensibilisierung gegen harmlose Allergene zur Bildung von IgE. Das Ergebnis ist eine Entzündungsreaktion, die unmittelbar in Minuten, häufig spätestens nach einer Stunde eintritt (Kreft et al., 1995, S. 36; Henz et al., 1996, S. 20). Bei wiederholtem Kontakt mit den Auslösern wird die allergische Reaktion verstärkt. Durch eine Allergenkarenz wird sie dagegen mit der Zeit schwächer oder bleibt vollständig aus.

Laut Henz et al. verliert sich die Urtikaria bei den meisten Betroffenen innerhalb von fünf Jahren (1996, S. 20). Auch die Bildung von Immunkomplexen mit IgE und anderen Immunglobulinen mit nachfolgender Komplementaktivierung kann bei der Urtikaria beteiligt sein (Czarnetzki zitiert nach Henz et al., 1996, S. 19).

Zudem wird immer mehr die Auslösung durch Autoantikörper diskutiert. Besonders interessant sind hier solche gegen die  $\alpha$ -Kette des hochaffinen IgE-Rezeptors (Hide et al. zitiert nach Henz et al., 1996, S. 19).

Allergische Urtikaria wird nicht nur durch unterschiedliche Stoffe, sondern auch über verschiedene Zufuhrwege ausgelöst. Diese sind in Tabelle 6 abgebildet:

**Tabelle 6:** Auslösungswege und Ursachen allergischer urtikarieller Reaktionen (Henz et al., 1996, S. 20)

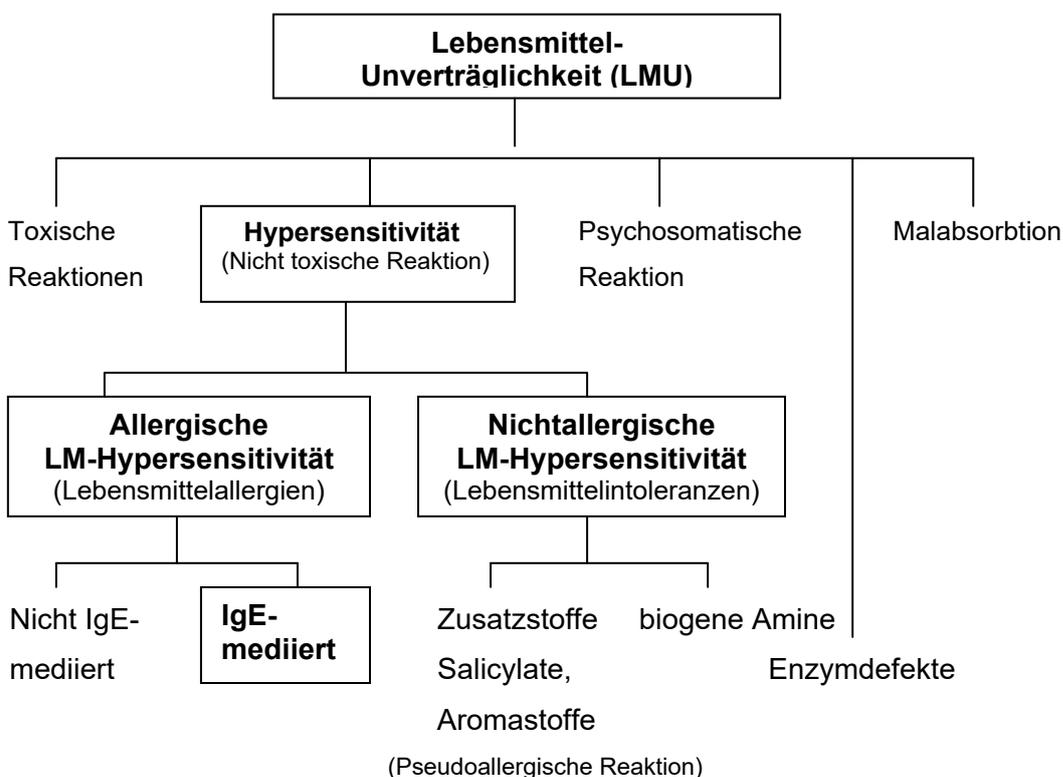
Zufuhrweg	Auslöser
Oral	Arzneimittel Nahrungsmittel
Parenteral	Arzneimittel Impfstoffe Insektengifte
Inhalativ	Pollen Allergenhaltige Stäube Duftstoffe
Vaginal (Rectal)	Arzneimittel Seminalplasma
Intern	Bakterielle Toxine Bakterielle und virale Proteine Implantate Hormone Autoantikörper Modifizierte körpereigene Proteine
Transkutan	Arzneimittel Duftstoffe

Arzneimittel sind bei Erwachsenen die häufigsten Auslöser. Überwiegend sind es Antibiotika, wobei Penicillin die größte Bedeutung hat. Allergische Reaktionen auf Arzneimittel, die eine Urtikaria hervorrufen, werden zu ca. 25 % durch Typ-I-Reaktionen ausgelöst. Urtikaria, die auf inhalativem oder vaginalem Weg oder durch im Körper selbst gebildete Antigene ausgelöst wird, ist relativ selten (Henz et al., 1996, S. 20ff). In einer Studie von Zuberbier et al. konnte bei 64 Patienten mit chronischer Urtikaria trotz umfangreicher diagnostischer Tests in keinem Fall eine allergische Typ-I-Reaktion nachgewiesen werden (1995, S. 485f).

### 3.1.1 Allergien auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelinhaltstoffe

Nahrungsmittel als Auslöser allergischer Reaktionen gewinnen zunehmend an Bedeutung (Hezgen, 2004, S. 2). Die EAACI versteht unter dem Begriff Nahrungsmittelallergie eine durch immunologische Mechanismen hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktion nach Nahrungsaufnahme.

In der aktuellen Fachliteratur werden Nahrungsmittelallergien als „Allergische Hypersensitivität“ bezeichnet. Die Abgrenzung zu dem Begriff „Lebensmittel-Unverträglichkeit“ bzw. „Nicht-allergische Hypersensitivität“ ist eine wichtige Voraussetzung für die Diagnose und Therapie, da für die individuellen Symptome nach dem Verzehr von Lebensmitteln unterschiedliche Reaktionen verantwortlich sind. Sowohl von Laien als auch von Ärzten und Ernährungsfachkräften wurden diese Begriffe häufig undifferenziert angewandt, daher wurden sie im Jahr 2001 nach EAACI spezifiziert. Statt dem Begriff der „nicht-toxischen Reaktionen“ wird nun der Oberbegriff „Hypersensitivität“ empfohlen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 19ff). Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Einteilung der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Lebensmittel nach der EAACI.



**Abbildung 10:** Unverträglichkeitsreaktion auf Nahrungsmittel (Johansson, 2001 zitiert nach DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 19)

Zur Häufigkeit allergischer Lebensmittelhypersensitivitäten liegen nur wenige Daten vor, insbesondere für Deutschland gibt es keine exakten Zahlen. Nach europäischen Einschätzungen sind zwischen 1,4 und 2,4 % der Erwachsenen betroffen.

Bei Kindern sind es etwa 0,3-7,7 % (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 19f). Mit 40-60 % manifestiert sich eine Nahrungsmittelallergie besonders häufig am Hautorgan. Nahrungsmittel sind hierbei in 20-50 % der Fälle ursächlich für eine akute Urtikaria verantwortlich (Wüthrich, 2002, S. 52; Ring 2004, S. 148).

Bei der chronischen Urtikaria sind Nahrungsmittel nur selten Ursache allergischer Reaktionen. Nach einer Untersuchung von Wüthrich und Häcki-Herrmann wurde nur bei 5 von 316 (1,6 %) Patienten mit chronischer Urtikaria kausal eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert (zitiert nach Wüthrich, 2002, S. 52). Reaktionen auf Lebensmittel werden durch Allergene hervorgerufen, die aus Hitze, säure- und proteasenstabilen Glykoproteinen bestehen. Sie sind 18-36 Kilodalton (Kd) groß und wasserlöslich.

Einige Lebensmittelallergene können durch die Zubereitung, z. B. Kochen, ihre Allergenität verlieren. Dazu gehören solche, die in vielen Obst und Gemüsesorten wie Äpfeln und Kartoffeln enthalten sind. Lebensmittel wie Fisch, Eier und Milch lassen sich dagegen nicht durch Kochen, Einfrieren oder Sterilisieren beeinflussen. Sie behalten ihre volle Allergenität (Henz et al., 1996, S. 24; Ring, 2004, S. 148f; Zuberbier, Czarnetzki, 1992, S. 807).

In Mitteleuropa gehören Kuhmilch, Hühnerei, Nüsse, Gewürze, Gemüse, Getreide, Fisch, Fleisch sowie Früchte zu den häufigsten Nahrungsmittelallergenen. Regionale und ethnisch-kulturelle Aspekte spielen ebenso eine Rolle wie das Lebensalter und andere Grunderkrankungen (Ring, 2004, S. 148f). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist Kuhmilch das häufigste Allergen. Es ist in der Regel das erste Fremdeiweiß, dem die Säuglinge ausgesetzt werden. Bei Erwachsenen überwiegen dagegen die pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien (Wüthrich, 2002, S. 5f).

Je nach Essgewohnheit kann man unterschiedliche Allergien gegenüber Lebensmittel beobachten. So kommt es laut Henz et al. in Mitteleuropa besonders häufig zu Gewürzallergien, in Japan und Skandinavien zu Fischallergien und in den USA zu Erdnussallergien. Zusätzlich können Nahrungsmittel Stoffe enthalten, die auf nicht-immunologischem Weg zur Histaminfreisetzung führen. Sie lösen als vaso-

aktive Amine oder andere direkt pharmakologisch wirksame Substanzen urtikarielle Symptome aus. Außerdem können diese Stoffe die Permeabilität des Darms für Allergene erhöhen und somit allergische Reaktionen fördern. Die nachfolgende Tabelle zeigt Beispiele von Nahrungsmitteln, die durch vasoaktive Amine, IgE-vermittelte, oder andere Mechanismen urtikarielle Reaktionen auslösen können. Dabei können einzelne Nahrungsmittel über mehrere Mechanismen eine Urtikaria verursachen (Henz et al., 1996, S. 24f).

**Tabelle 7:** Beispiele für urtikaria-auslösende Nahrungsmittel (Henz et al., 1996, S. 25)

IgE-vermittelt	Vasoaktive Amine	Andere Mechanismen
Fisch	Käse	Pflaumen
Krustentiere	Bier	Bohnen (bes. Soja)
Milch	Wein	Koffein
Nüsse	Wurst	Zwiebeln
Bohnen	Fisch	Melonen
Kartoffeln	Konserven	Zitrusfrüchte
Sellerie	Tomaten	Erdbeeren
Petersilie	Ananas	Pilze
Getreide	Avocado	Alipathische Aldehyde
Reis	Fleisch	Azofarbstoffe
Bananen	Sauerkraut	Benzoessäurederivate
Apfelsinen	Bananen	Salicylate
Äpfel		Menthol
Pollen		Alkohol
Schokolade		Hefe
Gemüse		Glutamat
		Sulfite

### 3.1.2 Autoimmunologische Prozesse

Wie in Kapitel 2 bereits angeführt, lassen sich bei bis zu 30 % aller Patienten mit chronischer Urtikaria Antikörper gegen körpereigene Substanzen nachweisen (Urticaria Network e.V., 27.07.2006, [www.urtikaria.net](http://www.urtikaria.net)). Auch laut Ring ist in den

letzten Jahren eine autoimmune Genese ins Zentrum des Interesses gerückt, da bei Betroffenen Autoantikörper gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor gefunden wurden. Dagegen ist die Zahl der Betroffenen bei Ring mit 50 % deutlich höher (2004, S. 129).

Ein einfacher Test für das Vorhandensein einer Autoimmun-Urtikaria ist das Spritzen des eigenen Blutes bzw. des Serums in die Haut des Unterarms. Dies führt bei betroffenen Patienten zu einer deutlichen Quaddelbildung. Dieser Test wird als autologer Serumtest (ASST = autologous serum skin test) bezeichnet. So gelang der Nachweis, dass bei einem Teil der ASST-positiven Patienten Autoantikörper gegen den FcεRI-Rezeptor und/oder IgE vorliegen.

Bei gesunden Probanden können sie ebenfalls Mastzellen degranulieren und nach Injektion urtikarielle Hautreaktionen hervorrufen. Somit stellt auch Maurer et al. die chronische Urtikaria bei einem Teil der Patienten als eine Autoimmunerkrankung dar. Laut ihm ist das Konzept der „Autoimmunurtikaria“ heute klinisch etabliert (2004, S. 351f). Verschiedene Studien haben nach Zuberbier FcεRI-Autoantikörper erforscht, um die pathophysiologische Relevanz für Patienten mit Nesselsucht zu belegen. Sie besagen, dass Autoantikörper nicht für alle Patienten von Bedeutung sind. Ein Zusammenwirken zwischen ihnen und anderen Stimuli, z. B. Nahrungsmitteln, ist notwendig, um klinische Symptome auszulösen.

Allerdings sind weitere Untersuchungen erforderlich, um diese Frage eindeutig zu beantworten (2003, S. 1227). Henz und Zuberbier sehen Autoantikörper eher als sekundären Faktor und nicht als krankheitsauslösenden. Die krankheitsauslösende Rolle ist insofern unklar, da die therapeutische Entfernung der Antikörper nicht mit einer Remission korreliert (2000, S. 302ff).

## **3.2 Nicht-immunologische Ursachen**

### **3.2.1 Nicht-allergische Hypersensitivität**

Reaktionen bei denen der Pathomechanismus nicht definiert ist, werden als nicht-allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (non-allergic-hypersensitivity) bezeichnet (Wedi, Kapp, 2006, S. 101).

Hierbei handelt es sich um Erkrankungen, die klinisch nicht von immunologischen Reaktionen zu unterscheiden sind. Sie entstehen schon beim Erstkontakt mit der auslösenden Substanz ohne vorhergehende Sensibilisierung (Czarnetzki et al., 1992, S. 119). Eine spezifische IgE-Erhöhung ist dabei nicht nachweisbar (Kreft et al., 1995, S. 40).

Die verantwortlichen Mechanismen sind bisher noch unzureichend untersucht (Czarnetzki et al., 1992, S. 119). Es wird angenommen, dass die Hypersensitivitäten auf einer nicht IgE-vermittelten Allergie bzw. auf Enzymhemmung (z. B. bei Sulfiten und Azofarbstoffen) beruhen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004f, S. 22). Der Begriff der nicht-allergischen Hypersensitivität wird am häufigsten im Zusammenhang mit Typ-I-ähnlichen Krankheitsbildern, wie u. a. der Urtikaria, gebraucht (Czarnetzki et al., 1992, S. 119).

Auch die EAACI empfiehlt die Terminologie der nicht-allergischen Hypersensitivität (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 19ff). Im allgemeinen Sprachgebrauch haben sich dagegen die Begriffe Pseudoallergie und Nahrungsmittelintoleranz eingebürgert, weshalb sie in dieser Arbeit ebenfalls Berücksichtigung finden. Auch in der Literatur findet man diese beiden Bezeichnungen vielfach (Jäger, Wüthrich, 2002, S. 2; Maurer et al., 2003, S. 140; Ehlers et al., 1996, S. 270).

Häufigkeit und Auslöser pseudoallergischer Reaktionen sind von multiplen Faktoren, wie Alter, Essgewohnheiten und von sonstigen Exazerbationseinflüssen, z. B. akuten Infekten, Medikamenteneinnahme oder Permeabilitätsstörungen, abhängig (Wedi, Kapp, 2006, S. 101). Jäger vermutet, dass die nicht-allergischen Hypersensitivitäten zahlenmäßig bedeutsamer sind als echte Allergien (2002, S. 39).

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Häufigkeit der nicht-allergischen Lebensmittel-Hypersensitivität bei ca. 0,026 %, bei Urtikariapatienten dagegen bei ca. 50 %. (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 23). Die Reaktionen sind abhängig von der zugeführten Dosis. Die Zufuhr geringer Mengen eines Nahrungsmittels, gegen das eine Intoleranz besteht, muss daher nicht zu urtikariellen Reaktionen führen. Größere Mengen des gleichen Stoffes können dagegen zu Quaddeln und Juckreiz führen. Für Betroffene kann so der Eindruck entstehen, dass ein als Auslöser verdächtiges Lebensmittel nicht die Ursache ihrer Urtikaria ist, da es „einmal Beschwerden hervorruft und beim nächsten Mal wieder vertragen wird“ (Maurer et al., 2003, S. 141).

Die Symptome treten meist innerhalb der ersten 4-6 Stunden nach Genuss der auslösenden Substanz auf und sind temporär. Eine lebensbedrohliche Symptomatik ist im Gegensatz zur allergischen Hypersensitivität sehr selten (Wedi, Kapp, 2006, S. 101).

Zum Einfluss pseudoallergischer Reaktionen auf den Krankheitsverlauf der chronischen Urtikaria gibt es zahlreiche Studien. Allerdings weisen die Angaben in der Literatur erhebliche Schwankungen von 1 % bis über 50 % auf. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien, Studienbedingungen und Zielsetzungen ist es daher nicht möglich, die einzelnen Studien miteinander zu vergleichen.

Auslöser der nicht-allergischen Nahrungsmittel-Hypersensitivität sind Zusatzstoffe und natürlich vorkommende Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (Worm et al., 2000, S. 17; Maurer et al., 2003, S. 140). Beispiele hierfür sind Reaktionen auf Histaminliberatoren, Aspirin, Konservierungsstoffe, Farbstoffe, Antioxidanzien, Süßstoffe, Geschmacksverstärker, biogene Amine, Aromastoffe und Salicylate (Czarnetzki et al., 1992, S. 119; DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 22). Charakteristisch ist eine individuelle Überempfindlichkeit, die bei Gesunden nicht vorkommt (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004f, S. 19f).

Bei einer chronischen Urtikaria, die durch Nahrungsmittelintoleranz verursacht wird, sind neben den künstlichen Additiva vor allem die natürlicherweise vorkommenden Aromastoffe in Obst und Gemüse von Bedeutung. Das sind die Ergebnisse aufwändiger Provokationstestungen von Zuberbier et al. (2002b, S. 343ff). In anderen Untersuchungen sind die Prävalenzen einer nicht-allergischen Lebensmittelhypersensitivität dagegen deutlich geringer (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004f, S. 23). Die wichtigsten bisher identifizierten Pseudoallergene sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

**Tabelle 8:** Bereits identifizierte Auslöser pseudoallergischer Reaktionen (Ehlers et al., 1996, S. 270)

Stoffgruppe	Name	E-Nummer
<u>Farbstoffe</u>		
Azofarbstoffe	Gelborange S	E 110
	Azorubin	E 122
	Amaranth	E 123
	Ponceau 4 R	E 124
	Brillantschwarz BN	E 151
	Tartrazin	E 102
	Chinolingelb	E 104
Andere synthetische Farbstoffe	Erythrosin	E 127
	Patentblau	E 131
	Indigokarmin	E 132
	Eisen-III-oxid, rot	E 172
Naturfarbstoffe	Cochenille/Karmin	E 120
<u>Konservierungsstoffe</u>	Sorbinsäure	E 200
	Natriumbenzoat	E 211
	p-Hydroxibenzoessäure,-ester	E 214-219
	Natriummetabisulfat	E 223
	Natriumnitrat	E 251
<u>Antioxidanzien</u>	Butylhydroxyanisol (BHA)	E 320
	Butylhydroxytoluol (BHT)	E 321
	Propylgallate	E 310
	Tocopherol	E 306-309
<u>Geschmacksverstärker</u>	Natriumglutamat	E 621
<u>Natürlich vorkommende Stoffe</u>	Salicylsäure	
	Biogene Amine	
	p-Hydroxibenzoessäureester	

Viele dieser auslösenden Substanzen sind in einer großen Anzahl verschiedener Lebensmittel enthalten. Eine Hypersensitivität gegen einen bestimmten Nahrungsmittelbestandteil, z. B. einen Farbstoff, kann daher durch alle Nahrungsmittel hervorgerufen werden, die diesen Stoff enthalten (Maurer et al., 2003, S. 141).

Da unseren Lebensmitteln bis zu 20.000 verschiedene Zusatzstoffe und Hilfsstoffe zugesetzt werden, ist die Identifikation der einzelnen Auslöser besonders schwierig.

Von dieser Vielzahl der in der Lebensmittelindustrie eingesetzten Stoffe spielt dabei nur eine geringe Anzahl von künstlichen Additiven als Auslöser von Nahrungsmittelintoleranzen eine Rolle (Werfel et al., 2000, S. 572; Worm, 2000, S. 1).

Der Anteil von Konservierungs- und Farbstoffen am pathogenetischen Geschehen der Urtikaria ist umstritten, allerdings können Tartrazin im orangefarbenem Farbstoff und auch andere Farbstoffe eine urtikarielle Reaktion hervorrufen. Tartrazin macht 30 % des Gesamtverbrauchs der Lebensmittelfarbstoffe aus und steht damit an erster Stelle. Häufige Lebensmittel sind Zuckerwaren, Limonaden, Pudding- und Dessertspeisen sowie Back- und Konditoreiwaren. Der Gehalt schwankt je nach Nahrungsmittel zwischen eins und 122 mg/100 g Lebensmittel.

In Provokationstestungen werden häufig positive Reaktionen auf Tartrazin beobachtet. Die Frage, ob Tartrazin der Farbstoff mit der höchsten pseudo-allergischen Potenz ist oder ob die Dominanz auf die relativ häufige Verwendung zurückzuführen ist, wurde bisher jedoch nicht geklärt. Übliche Testdosen bei Tartrazin sind fünf bis 50 mg, wobei bereits nach Applikation von 0,15 mg Tartrazin eine Symptomauslösung zu beobachten war. (Wilden, Jorde, 1988, S. 326).

Diese Wirkung besitzen auch Konservierungsmittel. Am häufigsten beteiligt sind Benzoesäure, Sulfite, Salicylate, Parabene und Antioxidanzien (Lawlor, 1996, S. 243). Häufig liegen Hypersensibilitäten gegen mehrere Nahrungsmittelinhaltstoffe oder Gruppen von Additiven vor. Vereinzelt führt nur die gemeinsame Aufnahme mehrerer Komponenten zu urtikariellen Symptomen. Bisher ist weitgehend unklar, über welche Signale es bei einer chronischen Urtikaria auf der Basis einer Nahrungsmittel-Hypersensitivität zur Degranulation der Mastzellen kommt.

Es ist denkbar, dass urtikarielle Symptome nur dann auftreten, wenn sowohl das verantwortliche Lebensmittel als auch das eigentliche Mastzellaktivierende Signal vorliegen (Maurer et al., 2003, S. 141). Allgemein können bei Pseudoallergien ähnliche Reaktionen ausgelöst werden, die auch bei allergischen Reaktionen beteiligt sind. Voraussetzung hierfür ist eine individuelle Disposition (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004f, S. 22).

Weiterhin besteht eine relativ konstante Dosis-Wirkungsbeziehung, die für allergische Reaktionen nicht grundsätzlich gegeben ist, sowie Additionseffekte nach körperlicher

Anstrengung und psychischem Stress (Kreft et al., 1995, S. 40; DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004f, S. 22). Zu den häufigen Auslösern nicht-allergischer Hypersensitivitäten gehören außerdem die Arzneimittel. Am besten untersucht ist hier die Unverträglichkeit gegen Acetylsalicylsäure (Aspirin®) und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika (Kirchhof, 1982, S. 31; Henz et al. 1996, S. 27).

Außerdem sind Intoleranzreaktionen auf Röntgenkontrastmittel, kolloidale Plasmaexpander, Anästhetika sowie eine heterogene Gruppe von Medikamenten bekannt (Henz et al. 1996, S. 27). Im Gegensatz zu immunologisch vermittelten Typ-I-Allergien zeigt sich bei Intoleranzreaktionen eine ausgeprägte Tendenz zur Spontanheilung, d. h. sie klingen häufig von selbst ab, jedoch immer nach Absetzen des auslösenden Stoffes (Zuberbier, Czarnetzki, 1992, S. 811; Lawlor, 1996, S. 243).

Laut Zuberbier und Czarnetzki reagieren 30 % der Patienten mit nachgewiesener Intoleranzreaktion nach einem Jahr nicht mehr auf eine erneute Exposition (1992, S. 811). Entgegen der weit verbreiteten Meinung spielen Nahrungsmittelallergien und Intoleranzreaktionen laut Maurer et al. bei zwei Drittel aller klinisch relevanten Urtikariaerkrankungen so gut wie keine Rolle. Nahrungsmittel-Hypersensitivitäten sind wenn, fast ausschließlich bei der chronischen Urtikaria als Ursache beschrieben. IgE-vermittelte Reaktionen haben dagegen bei der akuten Urtikaria im Kindesalter eine Bedeutung (2003, S. 139).

### **3.3 Mikrobielle Ursachen**

Infektionen durch Mikroorganismen stehen ebenfalls im Verdacht eine Urtikaria auszulösen. Sie kommen jedoch laut Henz et al. trotz ihrer Häufigkeit selten als Ursache einer Urtikaria in Betracht. Nur wenige Bakterien werden als mögliche Auslöser diskutiert. Hier sind vor allem die *Helicobacter pylori*-Infektion, Streptokokkentonsillitis bei Kindern sowie chronische Zahnabszesse zu nennen.

Bei den Viruserkrankungen wird insbesondere das Hepatitis-B-Virus aufgeführt. Das Pfeiffersche Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose) ist eine weitere mögliche Ursache der Urtikaria.

Bei einer Pilzinfektion kommt vor allem eine Candidose in Frage, wobei sie als Verursacher eher nicht von Bedeutung ist (Henz et al., 1996, S. 29).

Parasiten kommen in industrialisierten Ländern nur selten als Ursache in Betracht. Zudem sind die Zusammenhänge bislang nicht überzeugend geklärt (Henz und Zuberbier, 1996, S. 30). Laut der Leitlinie der DDG sollte bei chronischer Urtikaria dennoch der Stuhl auf Würmer und Parasiten untersucht werden (2002, S. 6). Zu den als mögliche Auslöser beschriebenen Parasiten gehören Spul- und Zwergfadwürmer, Leberegel sowie die Erreger der Kryptosporidiose (Möller et al., 1995, S. 549).

Die Signifikanz dieser Ursachen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So ist z. B. der Zusammenhang zwischen Urtikaria und dentalen Infektionen laut Büchler bislang kaum untersucht. Da chronische dentale Infektionen häufig auftreten und sehr leicht therapierbar sind, könnte ihre Identifikation als Risikofaktoren für die Urtikaria eine wichtige Rolle im Bereich der Präventivmedizin spielen. Statistisch konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen odontogenen Infektionen und dem Auftreten von Urtikaria festgestellt werden (2003, S. 335).

Von größerer Bedeutung scheinen laut Wedi und Kapp besonders die Infektionen des Gastrointestinaltraktes durch *Helicobacter pylori* zu sein. Sie geben eine Häufigkeit von 47 % an (2001, S. 251). Zudem gibt es Berichte, nach denen sich die urtikariellen Symptome nach Elimination von *Helicobacter pylori* besserten (Zuberbier, 2003, S. 1227). In einer Studie von Raap et al. wurden bei 26 % der an chronischer Urtikaria leidenden Patienten eine gastrointestinale Besiedlung mit *Helicobacter pylori* als Triggerfaktor nachgewiesen. Streptokokken-Infektionen (z. B. bei Zahninfekten, Sinusitis und Tonsillitis) zeigten sich bei 10 % aller Entzündungen (2004, S. 362).

Bei der Abwehr von Mikroorganismen wird das Komplementsystem aktiviert, was zur Bildung von aktivierten Komplementfaktoren, den so genannten Anaphylatoxinen, führt. Das sind Substanzen, die stark Mastzell-stimulierend wirken, da sie u. a. an speziellen Komplement-Rezeptoren auf den Mastzellen andocken können. Eine chronische Infektion könnte somit zu einer beständigen Produktion von Mastzell-aktivierenden Anaphylatoxinen führen.

Es ist aber auch vorstellbar, dass Komplexe aus Antikörpern und Bakterien oder Bakterienbestandteilen selbst zu einer Aktivierung von Mastzellen führen. Bisher ist allerdings weitgehend unklar, wie chronische Infekte und Entzündungsherde zu einer Stimulierung von Hautmastzellen führen können (Urticaria Network e.V., 07.11.2006,

www.urtikaria.net). Wahrscheinlich triggert die nachfolgende Entzündungsreaktion die Urtikaria und nicht der Erreger selbst. Dies könnte z. B. mit einer veränderten gastrointestinalen Barriere einhergehen (Hartmann, 2004, S. 342). Henz und Zuberbier konnten bei Patienten mit Urtikaria eine erhöhte Permeabilität der gastrointestinalen Mukosa nachweisen, die sich unter einer pseudoallergenarmen Diät normalisierte (2001, S. 253).

Zusammenfassend bewerten Möller et al. den Zusammenhang zwischen Infektionen und Urtikaria eher als gering. Laut der Autoren sollte daher die Suche nach solch einem Krankheitsherd erst an das Ende der diagnostischen Bemühungen gestellt werden (Möller et al., 1995, S. 550).

### **3.4 Weitere Ursachen**

#### **3.4.1 Internistische Erkrankungen**

Bei der chronischen Urtikaria ist das Auftreten von inneren Krankheiten relativ selten. Zu den möglichen Ursachen zählen hier internistische Systemerkrankungen wie Neoplasmen oder Sarkoidose sowie Dysproteinämien und Autoimmunerkrankungen (Leitlinien der DDG, 2002, S. 1; Henz et al., 1996, S. 31). Neben Infektionskrankheiten können auch chronisch entzündliche Prozesse eine Urtikaria unterhalten, wie die Gastritis, die Refluxösophagitis oder die Entzündung der Gallenblase (Zuberbier, 1995, S. 486).

#### **3.4.2 Hormone und hormonell bedingte Störungen**

Therapeutisch verabreichte Hormone rufen eher eine Urtikaria hervor als endogene Hormone (Henz et al., 1996, S. 32). Häufig werden Autoantikörper, z. B. gegen Schilddrüsenantigene, IgE oder den hochaffinen IgE-Rezeptor beobachtet. Da diese, außer bei der Urtikaria, auch bei anderen Erkrankungen auftreten, werden sie als Ursache jedoch nur sekundär gewertet (Henz, Zuberbier, 2000, S. 305).

Bei einigen Frauen provoziert Progesteron in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus eine Urtikaria. Weitere Ursachen urtikarieller Reaktionen bei insulinpflichtigen Diabetiker sind Kontaminationen bei der Herstellung von Insulin sowie Additiva und Konservierungsstoffen (Henz et al., 1996, S. 32f).

### **3.4.3 Psychische Einflüsse**

Studien haben gezeigt, dass psychische Faktoren und Stress bei 11,5 % der Urtikaria-Patienten als Hauptursache gelten. Bei 24-51 % werden sie als verschlechternde Komponente angegeben. In der Praxis kann man wiederholt Patienten beobachten, deren Symptome unter Stress ausbrechen oder sich verschlimmern (Henz et al., 1996, S. 33).

Pigatto und Valsecchi zeigten in einer Studie mit 66 Probanden, dass 38 % psychosomatische Beschwerden hatten (2000, S. 308). Auch die Beobachtung, dass einige Patienten bei Provokationstests auf Placebo reagieren, verdeutlicht die dominierende psychische Komponente (Hausstein, 1998, S. 22). Ebenso berichten Henz et al. von auffälligen Placeboeffekten bei Urtikaria-Patienten (1996, S. 34). Bemerkenswert erscheint, dass nach einer Untersuchung von Wallenstein und Kersten 37 % aller Befragten angeben, bei Aufregung und Stress mit einer Zunahme des Beschwerdebildes zu reagieren (1984, S. 118).

## **4 DIAGNOSTIK**

Das Vorgehen richtet sich im Wesentlichen nach dem zeitlichen Verlauf und der Chronizität der Erkrankung (Ollert, Ring, 2000, S. 327). Die Diagnose der chronischen Urtikaria ist relativ einfach. Aus der Vielzahl der bekannten Ursachen jeweils die zugrunde liegenden zu identifizieren, gestaltet sich dagegen schwierig (Maurer et al., 2004, S. 350). Die Diagnosestellung und Therapie verlangen daher ein qualifiziertes und differenziertes Eingehen auf die unterschiedlichen Auslösefaktoren und zugrunde liegenden Pathomechanismen. Neben der Austestung verschiedener physikalischen Faktoren erfolgt die Abklärung möglicher infektiöser Prozesse (Ring et al., 2004, S. 137). Eine Indikation zur intensiven Diagnostik besteht bei einem besonders schweren Verlauf (beginnende Anaphylaxie), bei einem Rezidiv oder beim Übergang in eine chronische Urtikaria (Ring, 2004, S. 129).

Aufgrund der Vielzahl an möglichen Ursachen bei chronischer Urtikaria ist ein individuell diagnostisches Prozedere erforderlich. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft empfiehlt dennoch ein Routineprogramm als Basis der Diagnostik (Leitlinien der DDG, 2002, S. 5). Ein stufenweises Vorgehen unter Berücksichtigung individueller Faktoren ist sinnvoll. Nachfolgend wird die Diagnostik der nicht-allergischen Hypersensitivitäten behandelt, da die IgE-vermittelten Reaktionen bei der chronischen Urtikaria nur selten auftreten. Es sollte in der Diagnostik von nicht-immunologischen Reaktionen dennoch nicht auf Hauttests verzichtet werden. Auch typische „Pseudoallergene“ können gelegentlich immunologische Reaktionsmechanismen auslösen und in Einzelfällen Hautsymptome verursachen (Przybilla et al., 2000, S. 88).

### **4.1 Anamnese**

Im Vordergrund der Diagnostik steht die Anamnese. Da bei einer üblichen Ernährung täglich etwa 120 Substanzen aufgenommen werden, ist meist eine eingehende Befragung erforderlich (Ring et al., 2004, S. 157). Die Anamnese erfordert ein großes allergologisches Fachwissen, Erfahrung und vor allem Zeit (Becker, 1985, S. 17). Hier empfiehlt die Deutsche Dermatologische Gesellschaft die Anwendung eines Fragebogens.

Prinzipiell sollten die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:

- Beginn der Krankheit
- Häufigkeit und Dauer der Quaddeln
- Unterschiede im Verlauf des Tages
- Form, Größe und Verteilung der Quaddeln
- vergesellschaftete Angioödeme
- Atemnot, Asthma
- vergesellschaftete subjektive Symptome
- Familienanamnese bezüglich Urtikaria, Atopie
- in der Vergangenheit oder gegenwärtig bestehende Allergien, Infektionen, innere Erkrankungen oder andere mögliche Ursachen
- Induktion durch physikalische Kräfte oder Anstrengung
- Medikamentengebrauch (beispielsweise nicht-steroidale Analgetika, Injektionen, Hormone)
- Nahrungsmittel
- Rauchgewohnheiten
- Beruf
- Hobbys
- Auftreten während des Wochenendes, Ferien und Auslandsreisen
- Chirurgische Implantationen
- Reaktionen auf Insektenstiche
- Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus
- Ansprechen auf Therapie
- Stress
- Lebensqualität

(Leitlinien der DDG, 2002, S. 5).

## **4.2 Basisdiagnostik**

Die zweite Stufe umfasst die körperliche Untersuchung des Patienten (Leitlinien der DDG, 2002, S. 5). Die Basisdiagnostik wird nach Ausschluss einer physikalischen Urtikaria sowie vor diätetischen Maßnahmen und oralen Provokationstestungen durchgeführt (Werfel et al., 2000, S. 573). Sie kann im Einzelfall sehr aufwendig und

schwierig sein (Ring et al., 2004, S. 154). In dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) sowie dem Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V. (ÄDA) sind folgende Maßnahmen zur Basisdiagnostik dargestellt (Werfel et al., 2000, S. 573):

**Tabelle 9:** Basisdiagnostik bei chronischer Urtikaria  
(Werfel et al., 2000, S. 573)

#### **Laborparameter**

- Blutbild, BKS, Leber- und Nierenparameter, Urinstatus
- Staphylokokken-/Streptokokken-Serologie
- Schilddrüsenparameter: TSH, T3, T4
- C3-, C4-, C1-Esterase-Inhibitor quantitativ/funktionell (nur bei Angioödemen)
- Antinukleäre Antikörper und Schilddrüsenautoantikörper
- Helicobacter pylori-Nachweis
- Stuhl auf Wurm-Eier untersuchen

#### **Allergologische Diagnostik**

- „Atopie-Screening“: Prick-/Intrakutantest
- IgE, RAST (Suchtest auf Inhalations- und/oder Nahrungsmittelallergene; bei speziellem Verdacht auch Einzelallergene)

#### **Ggf. Ausschluss chronischer Entzündungen, z. B. durch:**

- Zahnstatus
- HNO-Status
- Gynäkologischer Status
- Gastroskopie
- Oberbauch-Sonographie
- Röntgen-Thorax

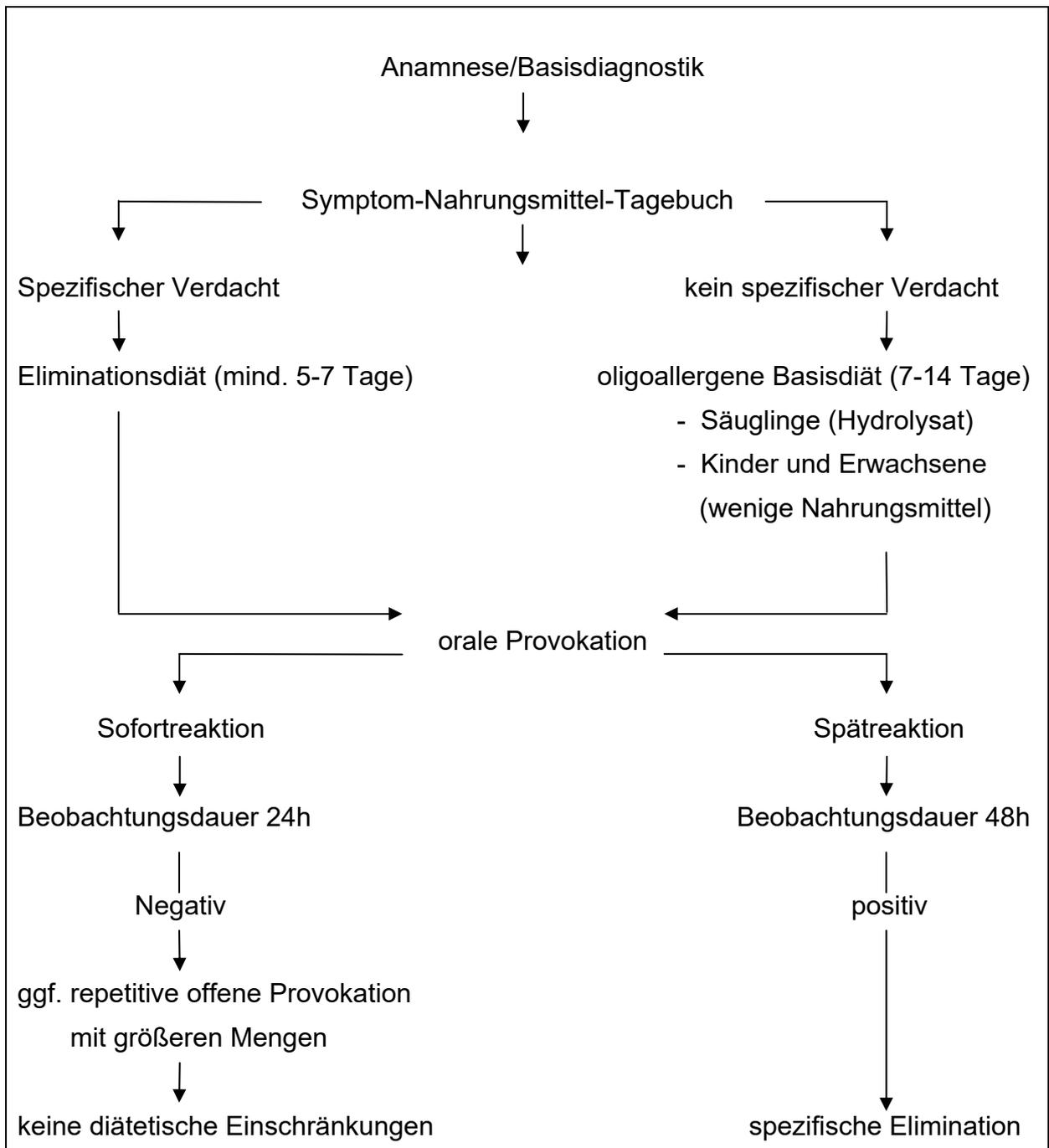
Da die zur Verfügung stehenden Parameter für sich alleine keine eindeutige Schlussfolgerung erlauben, sollte jede dieser diagnostischen Maßnahmen eingesetzt werden (Heppt et al., 1998, S. 241; Niggemann et al., 2003, S. 63).

Allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel können mit Hilfe von Haut- und In-vitro-Tests geprüft werden. Hier haben sie einen festen Stellenwert. Bei vielen Urtikaria-Patienten ist die Hauttestfähigkeit jedoch eingeschränkt (Ring et al., 2004, S. 137). Außerdem ist die Diagnostik der nicht-allergischen Hypersensitivität im Gegensatz

zur IgE-vermittelten problematisch, da bisher weder brauchbare Hauttestungen noch Laboruntersuchungen entwickelt werden konnten, bzw. diese wenig aussagekräftig sind (Wedi, Kapp, 2006, S. 101). Zur Diagnosestellung und Einteilung der chronischen Urtikaria können Laboruntersuchungen nur wenig beitragen. In einer Untersuchung von Trachsel et al. konnte nur 25% der chronischen Urtikariapatienten einer möglichen Ätiologie zugeteilt werden. Zwischen den vermuteten Krankheitsursachen und dem Vorliegen von Triggerfaktoren konnte dabei kein Zusammenhang festgestellt werden (Trachsel et al., 1999, S.1278)

So bleibt aufgrund der fehlenden Sensibilisierung des Immunsystems zur Identifikation ernährungsbedingter Auslöser als einzige Möglichkeit eine Eliminationsdiät mit anschließender Provokationstestung (Ring et al., 2004, S. 138).

Das detaillierte Vorgehen ist zur Übersicht in einem Flussdiagramm dargestellt.



**Abbildung 11:** Flusschema zum Vorgehen bei Verdacht auf eine Hypersensitivität (erstellt nach Wedi, Niggemann, 2006, S. 262)

### 4.3 Eliminationsdiät

Können bei der chronischen Urtikaria andere Ursachen bzw. Triggerfaktoren mit Hilfe der diagnostischen Maßnahmen ausgeschlossen werden, empfiehlt die DDG eine mindestens dreiwöchige pseudoallergenarme Diät. Darunter versteht man eine Ernährung die arm an künstlichen Lebensmittelzusatzstoffen ist. Dabei werden auch solche Nahrungsmittel gemieden, die natürliche Substanzen enthalten wie biogene Amine, Salicylate, Benzoesäure und Aromastoffe.

Stellt sich hierunter keine Besserung der Beschwerden ein, kann im Einzelfall die Durchführung einer strengeren oligoallergenen Basisdiät über weitere 5-7 Tage sinnvoll sein. Sie besteht aus wenigen, anamnestisch verträglichen Lebensmitteln (siehe Tab. 10) (Leitlinien der DDG, 2002, S. 5; DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 150; Werfel et al., 2000, S. 573).

**Tabelle 10:** Beispiel einer oligoallergenen Diät (Niggemann et al., 1998, S. 64)

<b>Getreide</b>	Reis
<b>Fleisch</b>	Lamm, Pute
<b>Gemüse</b>	Blumenkohl, Broccoli, Gurke
<b>Fett</b>	Raffiniertes Pflanzenöl, milchfreie Margarine
<b>Getränke</b>	Mineralwasser, schwarzer Tee
<b>Gewürze</b>	Salz, Zucker

Diätetische Empfehlungen im Rahmen der chronischen Urtikaria haben zunächst die Symptomfreiheit zum Ziel. Zudem soll geprüft werden, ob bei den Betroffenen eine ernährungsbedingte Unverträglichkeit in Form einer nicht-allergischen Hypersensitivität besteht.

In den letzten Jahren konnten klinische Studien von Zuberbier et al. sehr gute Erfolge mit dieser Diätform erzielen (1995, S. 484ff). Sie wird daher im Rahmen der Urtikariadiagnostik von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) sowie der British Association of Dermatologists empfohlen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 150). Die Ernährungstherapie von

Lebensmittelunverträglichkeiten sollte dabei nicht nur eine Meidung der Auslöser sicherstellen, sondern auch eine vollwertige Ernährung und eine hohe Lebensqualität gewährleisten. Daher sind neben der Elimination der auslösenden Lebensmittel die individuellen Verträglichkeiten bzw. Schwellenwerte zu berücksichtigen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004c, S. 83).

Führt man die Diät ambulant durch, besteht die Gefahr von Diätfehlern. Ideal wäre daher eine eingehende Beratung durch eine Ernährungsfachkraft, was in der Praxis nicht immer möglich ist. Die Patienten sollten jedoch in jedem Fall die täglich verzehrten Nahrungsmittel in einem Protokoll dokumentieren, um Diätfehler weitgehend auszuschließen. Mit Hilfe eines Symptom-Nahrungsmittel-Tagebuch (siehe Anhang A), z. B. über einen Zeitraum von 2-4 Wochen geführt, erhält man einen Überblick über die verzehrten Nahrungsmittel sowie über die Lebensumstände des Patienten (Wedi, Niggemann, 2006, S. 262). Außerdem kann der zeitliche Zusammenhang verschiedener Unverträglichkeitsreaktionen mit der entsprechenden Nahrungsmittelzufuhr erfasst werden (Ring et al., 1995, S. 386). So kann bereits eine Zuordnung von Symptomen zu bestimmten Nahrungsmitteln erfolgen (Wedi, Niggemann, 2006, S. 262).

Weiterhin sollte jede medikamentöse Symptomsuppression, z. B. durch Antihistaminika oder Kortikosteroide soweit möglich ausgesetzt werden (Werfel et al., 2000, S. 574). Eine hohe Effektivität erzielt man, wenn eine pseudoallergenarme Diät über drei bis vier Wochen durchgeführt wird.

In der Praxis haben sich dabei ausführliche Positivlisten besser bewährt als einfache Verbotslisten (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 150). Reese et al. bevorzugen bei der Eliminationsdiät die Begriffe „geeignete“ und „nicht geeignete“ Lebensmittel, da diese weniger negativ belegt sind (2003, S. 46).

Während der Diät sollte täglich der Schweregrad der Symptomatik mit Hilfe eines Urtikaria-Scores ermittelt und dokumentiert werden. Er berücksichtigt zwei objektive Parameter mit der Quaddelgröße und -Ausprägung und einen subjektiven mit der Beurteilung des Juckreizes (Werfel et al., 2000, S. 574).

**Tabelle 11:** Urticaria-Score  
(Werfel et al., 2000, S. 574)

<b>Ausprägung der Quaddeln</b>
0 = keine Quaddeln
1 = wenige Quaddeln (weniger als 10)
2 = mittlere Ausprägung (mehr als 10 einzelstehende)
3 = viele Quaddeln (multiple dicht stehende oder konfluierende)
<b>Quaddelgröße (kleinster und größter Durchmesser, dividiert durch 2)</b>
0 = 0 cm
1 = kleiner 1 cm
2 = größer 1 cm, aber kleiner 3 cm
3 = größer 3 cm
<b>Juckreiz</b>
0 = kein Juckreiz
1 = wenig Juckreiz
2 = mäßiger Juckreiz
3 = starker Juckreiz

Bei Symptombefreiheit ergibt sich somit ein Gesamt-Score von 0 gegenüber einem Maximal-Score von 15 bei schwerer Urtikaria mit starken Angioödemen (Werfel et al. 2000, S. 3).

Die Einhaltung einer Eliminationsdiät ist für die Betroffenen sehr schwierig, da die Deklarationspflicht hinsichtlich der Zusatzstoffe in Deutschland lückenhaft ist. Zusatzstoffe in Ausgangsprodukten, die im Endprodukt nicht mehr in technisch relevanter Konzentration vorhanden sind, müssen beispielsweise nicht deklariert werden (Ring et al., 2004, S. 138). Dazu gehört z. B. der Zusatz von Konservierungsstoffen in der Fruchtzubereitung eines Joghurts (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004c, S. 86).

Lebensmittelzusatzstoffe werden laut § 2 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzes (LFGB) vom 01.09.2005 definiert als Stoffe, „die dazu bestimmt sind, Lebensmitteln zur Beeinflussung ihrer Beschaffenheit oder zur Erzielung bestimmter Eigenschaften oder Wirkungen zugesetzt zu werden“ (Häberle, 1996, S. 69).

Durch die Angleichung der Gesetze in Europa sind zurzeit 316 Zusatzstoffe zugelassen und die Tendenz ist ansteigend (Verbraucherzentrale Hamburg, 2006, S. 3). Zusatzstoffe werden Lebensmitteln zugesetzt, um das Aussehen von Produkten zu verbessern, den Geschmack zu verstärken oder zu verändern, die Konsistenz zu optimieren und die Haltbarkeit zu verlängern. Sie müssen nach der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung (LMKV) § 6 Abs. 4 Nr. 2 auf Lebensmittelverpackungen deklariert werden durch die Nennung der entsprechenden Klassenbezeichnung und der Verkehrsbezeichnung oder der „E-Nummer“ („Euro“ bzw. „edible“), z. B. „Farbstoff Tartrazin“ oder „E 102“ (siehe Anlage B).

Folgende Klassenbezeichnungen der Zusatzstoffe sind angegeben: Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidationsmittel, Trennmittel, Süßstoffe, Überzugsmittel, Mehlbehandlungsmittel, Emulgatoren, Geliermittel, Verdickungsmittel, Stabilisatoren, modifizierte Stärke, Geschmacksverstärker, Säuerungsmittel, Säureregulator, Backtriebmittel, Schaumverhüter, Schmelzsalz (nur bei Schmelzkäse), Festigungsmittel, Füllstoff und Treibgas (Behr-Völtzer et al., 2006, S. 98; Meyer, 1998, S. 241). Keine Kennzeichnungspflicht besteht dagegen für Aromastoffe. Sie müssen lediglich als „natürlich“, „naturidentisch“ oder „künstlich“ vermerkt werden (Jäger, Wüthrich, 2002, S. 177f; Behr-Völtzer et al., 2006, S. 98).

Eine Ausnahme bilden lose verkaufte Lebensmittel wie Brötchen, frischer Wurstaufschnitt, einzeln verkaufte Zuckerfiguren oder Lebensmittel in sehr kleinen Verpackungen, deren größte Einzelfläche weniger als 10 cm<sup>2</sup> beträgt. Hier genügen Gruppenbezeichnungen wie z. B. „geschwefelt“, „mit Konservierungsstoff“, oder „mit einer Zuckerart und Süßungsmitteln“ (Verbraucherzentrale Hamburg, 2006, S. 11).

Tritt unter einer korrekt durchgeführten Eliminationsdiät keine Besserung des klinischen Bildes ein, können Nahrungsmittel bzw. deren Inhaltsstoffe als Ursache ausgeschlossen werden. Weitere orale Provokationstestungen sind dann auch nicht sinnvoll (Werfel et al., 2000, S. 574; DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004b, S. 163f).

Über die Indikation und praktische Durchführung einer additivfreien Diät, wie sie zur Behandlung der chronischen Urtikaria eingesetzt wird, besteht zurzeit noch Unsicherheit. Zum Teil schlägt sich das in widersprüchlichen Tabellen oder in ungesicherten Empfehlungen nieder (Häberle, 1996, S. 70).

In der Literatur sind verschiedene pseudoallergenarme Diäten beschrieben (siehe Tabelle 20). Sie sind weitgehend übereinstimmend aber unterschiedlich strikt im Aufbau (Ehlers et al. 1996, S. 274). Nachfolgend werden zwei Eliminationsdiäten vorgestellt und die Unterschiede zwischen beiden Diätformen diskutiert.

### 4.3.1 „Diättempfehlungen bei Unverträglichkeitsreaktionen durch biogene Amine und pseudoallergische Reaktionen“ (Behr-Völtzer et al., 2006)

Die Diättempfehlungen bei nicht-allergischer Hypersensitivität wurden von Behr-Völtzer et al. entwickelt und berücksichtigen Unverträglichkeiten auf künstliche Zusatzstoffe (Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidanzien, Geschmacksverstärker und Süßstoffe) sowie natürlich vorkommende Konservierungsstoffe (Salicylsäure) und biogene Amine (2006, S. 96ff). Die Grundlage für die Lebensmittelauswahl bilden die Verzehrsempfehlungen für Erwachsene aus „Empfehlungen für die Lebensmittelmengen für die verschiedenen Altersgruppen“ (Behr-Völtzer et al., 2006, S. 25ff). Tabelle 12 fasst die geeigneten und nicht geeigneten Lebensmittel zusammen.

**Tabelle 12:** Lebensmittelauswahl bei Unverträglichkeitsreaktionen durch biogene Amine und pseudoallergische Reaktionen (modifizierte nach Behr-Völtzer et al., 2006, S. 118ff)

<b>Generell verboten:</b>	
<b>Feinkost (Mayonnaise, Soßen, Ketchup, Dressings, Feinkostsalate)</b>	
Bei dieser Produktgruppe sind zur Sicherheit nur selbstzubereitete Produkte aus frischen Lebensmitteln geeignet. Ungeeignet sind Gewürzmischungen, Gewürzsaucen und konzentrierte Produkte wie Ketchup sowie alle „Light“-Produkte.	
<b>Geeignet</b>	<b>Nicht geeignet</b>
<b>Milch und Milchprodukte</b>	
Pasteurisierte Vollmilch	Light-Produkte
Magermilch	Hartkäse wie Emmentaler, Chester
H-Milch	Schnittkäse wie Tilsiter, Edamer
Sahne süß/sauer ohne Carrageen	Edelpilzkäse
Dickmilch	Weichkäse wie Camembert

Kefir	Schmelzkäse
Joghurt*	Sauermilchkäse wie Harzer, Handkäse
Buttermilch*	Fertiger Kräuterquark
Quark*	Zubereiteter Fruchtjoghurt
Rahmfrischkäse ohne Kräuter, Hüttenkäse*	Speiseeis
Schichtkäse*	
<b>Tierische Nahrungsmittel</b>	
Alle Fleischsorten (frisch)	Alle verarbeiteten tierischen Nahrungsmittel
Selbst hergestellte Bratenaufschnitte und Frikadellen	(z. B. Wurstwaren, Pasteten, geräucherte Fleischwaren, Fleischkonserven, Fleischextrakt)
Frisches Gehacktes (ungewürzt)	Innereien
Geflügel	Soleier
Eier (frisch)	
<b>Fisch und Fischerzeugnisse</b>	
Fangfrisch oder tiefgekühlt (Scholle, Kabeljau, Schellfisch, Rot- und Goldbarsch, Seelachs, Seehecht, Forelle)	Thunfisch Hering Makrele Sardine Schalentiere Muscheln Fisch geräuchert, mariniert Fischkonserven
<b>Getreide, -produkte/Kartoffeln</b>	
Weizenbrot (ausschließlich aus Weizenmehl, Wasser, Hefe oder Sauerteig und Salz)	Abgepacktes Brot mit Konservierungsstoffen
Roggenbrot (ohne Zusatzstoffe)	Fertigmüsli mit Trockenfrüchten
Matzen	Keimlinge
Knäcke Brot	Paniermehl
Getreideflocken, -körner, -grieß, -mehl, -stärke	Fertigbackmischungen
Müsli ohne Trockenfrüchte	Back- und Feinbackwaren
Reis, Reiswaffeln (nur aus Reis und Wasser)	Vorgebackenes Brot und Backwaren
Vollkornnudeln und Nudeln ohne Eizusatz	Nudeln mit Ei
Selbst zubereitete Teigarten wie Hefeteig, Mürbeteig, Strudelteig ohne Backtriebmittel (z. B. Backpulver)	Kartoffelerzeugnisse wie Kartoffelsalat, Kroketten, Chips, Pommes frites, u. A.
Kartoffeln (frisch)	

<b>Gemüse und Gemüseprodukte</b>	
Nicht nebenstehend aufgeführte Gemüsesorten Frisch- oder Tiefkühlprodukte wie Blattsalat, Chinakohl, Karotten, Steckrüben, Brokkoli, Blumenkohl, Rotkohl, grüne Bohnen, Spargel, Zwiebeln, Kürbis, Schnittlauch	Tomaten, Avocado, Spinat, Kohlrabi, Oliven, Champignons, Rettich, Radieschen, Zucchini, Paprika, milchsauer und süßsauer fermentiertes Gemüse wie Sauerkraut oder Gewürzgurken, Gemüse in Essig und Öl, Trockenpilze, Gemüsekonserven, Gemüsesäfte, Tomatenmark, Fertigsalate mit und ohne Dressing, Fertiggerichte, Keimlinge
<b>Obst und Obstprodukte</b>	
Äpfel Birnen Kirschen Stachelbeeren	Alle Trockenfrüchte, kandierte Früchte, Bananen, Trauben, Pflaumen, Beerenfrüchte, Zitrusfrüchte, Obstkonserven und -säfte Nüsse
<b>Süßwaren</b>	
Süßwaren ohne Zusatzstoffe und Schokolade Karamellbonbons Müsli-Riegel (selbst hergestellt)	Alle Süßwaren, auch mit Süßstoff und Kaugummi
<b>Getränke</b>	
Mineralwasser Kaffee Schwarzer Tee (nicht aromatisiert) Selbsthergestellte Obst- und Gemüsesäfte	Alle Getränke, außer den links aufgeführten (z. B. Tee, Limonade, „Light“-Getränke, Alkohol)
<b>Fette</b>	
Butter, Butterschmalz, Margarine ohne Zusatzstoffe, raffinierte pflanzliche Öle, Plattenfett	Light-Margarine, Margarine mit Zusatzstoffen, Mayonnaise, Olivenöl
<b>Brotaufstriche/Desserts</b>	
Honig, selbst hergestellte Konfitüre ohne Geliermittel Alle selbst zubereiteten Nachtische wie Puddingcreme ohne Schokolade, Kakao oder Nuss, mit Stärke und Ei gebunden, Kompott, Frucht- Sahne- und Milcheis	Fast alle Fertigprodukte, Schokocreme, Nuss-Nougat-Creme, Erdnusscreme, Marmelade, Konfitüre, Gelee (industriell hergestellt und energievermindert), pflanzliche vegetarische Brotaufstriche sowie alle links nicht genannten Brotbeläge und Desserts

Gewürze	
Salz, Schnittlauch, Zucker, Zwiebeln, evtl. Zitronensaft für Salatdressing	Keine Gewürze und Kräuter, außer den links nebenstehend genannten
<p>* beim Einkauf auf zusatzstofffreie Produkte achten</p> <p><u>Analysenwerte der geeigneten Produkten liegen bei:</u></p> <p>Histamin unter 5 mg/kg Lebensmittel</p> <p>Tyramin unter 10 mg/kg Lebensmittel</p>	

Da für die Auslöser pseudoallergischer Reaktionen keine allgemein anerkannten Schwellendosen bekannt sind, können diese Diättempfehlungen laut der Autoren nur als eine Art Leitlinie angesehen werden.

Es wurden alle bekannten bzw. vermuteten Auslöser ausgeschlossen, auch wenn deren Gehalt in den zubereiteten Lebensmitteln sehr gering ist. In den Lebensmittelgruppen ist eine ausreichende Anzahl an frischen, unverarbeiteten Nahrungsmitteln vorhanden. Da nur wenige Früchte geeignet sind, sollte auf jeden Fall versucht werden, ob nicht frische Beeren (z. B. 100 g rote und schwarze Johannisbeeren), aber auch 100 g Mirabellen und Aprikosen oder 200 g Wassermelone vertragen werden. Der Gehalt dieser Früchte an Salicylsäure wäre noch unter 5 mg pro Portion. Zum Ausgleich der geringen Obstzufuhr sollte die Gemüseaufnahme erhöht werden.

Auf Kräuter und Gewürze wird bei dieser Diät gänzlich verzichtet, da vermutet wird, dass auch Aromastoffe einen Einfluss haben könnten.

Die Bedeutung von biogenen Aminen für die Entstehung von Hypersensitivitäten wird unterschiedlich eingeschätzt. Während höhere Dosen für alle Menschen toxisch sind, ist bei geringeren Dosen eine individuelle Reizschwelle entscheidend. Wegen der unterschiedlichen Toleranzgrenzen sowie der möglichen kumulativen Effekte durch andere biogene Amine, Alkohol und Medikamente lassen sich die Grenzwerte nur schwer festlegen. Daher wurden in den Empfehlungen nur die Lebensmittel als geeignet bezeichnet, deren Gehalt an Histamin unter 5 mg/kg und an Tyramin unter 10 mg/kg liegt. Um eine Verstärkung der Symptome auszuschließen, werden neben histamin- und tyraminreichen Lebensmitteln auch solche berücksichtigt, die reich an anderen biogenen Aminen wie Phenylethylamin, Serotonin, Tryptamin, Spermidin und Spermin sind.

Für die Gruppen Brotaufstrich, Feinkost, Süßwaren (außer Schokolade), Getreide und bei vielen Obst- und Gemüsesorten liegen keine Angaben über den Gehalt an biogenen Aminen vor. Werden diese Lebensmittel aus frischen Zutaten selbst hergestellt, haben sie wahrscheinlich einen geringeren Gehalt an Histamin und Tyramin. Innerhalb der einzelnen Lebensmittel können jedoch starke Schwankungen auftreten.

Es können theoretisch auch Rückstände aus der Tierhaltung und dem Pflanzenanbau einen Einfluss auf Pseudoallergien haben. Ebenso wie die Herstellung und Verpackung von Lebensmitteln. Diese Aspekte können in den Ernährungsempfehlungen laut Behr-Völtzer et al. jedoch nicht berücksichtigt werden.

Da der Zubereitungsaufwand dieser Diät sehr groß ist und vielseitige Kenntnisse über die Lebensmittelzubereitung erforderlich sind, empfehlen die Autoren eine eingehende Ernährungsberatung. Außerdem sollte diese Diät nur bei eindeutiger Indikation oder als vorübergehende Eliminationsdiät (über vier Wochen) durchgeführt werden.

#### **4.3.2 „Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe“ (Werfel et al., 2000)**

Die Diättempfehlungen von Werfel et al. wurden, modifiziert nach Zuberbier et al., als „pseudoallergenarme Diät“ entwickelt (1995, S. 485) und unter anderem in dem Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft „Nahrungsmittelallergie“ der DGAI und dem Ärzteverband deutscher Allergologen (ÄDA) vorgestellt. Tabelle 13 fasst die erlaubten und verbotenen Lebensmittel zusammen.

**Tabelle 13:** Pseudoallergenarme Diät  
(Werfel et al., 2000, S. 2; modifiziert nach Zuberbier et al., 1995, S. 485)

<b>Generell verboten:</b>		
<b>Alle Nahrungsmittel, die Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Antioxidanzien enthalten. Verdacht besteht bei allen industriell verarbeiteten Lebensmitteln</b>		
	<b>Erlaubt</b>	<b>Verboten</b>
<b>Grundnahrungsmittel</b>	Brot, Brötchen ohne Konservierungsmittel, Grieß, Kartoffeln, Hirse, Reis, Hartweizennudeln (ohne Ei), Reiswaffeln (nur aus Reis und Salz)	alle übrigen Nahrungsmittel (z. B. Nudelprodukte, Eiernudeln, Kuchen, Pommes frites)
<b>Fette</b>	Butter, Pflanzenöle (kaltgepresst)	alle übrigen Fette (Margarine, Mayonnaise etc.)
<b>Milchprodukte</b>	Frischmilch, frische Sahne (ohne Carrageen), Quark, Naturjoghurt, Frischkäse (ungewürzt), wenig junger Gouda	alle übrigen Milchprodukte
<b>Tierische Nahrungsmittel</b>	Frisches Fleisch, frisches Gehacktes (ungewürzt), Bratenaufschnitt (selbst hergestellt)	alle verarbeiteten tierischen Nahrungsmittel, Eier, Fisch, Schalentiere
<b>Gemüse</b>	Alle Gemüsesorten außer den Verbotenen; erlaubt sind z. B. Salat (gut waschen!), Möhren, Zucchini, Rosenkohl, Weißkohl, Chinakohl, Broccoli, Spargel	Artischocken, Erbsen, Pilze, Rhabarber, Spinat, Tomaten und Tomatenprodukte, Oliven, Paprika
<b>Obst</b>	Keins	alle Obstsorten und Obstprodukte (auch getrocknetes Obst wie Rosinen)
<b>Gewürze</b>	Salz, Zucker, Schnittlauch, Zwiebeln	alle übrigen Gewürze, Knoblauch, Kräuter
<b>Süßigkeiten</b>	Keine	alle Süßigkeiten, auch Kaugummi und Süßstoff
<b>Getränke</b>	Milch, Mineralwasser, Kaffee, schwarzer Tee (unaromatisiert)	alle übrigen Getränke, auch Kräutertees und Alkoholika
<b>Brotbeläge</b>	Honig und die in den vorhergehenden Spalten genannten Produkte	Alle nicht genannten Brotbeläge

Bei der nach Zuberbier et al. entwickelten Eliminationsdiät handelt es sich um eine bewusst strenge Form. Damit sollen Diätfehler und eventuell versteckte Lebensmittelinhaltsstoffe möglichst vermieden werden.

Zum Ausschluss einer Nahrungsmittel-Hypersensitivität empfehlen die Autoren die Diät mindestens drei Wochen einzuhalten, es sei denn, eine Besserung tritt früher ein (1995, S. 485). In der angegebenen Form dient die pseudoallergenarme Diät nur der Diagnostik. Sie ist auf die Vermeidung aller industriell verarbeiteten Lebensmittel ausgerichtet, denen Farb- und Konservierungsstoffe sowie Antioxidanzien zugesetzt sein können.

Außerdem enthält sie keine Nahrungsmittel mit pseudoallergischem Potenzial wie biogene Amine, Salicylate und p-Hydroxibenzoessäureester sowie Histaminliberatoren (z. B. Erdbeeren, Nüsse und fermentierter Käse). Alkoholika, vor allem Wein und Bier, sind zum einen wegen ihres Gehalts an Sulfiten und biogenen Aminen, zum anderen wegen des Ethanols selbst verboten. Dieser kann in seltenen Fällen urtikarielle Symptome auslösen (Ehlers et al., 1996, S. 273).

#### **4.3.3 Zusammenfassende Diskussion der vorgestellten Diäten**

Die Diät von Behr-Völtzer et al. (2006, S. 117ff) deckt sich nicht vollständig mit der von Werfel et al. (2000, S. 572). Das Grundprinzip der beiden Diätenformen ist jedoch gleich. So wird die Verwendung möglichst frischer, unverarbeiteter Lebensmittel und die Vermeidung enzymatisch hergestellter Lebensmittel empfohlen (ebd.).

Abweichungen bestehen in der Empfehlung für Obst. Werfel et al. erlauben kein Obst, bei Behr-Völtzer et al. werden Äpfel, Birnen, Kirschen und Stachelbeeren zugelassen, da sie weder natürliche Konservierungsstoffe noch biogene Amine enthalten. Zuberbier et al. sehen natürliche Aromastoffe als weitere mögliche Auslöser der Urtikaria an, daher empfehlen Werfel et al. in ihrer Leitlinie die Meidung von Obst jeglicher Art (2002b, S. 343ff). Treten Reaktionen auf solche Aromastoffe auf, empfehlen Behr-Völtzer et al. die Lebensmittelgruppen Gemüse und Obst versuchsweise weiter einzuschränken. Gegebenenfalls müssen Vitamine substituiert werden (2006, S. 117f).

Insgesamt bietet die Diät nach Behr-Völtzer et al. eine größere und konkretere Auswahl an Lebensmitteln. Hier sind zusätzlich erlaubt; Tiefkühlfish, Margarine ohne Zusatzstoffe und Kuchen aus selbst zubereitetem Mürbe- oder Hefeteig sowie selbst hergestellte Marmelade ohne Gelierzucker. Dagegen empfiehlt die pseudo-

allergene Diät von Werfel et al. wenig jungen Gouda, der laut Behr-Völtzer et al. als nicht geeignet erscheint, da er biogene Amine in unterschiedlicher Menge enthalten kann (2006, S. 117). Auch Beutling berichtet, dass der Gehalt an biogenen Aminen innerhalb der gleichen Sorte erheblich schwanken kann. So wurden höhere Konzentrationen in den Außenbezirken der Käslaibe nachgewiesen. Die Berichte in der Literatur zum Vorkommen von biogenen Aminen in Käse sind nur schwer vergleichbar, da häufig nur Mittelwerte sowie Minimal- und Maximalwerte der Konzentrationen angegeben sind (1996, S. 111).

Möglicherweise reicht es aus, überwiegend frische Nahrungsmittel zu verzehren und auf Lebensmittel zu verzichten, die besonders reich an biogenen Aminen sind, die enzymatisch hergestellt werden, sowie auf alle Lebensmittelzubereitungen denen Zusatzstoffe zugesetzt werden dürfen (Behr-Völtzer, 2006, S. 117). Zur Absicherung sind hier weitere Untersuchungen erforderlich.

Werden die Diäten wie beschrieben vier Wochen lang durchgeführt, sind keine Nährstoffdefizite zu erwarten. Um eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen sollte dem Patienten empfohlen werden, möglichst alle der geeigneten Lebensmittel zu verzehren (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004b, S. 164).

Von ungesicherten Diäten ist in jedem Fall dringend abzuraten (Fellinger, 2001, S. 76). Aus Angst vor weiteren Symptomen schränken Betroffene ihre Lebensmittelauswahl oft so ein, dass die Diät einen größeren Leidensdruck verursacht als die Krankheit selbst (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004d, S. 100).

Um dies zu vermeiden sollte der Diätplan mit dem Patienten genau besprochen werden. Grundlegend für den Erfolg der Diät ist die Umsetzung in den jeweiligen Alltag. Daher sollte eine Ernährungsfachkraft in Abstimmung mit der Diät auf die individuellen Möglichkeiten der Patienten bezüglich Einkauf, Arbeitsplatz sowie die Bereitstellung von Tipps für die Zubereitung der Speisen eingehen.

Eine ausführliche Beratung erhöht die Bereitschaft zur Mitarbeit (Compliance) zwischen Patient und Berater und kann eventuelle Diätfehler der Klienten verhindern. Diese sind aufgrund der ambulanten Durchführung nicht auszuschließen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004b, S. 163; Kürzel et al., 2006, S. 226).

Stellt sich unter der Diät keine Besserung der Beschwerden ein, wird ein Nahrungsmittelzusammenhang als nicht wahrscheinlich angesehen. Dem Patienten wird dann eine normale Kost empfohlen (Kürzel, 2005, S. 90).

Einigen Patienten kann mit einer pseudoallergenarmen Diät sicherlich geholfen werden. Aber eine vollständig pseudoallergenfreie Ernährung ist nicht möglich. Faktoren wie häufiges Reisen und Verpflegung außer Haus können die Vermeidung von Zusatzstoffreichen Lebensmitteln außerdem erschweren. Auch sollte die Diät aufgrund einer möglichen Fehlernährung nur für einen begrenzten Zeitraum von 4 Wochen im Rahmen der Diagnostik durchgeführt werden.

#### **4.3.4 Auswirkung einer pseudoallergenarmen Diät auf den Hautzustand von Patienten mit chronischer Urtikaria**

Die beiden zuvor beschriebenen Diätformen wurden nicht im Rahmen einer Studie untersucht. Es existieren jedoch bereits einige Untersuchungen zum Thema Eliminationsdiät bei chronischer Urtikaria. Sie wurden meist vor oralen Provokationstestungen durchgeführt. Ein Vergleich der einzelnen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien, Studienbedingungen und Zielsetzungen jedoch schwierig (Worm et al., 2000, S. 17).

Bei Kirschhof et al. sprachen 44 % der Patienten auf eine additivafreie Diät an. Es handelt sich um eine deskriptive Studie, die nicht randomisiert ist. Mit 100 Teilnehmern ist die untersuchte Patientengruppe relativ klein. Die Kontrollgruppe bestand aus 10 Patienten mit physikalischer Urtikaria, deren Untersuchungsergebnisse allerdings nicht dargestellt sind. Die Diät bestand zunächst aus Tee und Zwieback und wurde drei Tage lang durchgeführt. Während der Provokationstests erhielten die Probanden eine Kinderkost, die frei von künstlichen Farbstoffen und Konservierungsstoffen (1982, S. 513f).

Supramaniam und Warner berichten, dass bei 21 von 24 Patienten ein Erfolg auf die Diät zu beobachten war. Insgesamt nahmen 43 Kinder an der Studie teil. Somit handelte es sich um eine sehr kleine Kohorte. Reagierten die Probanden positiv auf eine orale Provokation, erhielten sie entsprechende Diättempfehlungen. Die Diät wurde ambulant durchgeführt und retrospektiv beurteilt. Sie bestand aus zusatzstofffreier Kost und wurde nach vier bis sechs Wochen auf ihre Wirksamkeit

überprüft. Nähere Angaben werden allerdings nicht gemacht. Die Studie war deskriptiv, nicht randomisiert und ohne Kontrollgruppe (1986, S. 907ff).

In einer Studie von Zuberbier et al. wurden ebenfalls hohe Erfolgsquoten erzielt. 47 Patienten (70 %) mit chronischer Urtikaria sprachen auf die pseudoallergenarme Diät an. Es handelt sich um eine prospektive Studie, die weder randomisiert noch kontrolliert ist. In einem Zeitraum von zwei Jahren wurde eine kleine Kohorte von 67 Urtikariapatienten erfasst und untersucht. Nach sechs Monaten fand eine Nachuntersuchung statt bei der 38 von 39 Patienten, die von der Diät profitierten, keine bzw. nur wenige Symptome aufwiesen (1995, S. 486).

Ehlers et al. berichten, dass 13 von 16 (81 %) Teilnehmer unter der pseudoallergenarmen Diät erscheinungsfrei waren. Auch diese Untersuchung ist eine prospektive, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie. Mit 16 Probanden ist die untersuchte Testgruppe sehr klein. (1998, S. 1075f).

Pigatto und Valsecchi konnten bei 202 der 348 Probanden einen ernährungsbedingten Zusammenhang feststellen. Die Autoren führen jedoch selbst an, dass die Anzahl der positiven Ergebnisse ihrer Untersuchungen insgesamt höher war als die Zahl der Studienteilnehmer. Daher bestehen Zweifel in der Auflösung der Ätiopathogenese chronischer Urtikaria. Bei der Studie handelt es sich um eine deskriptive Fallstudie die weder randomisiert noch kontrolliert ist (2000, S. 306ff).

Zuberbier et al. (2002b), Ehlers et al. (1998) sowie Pigatto und Valsecchi (2000) führten mit ihren Studienteilnehmern eine „pseudoallergenarme Diät“ durch. Bei Zuberbier und Ehlers dauerte die Diätphase zwei bis drei Wochen. Bei Pigatto und Valsecchi findet sich keine Zeitangabe. Vermutlich wurde sie jedoch ebenso lange eingehalten wie bei Zuberbier et al. (1995), da es sich um die gleiche Diät handelt. Sie ist arm an künstlichen Zusatzstoffen und natürlich vorkommenden Stoffen wie Salicylsäure, Aromastoffe und biogene Amine. Sie wurde in Kapitel 4.3.2 ausführlich vorgestellt.

Laut Kirschhof et al. kann durch eine spezifische Therapie in Form einer Diät die Heilungschancen signifikant verbessert werden. Sie fordern eine strengere Einhaltung der Deklarationspflicht und empfehlen diese zu erweitern (1982, S. 518).

Durch die ambulante Durchführung der Eliminationsdiät bei Supramaniam und Warner ist die Gefahr von Diätfehlern sehr groß. Auch ist nicht auszuschließen, dass sich das Ernährungsverhalten durch die Behandlung geändert hat. Als Ursache für

die Verbesserung während der Diät sehen die Autoren die Möglichkeit einer spontanen Remission sowie eine flüchtige Intoleranz auf Zusatzstoffe (1986, S. 907).

Ehlers et al. vermuten, dass das unterschiedliche zeitliche Ansprechen auf die Diät möglicherweise durch Unterschiede im Pathomechanismen der nicht-allergischen Hypersensitivität begründet ist (1996, S. 274) Zuberbier et al. (1995) beobachteten bei 2/3 der Probanden die von der Diät profitierten in den ersten fünf Tagen eine Verbesserung des Hautbildes. Bei den restlichen 1/3 der Patienten trat eine Remission nach mehr als einer Woche auf.

Warum die genannten Diäten erfolgreich waren, konnte durch die Studien jedoch nicht eindeutig geklärt werden.

#### **4.4 Orale Provokationstest**

Ziel dieses diagnostischen Verfahrens ist der Nachweis von Hypersensitivitäten auf oral zugeführte Nahrungsmittel- oder Nahrungsmittelzusätze. Daneben kann gegebenenfalls auch die Verträglichkeit dieser Substanzen belegt werden (Przybilla et al., 2000, S. 87f). Provokationstests sollten erfolgen, wenn es unter der Eliminationsdiät bzw. bei der oligoallergenen Kost zu einer deutlichen Besserung des Hautbildes, einer kompletten Remission der Beschwerden (Gesamt-Score 0) oder zumindest eine deutliche Reduktion der einzelnen Parameter kommt (Werfel et al., 2000, S. 573).

Eine Besserung der Symptome unter Eliminationsdiät bestätigt noch nicht eindeutig den bestehenden Verdacht einer Nahrungsmittel-Hypersensitivität, erst eine Provokation erbringt den endgültigen Beweis (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004e, S. 68). Ergibt die Anamnese klare Hinweise auf eine auslösende Substanz, z. B. durch die Angabe heftiger Symptome oder bei schweren anaphylaktischen Reaktionen, werden keine Provokationstests durchgeführt (Bahna zitiert nach Wedi, Niggemann, 2006, S. 262; Fellingner, 2001, S. 76).

Das Ziel dieser Diplomarbeit besteht darin zu klären, ob die bisher empfohlene Gestaltung und der Ablauf von Provokationstests für Patienten mit chronischer Urtikaria geeignet sind und wie sie in die Diagnostik einbezogen werden sollte.

#### 4.4.1 Stellenwert von Provokationen mit Nahrungsmitteln

Orale Provokationen haben in der Diagnostik der allergischen und nicht-allergischen Hypersensitivität, auch offen durchgeführt, einen hohen Stellenwert. Hauptsächlich die offenen Provokationstests weisen dabei jedoch Grenzen auf, z. B.

- durch psychologische Faktoren,
- durch fehlende Objektivierung,
- bei zu erwartenden Spätreaktionen.

Vor gravierenden diätetischen Maßnahmen (z. B. kuhmilchfreie Ernährung bei Säuglingen und Kleinkindern) sollten orale Provokationen primär doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt werden (Wedi, Niggemann, 2006, S. 262).

Dieses Vorgehen (double-blind, placebo-controlled food-challenge, (DBPCFC)) ist nach wie vor der „Goldstandard“ in der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien und nicht-allergischen Hypersensitivitäten (Niggemann, Wahn, 2002, S. 215). Doppelblind bedeutet, dass weder der Arzt noch der Patient wissen, wann das Verum bzw. das Placebo verabreicht werden. Dadurch wird die psychische Komponente ausgeschlossen (Fellinger, 2001, S. 76). Nur mit dieser Art der Provokation ist die Interpretation der Testergebnisse weitgehend objektiv. Eine Beeinflussung durch die eigene Erwartungshaltung des Patienten und des Arztes wird somit ausgeschlossen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004e, S. 68).

Bei einfach-blinden Provokationstests wissen lediglich die Probanden nicht, ob sie das Verumpräparat oder das Placebo erhalten. Die Bedeutung der Diagnose einer Hypersensitivität für die Lebensführung des Patienten kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Nur gesicherte Auslöser können konsequent eliminiert werden. Dies rechtfertigt den manchmal erheblichen Aufwand von Provokationstests (Przybilla et al., 2000, S. 88).

Bei Erkrankungen, die wechselhaft und schubweise verlaufen, wie die chronische Urtikaria, ist eine Reaktion, die im Zusammenhang mit einem DBPCFC auftritt, dennoch nicht ohne weiteres auf die Provokation zu beziehen. Sie kann auch dem „natürlichen“ Krankheitsverlauf zuzuordnen sein.

Letztendlich garantiert nur eine kenntnisreiche, sehr kritische und alle Faktoren im Zusammenhang betrachtende Beurteilung der Reaktionen die Zuverlässigkeit der Diagnostik. Dies gilt sowohl bei einfachblinden als auch bei doppelblinden Tests (Przybilla et al., 2000, S. 96).

#### 4.5 „Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe“ (Werfel et al, 2000)

Es handelt sich hier um eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (AWMF), entwickelt von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Sie stellt eine systematisch entwickelte Hilfe für Ärzte dar und dient der Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruht auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Sie soll für mehr Sicherheit in der Medizin sorgen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen.

Zunächst erfolgt eine zweitägige Provokation in Form einer pseudoallergenreichen Kost, um eine Beteiligung der als Triggerfaktoren angesehenen Nahrungsmittelinhaltsstoffe ausschließen zu können. Dazu zählen Additiva wie Salycilate, Benzoate, Sulfite, Antioxidantien und biogene Amine. Es werden in größeren Mengen Lebensmittel verzehrt, die reich an Zusatzstoffen und natürlich vorkommenden Substanzen sind. Als Beispiel zeigt Tabelle 14 einen Ernährungsplan für eine pseudoallergenreiche Kost.

**Tabelle 14:** Pseudoallergenreiche Provokationskost  
(Werfel et al., 2000, S. 575 modifiziert nach Ehlers 1996, S. )

<b>Tag 1</b>	
<b>Frühstück</b>	50 g Müsli mit 3-4 (25 g) Trockenaprikosen (geschwefelt) und 125 g Fruchtojoghurt (mit Sorbinsäure)
<b>Mittag</b>	150-200 g Kartoffelsalat (mit Benzoe- und Sorbinsäure) 1 EL Perlzwiebeln (mit Schwefeldioxid) 150 g Heringsfilet in Sahnesauce (mit Benzoessäure) 200 ml Weißwein 150 g Himbeeren, Erdbeeren, Johannisbeeren (frisch oder TK)

<b>Nachmittag</b>	1 Bounty (2 x 1) oder ähnliches Rote Grütze (mit Amaranth, Chinolingelb, Gelborange S) mit 1 EL Buntstreusel (Chinolingelb, Cochenille rot A, Patentblau V) und 2 Cocktailkirschen (Erythrosin, Cochenille rot A) 1 Dose Cola light
<b>Abendbrot</b>	2 Scheiben Brot (mit Konservierungsstoffen) 20 g Margarine (mit Konservierungsstoffen) 3 x 30 g gereifter Käse (alter Gouda, Edelpilz, reifer Brie oder Camembert) 200 ml Rotwein
<b>Tag 2</b>	
<b>Frühstück</b>	2 Scheiben Brot (mit Konservierungsstoffen) 20 g Margarine (mit Konservierungsstoffen) 50 g Diabetikerkonfitüre (mit Sorbinsäure)
<b>Mittag</b>	In Wein kochen: 100 g Tomaten, 50 g Sellerie, 100 g Paprika, Brühe (mit Glutamat), Knoblauch, 5 Oliven (geschwärzt), Gewürze: Paprika, Thymian, Oregano, Pfeffer, Muskat Beilage: 200 g vorbehandelte Kartoffeln (mit Schwefel), 125g 5-Frucht-Cocktail (mit Erythrosin)
<b>Nachmittag</b>	150 g Milchreis mit Zimt und Zucker
<b>Abendbrot</b>	2 Scheiben Brot (mit Konservierungsstoffen) 20 g Margarine (mit Konservierungsstoffen) 1 Scheibe Schinken und 2 Scheiben Wurst Tomatensalat aus 200 g Freilandtomaten, Öl, Essig, Honig und Dill 1 Apfel

Die vorgestellte pseudoallergenreiche Kost soll die „alltägliche“ In-vivo-Situation des Patienten besser wiedergeben als die Provokation mit Einzelsubstanzen.

Bleiben nach diesen zwei Tagen klinische Reaktionen aus, empfehlen die Autoren eine Verlängerung der Provokationskost um weitere zwei Tage. Kommt es auch danach nicht zu Symptomen, kann die Untersuchung beendet werden, da Provokationen mit Zusatzstoffen vermutlich ebenfalls keine Reaktionen hervorrufen

können. Bei einer positiven Reaktion in Form von urtikariellen Hautsymptomen und/oder Angioödemem erfolgt eine erneute pseudoallergenfreie Diätphase bis sich die Symptomatik gebessert hat. Anschließend wird dem Patienten eine Sammelexposition mit verschiedenen Zusatzstoffen vorgeschlagen.

Erst nach einer positiv verlaufenden Sammelprovokation erfolgt die schrittweise Aufschlüsselung mit den Einzelsubstanzen. In Tabelle 16 ist der zeitliche Optimalfall dargestellt. Sie zeigt ein bewährtes, mehrtägiges Expositionsschema mit den wichtigsten Nahrungsmitteladditiven und ihren Dosierungen.

**Tabelle 15:** Expositionsprotokoll bei „nicht-präzisiertem Verdacht“ auf eine Pseudoallergie (Werfel et al., 2000, S. 574)

**1. Provokationstag**

Pseudoallergenreiche Kost, Tag 1 (siehe Tabelle 15)

**2. Provokationstag**

Pseudoallergenreiche Kost, Tag 2 (siehe Tabelle 15)

**3. Provokationstag**

Sammelexposition

**Eine Kapsel zur Sammelexposition enthält folgende Inhaltsstoffe:**

- Farbstoffmix (Chinolingelb, Gelborange S, Azorubin, Amaranth, Erythrosin, Ponceau 4 R, Patentblau, Indigocarmin, Brillantschwarz, Eisen III-oxid rot, echtes Cochenille) je 5 mg
- Sorbinsäure 1000 mg
- Natriumbenzoat, p-Hydroxybenzoesäure je 1000 mg
- Kaliumdisulfit 300 mg
- Natriumnitrat 100 mg
- Natriumglutamat 500 mg
- Tartrazin 50 mg
- Natrium-Salicylat 1000 mg
- Antioxidanzien (BHA, BHT, Propylgallate, Tocopherol, Kaffeesäure) je 50 mg

**4. Provokationstag**

identische Anzahl Placebokapseln

Tritt eine positive Reaktion nach einem Expositionsschritt auf, erfolgt eine erneute Provokation erst bei einer Reduktion des Urtikaria-Scores auf  $< 3$  und Nicht-Vorhandensein von Angioödem. Bei positiven urtikariellen Reaktionen nach der Sammelexposition wird eine doppelblinde orale Provokation von Einzelstoffen durchgeführt. Die Dosierung entspricht dabei den in Tabelle 15 angegebenen Mengen. Bei schweren klinischen Reaktionen erfolgt abweichend davon eine Titration einiger Stoffe.

**Tabelle 16:** Beispiel einer Titration von Einzelstoffen  
(Werfel et al., 2000, S. 576)

Stoffname	Dosierungsvorschläge
Aspartam	50, 250 mg
Glutamat	0,5, 2,5 g
Natrium-Benzoesäure	50, 250, 500 mg
Natrium-Nitrit	2, 10, 20 mg
Natrium-Salicylat	100, 250, 500, 1000 mg
Kalium-Metabisulfit	10, 50, 100, 300, 500 mg
Tartrazin	10, 50 mg

Eine positive Placebo-Provokation lässt Zweifel an einer eventuell positiven Verum-Provokation aufkommen (Bahna zitiert nach Werfel et al., 2000, S. 576). In diesem Fall werden die vorherigen Testungen wiederholt und vermehrt Placebo-Provokationen eingeplant.

Erfolgt lediglich eine positive Reaktion auf die pseudo-allergenreiche Kost, erfolgt ein langsamer Kostaufbau unter Hinzunahme von einem neuen Nahrungsmittel alle drei Tage, bis im Idealfall eine individuelle „therapeutische Diät“ empfohlen werden kann.

#### 4.5.1 Diskussion

Werfel et al. sehen primär von oralen Provokationstestungen mit Nahrungsmitteladditiven als Einzelsubstanzen ab, aufgrund der Diskrepanz der Ergebnisse. Stattdessen empfehlen sie eine zwei- bis viertägige pseudoallergenreiche Kost und anschließend eine doppelblinde, placebokontrollierte Sammelexposition mit Zusatz-

stoffen. Führt dies zu einer positiven Reaktion, dann erfolgt die schrittweise Aufschlüsselung der einzelnen Substanzen.

Die Provokation mit pseudoallergenreicher Kost soll dabei die „alltägliche“ In-vivo-Situation des Patienten besser widerspiegeln als die Provokation mit Einzelsubstanzen (2000, S. 573f). Auch die DGE AG „Diätetik in der Allergologie“ empfiehlt diese Vorgehensweise (2004b, S.163). Die Alternative, statt anhand von Einzelsubstanzen durch pseudoallergenreiche Kost zu provozieren lässt laut Ehlers et al. zwar keine Identifizierung bestimmter Auslöser zu, es bestätigt aber, dass einige Lebensmittel ein pseudoallergenes Potenzial besitzen (1996, S. 274).

Biogene Amine werden nach Werfel et al. nicht getestet. Da sie als häufiger Auslöser der chronischen Urtikaria gelten sollten sie jedoch in jedem Fall mit provoziert werden, um das gesamte Spektrum der Auslöser zu erfassen.

## **5 METHODIK UND VORGEHENSWEISE**

### **5.1 Vorgehensweise bei der Literaturrecherche**

Die für diese Diplomarbeit ausgewählten klinischen Studien sollen den aktuellen Wissensstand zum Thema Eliminationsdiäten und orale Provokationen in der Diagnostik der chronischen Urtikaria wiedergeben.

Die Literaturrecherche erfolgte anhand der medizinischen Datenbanken „PubMed“ ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) und „Medline“ ([www.medline.de](http://www.medline.de)). Hierzu wurden folgende Schlagwörter kombiniert in die Suchmaschinen eingegeben:

- chronic urticaria
- double-blind, placebo-controlled study
- pseudoallergenfree-diet

Als weiteres Suchkriterium wurde festgelegt, dass die Studien möglichst nicht vor 1980 durchgeführt wurden. Zusätzlich zu den oben genannten Datenbanken wurde über das Online-Fachzeitschriftenprogramm der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg sowie der elektronischen Fachzeitschriftenbibliothek der Universitätsbibliothek Regensburg recherchiert.

Außerdem wurde in der allgemeinen Internetdatenbank „Google“ ([www.google.de](http://www.google.de)) gesucht. Zur Auswahl der Studien wurde darüber hinaus die Fachliteratur mit einbezogen. Dazu gehört der Fachartikel „Stellenwert von Lebensmittelunverträglichkeiten bei chronischer Urtikaria“ (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004a, S. 148f) sowie der Überblick über Studien an Patienten mit chronischer Urtikaria aus Ehlers et al. (1996, S. 272).

## 5.2 Evidenzbasierte Medizin

„Evidence-based medicine“ (EbM, zu Deutsch: „nachweisbasierte Medizin“) wird definiert als „...den gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten, externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ (Sackett et al., 1997 zitiert nach Schwarzer et al., 2002, S. 137).

Dies sagt aus, dass der Arzt von einem konkreten Patientenproblem ausgehend, die Situation definiert. Anschließend wird durch eine systematische Literaturrecherche die beste Evidenz gesucht. Diese wird kritisch bewertet und mit ihrer Wirkung im Zusammenhang mit der besonderen Patientensituation beurteilt. Mit den gewonnenen Erkenntnissen wird unter Berücksichtigung der Vorstellungen des Patienten das gestellte Problem gelöst (Kunz et al., 2001, S. 371).

Der Wissenstransfer aus der klinischen Forschung in den praktischen Alltag soll damit transparenter gemacht und vereinfacht werden. Die evidenzbasierte Medizin beruht somit nicht allein auf der Grundlage wissenschaftlicher Studien, sondern ist ein Zusammenschluss von drei Aspekten:

- der Werte und die Wünsche des Patienten
- der Arzt mit seiner individuellen klinischen Erfahrung und
- der aktuelle Stand der klinischen Forschung

(Das Deutsche Cochrane Zentrum, 25.01.2007, [www.cochrane.de](http://www.cochrane.de)).

Um klinische Studien hinsichtlich ihrer Beweiskraft beurteilen und einordnen zu können, bedarf es bestimmter Kriterien und einem einheitlichen Vorgehen. Dazu ist neben der Übertragbarkeit und Umsetzbarkeit der Studienergebnisse vor allem ihre Validität zu prüfen (Raspe, 2007, S. 14f). Unter Validität versteht man das Ausmaß, in dem ein Studienergebnis die Wirklichkeit widerspiegelt und frei von systematischen Messfehlern (Bias) ist (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), 22.01.2007, [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)).

Die wichtigsten Instrumente, einen Bias zu vermeiden, bestehen in der Einführung einer Kontrolle, der Randomisierung und der Verblindung der untersuchten Maßnahmen. Trotz ihrer Einschränkungen ist die randomisierte, kontrollierte und

doppelblinde Studie die verlässlichste und objektivste Methode mit der höchsten Aussagefähigkeit, da sie am wenigsten für einen Bias anfällig ist (Kleist, 2006, S. 47).

Die EbM hat zum Ziel, die Qualität der veröffentlichten medizinischen Daten zu bewerten und zu verbessern. Sie dient damit als wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung. Gleichzeitig soll mit Hilfe der evidenzbasierten Medizin die Aussagekraft medizinischer Untersuchungen eingeordnet sowie künftiger Forschungsbedarf festgestellt werden.

In Deutschland gehören seit Mitte der 90er Jahre auch Leitlinien (clinical practice guidelines) zur EbM. Sie wurden unter Zuhilfenahme der Methoden evidenzbasierter Medizin hergestellt. Ihre Nutzung dient als Entscheidungshilfe zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie. Es gibt Wissenschaftsbereiche, in denen gilt, was nicht „evidenzbasiert“ ist, als nicht mehr existent.

Im Bereich der Ernährung gibt es bisher nur wenige Leitlinien. Dazu gehören Leitlinien zur Behandlung von Adipositas, Ernährungsempfehlungen bei Diabetes oder die Vorgehensweise bei Allergien (DGEInfo, 2002, S. 134; Erbersdobler, 2004, S. 360). Die Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Urtikaria“ aus dem Jahr 2002 ist ebenfalls auf dieser Basis erstellt worden.

Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), sowie die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) koordinieren die Aktivitäten der unterschiedlichen Leitlinienprogramme (ÄZQ, 22.01.2007, [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)).

### **5.3 Evidenzklassen**

Zur richtigen Einschätzung ihrer Aussagekraft werden die Studien in so genannte Evidenzklassen („levels of evidence“) eingeteilt, die in Tabelle 14 dargestellt sind. Dieses Klassifikationsschema wird nach den für Leitlinien national und international geltenden Qualitätskriterien gegliedert. Die Kriterien wurden unter anderem von der „US Agency for Healthcare Research and Quality“ (AHCPR, 1992) und von der „Canadian Task Force on preventive Health Care“ (CTFPHC, 1979) erarbeitet (25.01.2007, [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov); [www.ctfphc.org](http://www.ctfphc.org)).

**Tabelle 17:** Hierarchie der Evidenz

(ÄZQ, 22.01.2007, www.leitlinien.de, in Anlehnung an Schwarzer et al., 2002, S. 142)

Evidenzklasse	Evidenz-Typ	Empfehlungsgrad
I a	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten	A
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie	
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisation	B
II b	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie	
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Fall-Kontrollstudien)	C
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg	

Die wissenschaftliche Aussagekraft der einzelnen Stufen ist unterschiedlich stark. So haben Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien der Stufe I a eine sehr hohe Aussagekraft für die Wissenschaft, während Studien der Stufe IV, basierend auf Berichten und Meinungen von Expertenkreisen die geringste Aussagekraft besitzen.

Eine weitere Einteilung der Evidenzstufen erfolgt nach ihrer klinischen Relevanz. Diese Unterteilung wird in Härte- bzw. Empfehlungsgrade vorgenommen:

- **Empfehlungsgrad A:** basiert auf Studien der Evidenzklassen I a und I b und beschreibt Studien mit hoher Aussagekraft und klinischer Relevanz
- **Empfehlungsgrad B:** basiert auf Studien der Evidenzklassen II a und II b und ist aus klinischer Sicht zweitrangig
- **Empfehlungsgrad C:** basiert auf Studien der Evidenzklasse IV, die als drittrangig anzusehen sind

(ÄZQ, 22.01.2007, www.leitlinien.de)

Eine wissenschaftliche Untersuchung sollte unter anderem doppelblind und randomisiert durchgeführt werden, um eventuelle äußere Faktoren auszuschließen. Neben einem entsprechend langen Zeitraum ist es wichtig, dass die Gruppenstruktur möglichst homogen ist, um Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Dazu zählt z. B. der Ausschluss möglicher Erkrankungen der Probanden. Die Nebenbedingungen der Studie sind für die Kontrollierbarkeit von Bedeutung. Dazu zählt, ob sie im Rahmen eines Klinikaufenthaltes durchgeführt wurden oder die Probanden ambulant eigenständig Protokoll führten.

## **6 VORSTELLUNG DER STUDIEN**

Dieses Kapitel stellt die recherchierten Studien über Patienten mit chronischer Urtikaria zusammen. Ein Auswahlkriterium war eine vermutete nicht-allergische Nahrungsmittel-Hypersensitivität. Vorgestellt wird die Vorgehensweise von doppelblinden placebokontrollierten oralen Provokationstests mit Nahrungsmittelzusatzstoffen und natürlich vorkommenden Inhaltsstoffen.

Es gibt nur wenige Studien die neue Aspekte im Hinblick auf die Leitlinien liefern. Die Arbeit von Zuberbier et al. erschien besonders interessant, da die Autoren neue Komponenten als Auslöser der Urtikaria identifizieren wollten. Zudem ist sie die aktuellste Studie. Daher wird sie nachfolgend detailliert wiedergegeben und diskutiert. Die übrigen Studien werden anschließend zur Vollständigkeit dargestellt und kurz erläutert.

### **6.1 “Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria” (Zuberbier et al., 2002b)**

Die Studie wird der Evidenzklasse IIa mit dem Empfehlungsgrad B zugeordnet. Es handelt sich um eine prospektive Studie, die nicht randomisiert jedoch kontrolliert ist. Anhand dieser Studie wollten die Autoren weitere Pseudoallergene in Nahrungsmitteln als Auslöser der chronischen Urtikaria identifizieren. Die Untersuchung konzentrierte sich dabei auf Nahrungsmittel, die häufig als Quaddeln auslösend angegeben wurden. Dies waren Tomaten, Weißwein und Kräuter.

#### **6.1.1 Patienten und Methoden**

Untersucht wurde eine kleine Kohorte von 33 Patienten mit chronischer Urtikaria, bei denen täglich spontan Quaddeln auftraten. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 22 Frauen und 11 Männer im Alter von 16-70 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 47,8 Jahren. Fünf Patienten waren zudem von einer physikalischen Urtikaria betroffen. Davon hatten jeweils 2 eine cholinergische oder dermographische Form. Ein Proband reagierte auf Hitze.

Bei drei Testpersonen wurden mittels Hauttests bzw. oralen Provokationen eine Typ-I-Reaktion auf Birke, Pfirsich und Milbe diagnostiziert. Spezifisches IgE auf Tomaten war in keinem Fall positiv. Zwei Patienten waren an einer Schilddrüsenentzündung erkrankt und jeweils einer an einer Helicobacter pylori assoziierten Gastritis und einer Aspirin®-Intoleranz. Bei allen Patienten kam es zu einer Besserung der Symptomatik durch eine pseudoallergenfreie Diät.

#### **6.1.1.1 Präparation der Lebensmittel-Extrakte**

Als Testnahrungsmittel dienten je eine große Menge sonnengereifte Freilandtomaten (Canary-Inland), Gewächshaus-Tomaten zur Massenspektroskopie und organisch angebauter trockener Weißwein aus Frankreich.

Je 100 g Tomaten wurden gemischt und umgehend für zehn Sekunden in kochendes Wasser gegeben, um Enzyme zu inaktivieren. Ebenso wurde der Wein gemischt. Durch eine Wasserdampfdestillation über zwei bis drei Stunden wurden flüchtige Rückstände und Komponenten extrahiert. Die Dampfdestillation erreicht dabei eine größere Ausbeute der Stoffe mit hohem Siedepunkt als Wasser. Das Herausziehen mit organischen Lösungsmitteln wäre für die nachfolgenden oralen Provokationstests ungeeignet. Die ersten 100 ml des Wasserdampfextraktes wurden aufgefangen, da sie die flüchtigen Komponenten von Tomaten oder Wein enthalten.

Die Extrakte und Rückstände wurden auf ihren Gehalt an Salicylsäure (Tomaten), Histamin (Tomaten und Wein) und Schwefeldioxid (Wein) analysiert. Die Dampfdestillate wurden mit Diethylether gezogen und mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend konzentriert. Als interner Standard wurden n-Heptane hinzugefügt.

Außerdem wurden Auszüge (Öle) von den folgenden Kräutern verwendet: Basilikum, Bockshornklee, Kreuzkümmel, Dill, Ingwer, Koriander, Kümmel, Kurkuma, Petersilie, Pfeffer, Rosmarin und Thymian. Die vermischten Auszüge wurden in Kapseln gefüllt in einer Menge, die der durchschnittlichen Aufnahme dieser Kräuter in gut gewürztem Essen entspricht.

### **6.1.1.2 Orale Provokationstests**

Alle Studienteilnehmer wurden in aufeinander folgenden Tagen oral provoziert mit 200 g Canary Island Tomaten, 200 ml französischem Weißwein und einer Mischung aus Kräuterextrakten (Ölen).

Aufgrund der großen Menge an Testmaterial konnten die Provokationen mit Weißwein und Tomaten nicht blind erfolgen. Im Fall einer positiven Reaktion auf Tomaten oder Weißwein wurden weitere Provokationstests durchgeführt mit der gleichwertigen Menge an Extrakten und Rückständen die dem natürlichen Essen entsprachen sowie mit Salicylaten und Natrium-Metabisulfiten.

Außerdem wurden die Patienten mit herkömmlichen Pseudoallergenen in Nahrungsmitteln oral doppelblind provoziert. Die Zusatzstoffe entsprachen dabei in ihrer Auswahl und Dosierung derer in Zuberbier et al. (1995), mit Ausnahme des Natrium-Metabisulfit, das in einer Menge von 50 mg statt wie 1995 in einer Dosierung von 100 mg verabreicht wurde.

Das Placebo Siliciumoxid-Mannit, bestand aus der gleichen Anzahl Kapseln, der gleichen Farbe und Größe. Trat eine mäßige bzw. schwere Reaktion auf, so wurden am darauf folgenden Tag keine Provokationstests durchgeführt.

### **6.1.1.3 In-vitro-Tests**

Den Studienteilnehmern sowie den Kontrollpersonen wurden Hautbiopsieproben entnommen, um den Gehalt und die Ausschüttung von Mastzell-Histaminen zu untersuchen. Diese wurden gewogen, in sechs gleich große Teilstücke zerlegt und enzymatisch aufgespalten. Die Aufspaltung erfolgte durch eine einstündige Inkubation mit Collagenase und Hyaluronidase. Jede Probe wurde für 30 Minuten vorinkubiert und mit einer Pufferlösung, Tomatenextrakt oder einer Mischung von Pseudoallergenen provoziert.

Um die Gewebekonzentration während einer oralen Provokation zu simulieren, wurde eine Verdünnung mit der Pufferlösung von 1:500 vorgenommen. Anschließend wurde für weitere 30 Minuten mit Anti-IgE, Komplementfaktor C5a und Substanz P oder mit einer Pufferkontrolle provoziert. Abschließend wurde der Histamingehalt bestimmt. Die Hautbiopsieproben der Studienteilnehmer und der

Kontrollpersonen hatten nahezu das gleiche Gewicht. Die Histaminmenge war bei den Patienten mit Urtikaria jedoch signifikant höher. Auch die spontane Histamin-Ausschüttung der Mastzellen war weit höher als bei der Kontrollgruppe. Das Tomatenextrakt löste keine erhöhte Histamin- und Anti-IgE- Ausschüttung bei den Biopsieproben aus, allerdings kam es zu einer vermehrten Abgabe von Substanz P und C5a.

### 6.1.2 Ergebnisse

Die Haut-Prick-Tests fielen bei allen Patienten negativ aus. Ebenso wurde kein spezifisches IgE auf Tomate in den Blutproben der Probanden nachgewiesen. Durchschnittlich zwei bis vier Stunden nach der Provokation traten urtikarielle Symptome auf. Falsch-positive Reaktionen auf doppelblinde Provokationen mit Placebos kamen nicht vor. Tabelle 18 fasst die Ergebnisse der oralen Provokation in der Häufigkeit und dem Grad der klinischen Reaktionen zusammen

**Tabelle 18:** Ergebnisse der oralen Provokationstests  
(Zuberbier et al., 2002b, S. 345; Übersetzung laut Autorin)

Anzahl der Probanden mit klinischen Reaktionen				
Testsubstanz (Anzahl der getesteten Probanden)	++	+	(+)	–
Wein (26)	1	6	3	16
Wein-Destillat (26)	0	7	0	19
Wein-Rückstand (26)	0	0	4	22
Pseudoallergen-Mischung (24)	1	11	2	10
Natrium-Metabisulfit (17)	0	1	2	14
Salicylsäure (17)	0	0	3	14
Kräuter (17)	0	8	1	8

++ schwer, + mäßig, (+) fraglich, nur Pruritis, – keine Reaktion

Die klinischen Reaktionen wurden wie folgt bewertet: „++“ oder „+“ galten als positive Reaktionen, „(+“ oder „–“ als fragliche bzw. keine Reaktion. Am häufigsten konnte bei ganzen Tomaten (76 %) eine positive Reaktion beobachtet werden. 45 % der Probanden reagierten auf das Tomaten-Destillat und 15 % auf die Rückstände.

Die Anzahl der Teilnehmer, die auf die Pseudoallergen-Mischung reagierten war mit 50 % ähnlich hoch, gefolgt von Reaktionen auf Kräuter (47 %), unfraktioniertem Wein (44 %) und Weinextrakt (27 %). Lediglich ein Patient (6 %) zeigte eine Reaktion auf Natrium-Metabisulfit, reagierte jedoch nicht auf Wein. Keiner der Testpersonen reagierte positiv auf den Wein-Rückstand.

Alle, bis auf zwei Probanden, mit einer Pseudoallergie auf Nahrungsmittel reagierten auf mindestens eine Testsubstanz. Die folgende Tabelle zeigt, wie viele Studienteilnehmer auf Tomaten oder auf Tomaten in Kombination mit anderen Lebensmitteln reagierten.

**Tabelle 19:** Positive Reaktionen auf Tomaten oder Kombinationen mit anderen Lebensmitteln  
(Zuberbier et al., 2002b, S. 345; Übersetzung laut Autorin)

Reaktion auf:	Prozentzahl der Probanden (n = 31)
Tomaten	32,3
Tomaten und Pseudoallergen-Mischung	25,0
Tomaten und Weißwein	15,4
Tomaten mit Pseudoallergen-Mischung und Weißwein	29,4

Tabelle 19 belegt, dass 32,3 % der Patienten nur auf Tomaten reagierten. Insgesamt 69,8 % zeigten zudem eine positive Reaktion in Kombination mit anderen Lebensmitteln. Der Prozentsatz an Patienten, die nur auf den Weißwein oder die Pseudoallergen-Mischung reagierten, war mit 7,7 % bzw. 8,3 % dagegen wesentlich niedriger. Nur ein Studienteilnehmer zeigte eine Kreuzreaktion mit diesen beiden Substanzen. Der einzige Proband, der auf Natrium-Metabisulfit reagierte, zeigte auch eine positive Reaktion auf Tomaten und deren Destillat sowie auf die Pseudoallergen-Mischung. Die Reaktion auf Weißwein war dagegen negativ, was vermutlich an dem niedrigen Gehalt an Sulfit lag.

### 6.1.2.1 Ergebnisse der analytischen Verfahren

Da Histamine, Salicylsäure und Schwefeldioxid in Tomaten oder Wein eine nicht-allergische Hypersensitivität auslösen können, wurden die Fraktionen auf diese

Substanzen hin analysiert. Die Tomatenextrakte enthielten im Gegensatz zu dem Rückstand nur eine geringe Menge an Salicylsäure und keine Histamine. Dennoch traten die positiven Reaktionen vorwiegend bei den Tomatenextrakten auf. Zudem reagierte keiner der Probanden signifikant auf die hohen Dosen von Salicylsäure (100 g) als Einzelgabe.

Der Gehalt an Schwefeldioxid und Histamin war im Weißwein-Destillat ebenfalls gering, wobei der Histamingehalt im Weinrückstand ähnlich gering war wie bei dem Rückstand der Tomaten. Durch eine Gaschromatographie wurden die Extrakte der Freiland-Tomaten mit denen der Gewächshaus-Tomaten verglichen, um Bestandteile zu identifizieren, die eventuell durch den Reifungsprozess entstanden sind. Hier kann man deutlich sehen, dass die Freiland-Tomaten mehr Inhaltsstoffe aufweisen als die Gewächshaus-Tomaten. Sie enthielten zusätzlich 5 Bestandteile: 2 Aldehyde, 2 Ketone und ein Alkohol.

### **6.1.3 Diskussion**

Obwohl bis heute hauptsächlich Lebensmittelzusatzstoffe als Ursache für pseudoallergische Reaktionen auf Nahrungsmittel verantwortlich gemacht werden, konnte durch diese Studie nachgewiesen werden, dass natürliche Inhaltsstoffe aus Tomaten, Weißwein und Kräutern genauso häufig Hypersensitivitäts-Reaktionen auslösen können.

Die meisten positiven Reaktionen traten nach der Provokation mit den ganzen Tomaten auf. Patienten, die auf Weißwein reagierten, zeigten ausschließlich eine Reaktion auf das Wein-Destillat. Die positiven Reaktionen auf Kräuter waren wahrscheinlich den Nichtprotein-Komponenten zuzuschreiben, da in der Studie nur mit Kräuter-Ölen getestet wurde.

Nicht-allergische Reaktionen sind dosisabhängig und häufig nicht auf einen Inhaltsstoff begrenzt. Das wird von der großen Anzahl an Mehrfach-Reaktionen bei den Patienten mit einer Sensibilität auf Tomaten unterstrichen. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass lediglich 2/3 der Teilnehmer, die auf das Tomatendestillat oder Extrakt reagierten, eine positive Reaktion auf eine orale Provokation mit einer ganzen Tomate zeigten.

Es könnte auch daran liegen, dass eine hohe Anzahl an Patienten auf die pseudoallergene Mischung reagierte, die Konservierungsstoffe und Farbstoffe enthielt, was bereits in vorherigen Studien mit oralen Provokationen bestätigt wurde. Die Untersuchung ergab außerdem, dass Salicylsäure nicht für die Reaktionen verantwortlich war. Sie wurde nicht in den Destillaten nachgewiesen und keiner der Patienten reagierte auf Salicylat als Einzelsubstanz.

Auch Histamin wurde nur in den Rückständen von Tomaten und Weißwein nachgewiesen. Jedoch reagierte bei der oralen Provokation keiner der Patienten auf Tomaten- oder Weinrückstände. Die Reaktion auf den Tomaten-Rückstand bei den getesteten Patienten ist wahrscheinlich nicht zu erklären. Kanny et al. bestätigten kürzlich das Konzept, dass eine Wein-Intoleranz unabhängig von seinem Histamin-Gehalt ist. Sulfite verursachten Asthma nach Weingenuss und würde somit die Reaktionen auf das Wein-Destillat sehr gut erklären (2001, S. 375ff). Dennoch können die Autoren eine Histamin-Sensibilität bei einigen der Patienten nicht ausschließen.

Der Schwefeldioxid-Gehalt der verwendeten Weinprobe war mit 149,0 mg/l geringer als der Gehalt von in Deutschland zum Verkauf freigegebener Weißweine oder Rotweine (150-400 mg/l). Lediglich ein Patient reagierte auf Natrium-Metabisulfit (50 mg) als Einzelsubstanz. Eine positive Reaktion auf Wein blieb bei diesem Patienten jedoch aus. Alkohol an sich kann dagegen als Ursache in Betracht gezogen werden, da Alkohol bei einigen Patienten eine nicht-IgE-abhängige Urtikaria und Anaphylaxie auslösen kann. Alle Inhaltsstoffe im Wein müssen daher als Auslöser für pseudoallergene Reaktionen bei Urtikariapatienten gelten. Nach doppelblinden, placebokontrollierten Provokationen wurde auch ein erhöhter Tryptase-Wert nachgewiesen.

Die weitere Untersuchung konzentrierte sich auf die Tomaten-Destillate. Dazu wurde ein Versuch durchgeführt, um mögliche verantwortliche Substanzen für die klinischen Reaktionen zu identifizieren. Eine hohe Anzahl an Mess-Spitzen der Gaschromatographie machte dies jedoch fast unmöglich. Der Vergleich der Gaschromatographie von Freiland- und Gewächshaus-Tomaten zeigte, dass die aromatischen Komponenten in Obst und Gemüse äußerst variabel sind in Abhängigkeit mit der Beschaffenheit des Erdbodens, der klimatischen Bedingungen und der Temperatur. Die Zusammenhänge dieser Bedingungen (Dosisabhängigkeit von pseudo-

allergischen Reaktionen zur Relevanz der bedeutenden Bestandteile) müssen in künftigen Studien getestet werden. Einige Moleküle wie die des identifizierten Aldehydes können in Tomaten durch eine Spaltung von Linolsäure und Linolensäure mittels der Lipoxygenase allein erzeugt werden oder in Verbindung mit Hydroxylase. Dies ist von Interesse, da andere Pseudoallergene, besonders Acetylsalicylsäure, hier auch eine Rolle spielen.

Bei den Hautbiopsie-Untersuchungen der Urtikaria-Patienten konnte ein erhöhter Histamingehalt sowie eine spontane Histaminausschüttung festgestellt werden. Nach der Provokation mit Tomaten-Destillat kam es zu einer vermehrten Abgabe von Substanz P und C5a, jedoch nicht von Anti-IgE. Das gibt die IgE-unabhängige Natur der nicht-allergischen Erkrankungen wieder.

Aufgrund des begrenzten Zuganges an Hautmastzellen von Patienten mit Urtikaria konnten nur einige Experimente durchgeführt werden. Dies ermöglicht lediglich eine begrenzte statistische Auswertung. Diese Daten sind daher nur vorläufig zu sehen. Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass natürliche Aromastoffe in Nahrungsmitteln eine Rolle bei der chronischen Urtikaria spielen. Die Ergebnisse müssen weiter erforscht werden, insbesondere im Hinblick auf den genauen Ursprung der unterschiedlichen natürlichen Pseudoallergene in Nahrungsmitteln und ihre Pathogenese bei Patienten mit chronischer Urtikaria.

#### **6.1.4 Kritische Betrachtung der vorgestellten Studie**

Zuberbier et al. (2002b) testeten in ihrer Studie Tomaten, Weißwein, Kräuterextrakte sowie Natrium-Metabisulfit. Da auf Tomaten häufig pseudoallergische Reaktionen beschrieben werden, wurde aus kanarischen Freiland-Tomaten ein aromastoffreiches, proteinfreies Wasserdampfdestillat hergestellt. Mit dem Extrakt, dem Rückstand sowie der ganzen Frucht wurden Patienten mit chronischer Urtikaria oral provoziert.

Bei 31 der getesteten Probanden, deren Urtikaria unter pseudoallergener Kost sistierte, traten bei 76 % nach Gabe von 200 g Tomaten Hautreaktionen auf. Von diesen reagierten 60 % auf das Aromastoffextrakt, während auf den protein- und salicylhaltigen Rückstand weniger als 10 % eine Reaktion zeigten. Bei 47 % von 17 Probanden traten Hautreaktionen nach der Provokation mit Kräuterextrakten auf.

27 % von 26 Teilnehmern zeigten eine positive Reaktion auf Weißwein und 6 % von 17 Patienten auf Natrium-Metabisulfit. In der Studie reagierten zudem 50 % der 24 getesteten Patienten von insgesamt 33 Teilnehmern auf die Pseudoallergenmischung.

Die Studie schien damit belegt zu haben, dass natürlich vorkommende Aromastoffe ebenso eine Bedeutung als Auslöser von pseudoallergischen Reaktionen haben wie die bisher vermuteten künstlichen Nahrungsmitteladditiva. Auf das bisher als Auslöser verdächtige Salicylat in Reinform traten in keinem Fall Reaktionen auf. Nicht-steroidale Antiphlogistika, insbesondere die Acetylsalicylsäure gelten als häufige Auslöser pseudoallergischer Reaktionen. In einer Untersuchung von Wedi und Kapp fanden sich bei 99 Patienten 15 % pseudoallergische Reaktionen auf Acetylsalicylsäure (1998, S. 128).

Ein Kritikpunkt ist, dass aufgrund der großen Menge an Testmaterial die Provokationen mit Weißwein und Tomaten nicht blind erfolgen konnten. Hier besteht das Risiko der Beeinflussung durch psychologische Faktoren und fehlender Objektivierung.

In den Ergebnistabellen wird außerdem bei den einzelnen Testungen eine unterschiedliche Anzahl an Probanden angegeben (siehe Tabelle 18). Negativ zu bewerten ist auch, dass nur eine kleine Anzahl an Probanden ( $n = 33$ ) in die Untersuchung einbezogen wurden.

Bei der Studie fehlen zudem Definitionen und Informationen über die Differenzierung von Probanden und der Kontrollgruppe. Daher ist nicht nachzuvollziehen, unter welchen Kriterien die Auswahl der Probanden erfolgte. Auch die Durchführung der Studie wurde nicht detailliert genug beschrieben. So ist z. B. nicht vollständig dargestellt, wann die Einnahme der Supplemente erfolgte; morgens im nüchternen Zustand, während oder nach einer Mahlzeit. Diese Angabe ist wichtig, um die mögliche Absorption der Additiva zu bewerten. Fand die Einnahme nicht unter ärztlicher Aufsicht (oder Aufsicht von Fachpersonal) statt, ist die Gültigkeit der Ergebnisse durch Ungenauigkeiten, wie unregelmäßige Einnahme in Frage zu stellen.

Wie im Einzelnen die Auswertung der Hautreaktionen durchgeführt wurde, ist ebenfalls nicht dargestellt. Durch wen und wie oft der Zustand der Haut während der

oralen Provokation überprüft und beurteilt wurde geht aus der Studienbeschreibung nicht hervor. Wurde dieser vom Probanden selbst bewertet, könnte dies zu verfälschten Ergebnissen geführt haben. Auch zum Schema der Bewertung von Hautreaktionen und weiterer Symptome werden keine Angaben gemacht. Somit ist nicht eindeutig geklärt, welche Symptome als positive Hautreaktion gewertet wurden.

Des Weiteren fanden keine Nachuntersuchungen der Patienten statt. Auch wurde keine Wiederholung der Provokationstests durchgeführt, die die Ergebnisse bestätigen würden. Aufgrund der aufgezeigten Defizite der diskutierten Studie können die Resultate dieser Arbeit nicht direkt auf die Diagnostik von Patienten mit chronischer Urtikaria übertragen werden.

## 6.2 Zusammenfassung klinischer Studien

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der relevanten Studien. Zudem stellt sie häufig genannte mögliche Auslöser der Urtikaria zusammenfassend dar.

**Tabelle 20:** Übersicht der recherchierten Studien zum Thema Eliminationsdiät und orale Provokationstestung bei chronischer Urtikaria (erstellt nach DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004a, S. 148, Kürzel et al., 2005, S. 50)

Autoren	Zuberbier et al. (2002b)	Pigatto, Valsecchi (2000)	Ehlers et al. (1998)
Evidenzklasse/ Empfehlungsgrad	IIb/B	III/B	III/B
Anzahl der Studienteilnehmer	33	348	16
Patientenklientel (Alter)	CU (16-70)	CU (24-59)	Kinder mit CU (3-17)
Diättyp und (-dauer)	„Pseudoallergenarme Diät“ (k. A.)	„Pseudoallergenarme Diät“ (k. A.)	„Pseudoallergenarme Diät“ (3 Wochen)
Anzahl der Patienten, die positiv auf die Diät reagiert haben	31 von 33	126 von 202	13 von 16
Patienten, mit positiver Reaktion auf den DBPCFC	26 von 31	47 von 126	5 von 6
Häufigste Auslöser (Zusatzstoffe, natürlich vorkommende Stoffe)	Tomaten (76 %) Tomaten-Destillat (15 %) Tomaten-Rückstand (15 %) Weißwein (44 %) Weinextrakt (27 %) Kräuterextrakt (47 %) Pseudoallergen-Mischung (50 %) Natrium-Metabisulfit (6 %)	Acetylsalicylsäure (29 %) Tartrazin (4 %) Natriumbenzoat (2 %)	Farbstoffe Konservierungsstoffe Mononatriumglutamat Süßstoff (Saccharin/ Cyclamat)

CU: chronische Urtikaria; AÖ: Angioödem; VR: Vollremission; TR: Teilremission; k. A.: keine Angabe

**Fortsetzung zu Tabelle 20:** Übersicht der recherchierten Studien zum Thema Eliminationsdiät und orale Provokationstestung bei chronischer Urtikaria (erstellt nach DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“, 2004a, S. 148, Kürzel et al., 2005, S. 50)

<b>Autoren</b>	<b>Zuberbier et al. (1995)</b>	<b>Supramania, Warner (1986)</b>	<b>Kirchhof et al. (1982)</b>
<b>Evidenzklasse/ Empfehlungsgrad</b>	III/B	III/B	III/B
<b>Anzahl der Studienteilnehmer</b>	67	43	100
<b>Patientenkollekt (Alter)</b>	CU und/oder AÖ (16-63)	Kinder mit CU und/oder AÖ (3-14)	CU (16-29)
<b>Diättyp und (-dauer)</b>	„Pseudoallergenarme Diät“ (2 Wochen)	Diät ohne künstliche Zusatzstoffe (4-6 Wochen)	Tee-Zwieback-Diät (3 Tage); während der Provokation Kinder- kost ohne künstliche Farb- und Konser- vierungsstoffe
<b>Anzahl der Patienten, die positiv auf die Diät reagiert haben</b>	47 von 67	43 von 43	k. A.
<b>Patienten, mit positiver Reaktion auf den DBPCFC</b>	9 von 47	24 von 43	37 von 100
<b>Häufigste Auslöser – Zusatzstoffe und natürlich vorkommende Stoffe</b>	Farbstoffmischung (11 %) Sulfit (6 %) Salicylate (6 %)	Tartrazin (26 %) Gelborange (28 %) Natriumbenzoat (15 %) Amaranth (11 %) Natriumglutamat (8 %)	Salicylsäure (23 %) Tartrazin (15 %) Patentblau/Indigotin (13 %) Chinolingelb/Gelb- orange (10 %) Natriumbenzoat (8 %)

CU: chronische Urtikaria; AÖ: Angioödem; VR: Vollremission; TR: Teilremission; k. A.: keine Angabe

In den vorgestellten Studien waren insgesamt 607 Probanden beteiligt. Das Alter variiert zwischen drei bis 70 Jahren. Bei allen Teilnehmern wurde vor der oralen Provokation eine Diät durchgeführt.

Von 67 Patienten der Studie von Zuberbier et al. (1995) brachen drei Probanden innerhalb der ersten zwei Wochen die Diät ab. Bei Pigatto und Valsecchi (2000) beendeten 41 von 202 Teilnehmern die Diät frühzeitig aufgrund fehlender Compliance. Viele der Testpersonen profitierten von der Diätphase. Sie reagierten mit einer Verbesserung ihres Hautzustandes. Aufgrund der unterschiedlichen Dauer und Zusammensetzung der Diät ist es jedoch schwierig, die Ergebnisse miteinander zu vergleichen (siehe Kapitel 4.3.4).

In allen Studien wurden neben den Provokationen mit Zusatzstoffen auch allergologische Tests durchgeführt. Der Anteil der Probanden, die allergische Reaktionen zeigten war dabei zwar sehr gering, dennoch müssen sie von den nicht-allergischen Reaktionen abgegrenzt werden.

Nicht bei allen der 607 Patienten wurden orale Provokationstestungen durchgeführt. Von den insgesamt 353 Probanden die mit Zusatzstoffen und natürlich vorkommenden Stoffen provoziert wurden, reagierten 148 mit urtikariellen Symptomen. Die Reaktionen traten auf eine oder mehrere Substanzen auf. Demnach reagierten 42 % der getesteten Personen positiv auf die DBPCFC. Geht man dagegen von der Gesamtteilnehmerzahl aus, zeigten 24 % Symptome in Form von Urtikaria. Die Mehrheit der Patienten zeigte jedoch keine Reaktionen.

Die in Tabelle 20 angegebenen Prozentzahlen beziehen sich nur auf die Teilnehmer, die tatsächlich oral provoziert wurden. So reagierten beispielsweise 24 (76 %) von 31 Patienten in der Studie von Zuberbier et al. (2002b) positiv auf Tomaten. Ehlers et al. (1998) verzichteten auf Prozentangaben, da nur sechs Kinder getestet wurden von denen fünf positive Reaktionen zeigten. Die Ergebnisse der vorgestellten Studien zeigen, dass nach oraler Provokation natürlich vorkommende Aromastoffe, Salicylsäure, Farbstoffe (v. a. Tartrazin), Natriumbenzoat, Mononatriumglutamat und Sulfid zu den am häufigsten genannten möglichen Auslösern von chronischer Urtikaria gehören.

Auffällig ist, dass sowohl bei Pigatto und Valsecchi (2000) als auch bei Kirchhof et al. (1982) eine hohe Anzahl an Patienten auf die Provokation mit Salicylsäure reagierte. In den anderen Studien war dies nur vereinzelt zu beobachten. Kirchhof et al. deuten die hohen Zahlen als Symptom eines Intoleranzsyndroms, das unabhängig von der Urtikaria auftritt, da es sich vom Erscheinungsbild unterscheidet und auf eine prinzipielle Bereitschaft des Organismus zu Intoleranzreaktionen hinweist (1982, S. 517). Pigatto und Valsecchi geben dazu keine Erklärung ab. Sie unterscheiden

lediglich zwischen positiven (36) und relevanten (7) Reaktionen, erläutern dies jedoch nicht näher (2000, S. 307).

Auch bei den Provokationen ist es schwierig die Ergebnisse miteinander zu vergleichen, da es Unterschiede in der Durchführung der Testungen gibt und die Zusammenstellung der Testsubstanzen verschieden ist. So wurde in einigen Studien mit Stoffmischungen provoziert, z.B. Farbstoffmischung bei Zuberbier et al (1995), und in anderen nur mit Einzelstoffen. Auch die Anzahl der getesteten Substanzen variierte von vier bei Pigatto und Valsecchi (2000) bis 23 bei Ehlers et al. (1998). In fast allen Studien wurde den Patienten empfohlen, weiterhin eine zusatzstoffarme Diät einzuhalten und die Stoffe zu meiden, auf die sie reagierten.

Bei den Nachuntersuchungen wird nicht auf eine Wiederholung der Provokationstests eingegangen, die die Ergebnisse bestätigen würden. Nur Ehlers et al. weisen auf eine Patientin hin, die positiv auf Konservierungsstoffe, Glutamat und den Süßstoff Saccharin/Cyclamat reagierte. Nach einem Jahr zeigte sich nur noch eine Reaktion auf den Süßstoff, alle anderen Stoffe wurden wieder toleriert. Daher sollten positive Reaktionen auf orale Provokationen immer wieder überprüft werden, da bei der chronischen Urtikaria jederzeit eine Spontanheilung möglich ist (Kirchhof et al., 1982, S. 518).

## **7 KONZEPT FÜR EINEN STANDARDISIERTEN ABLAUF VON PROVOKATIONSTESTS BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER URTIKARIA**

### **7.1 Bedingungen**

Vor der Planung und Durchführung von Provokationstests müssen die Ergebnisse aller sonstigen möglichen Untersuchungen vorliegen, d. h. von Anamnese, Basisdiagnostik sowie verfügbarer Hauttests und In-vitro-Tests. Zudem ist zu überprüfen, ob Kontraindikationen (siehe Kapitel 7.2) bestehen.

Der Patient muss über Ziele, Erfolgsaussichten, Vorgehen und mögliche Risiken des Provokationstests eingehend aufgeklärt werden. Nur ein gut informierter Patient gewährleistet die notwendige aktive Mithilfe. Die Einverständniserklärung erfolgt schriftlich, dabei sollte auch das Aufklärungsgespräch dokumentiert werden. Dies ist aus rechtlichen Gründen und für den Ablauf des Tests wichtig (Przybilla et al., 2000, S. 93f).

Provokationstests sollten aufgrund der potenziellen Risiken und Nebenwirkungen nur von allergologisch weitergebildeten bzw. erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Diese erkennen Frühsymptome und Warnhinweise auf Anaphylaxie und beherrschen entsprechende Notfallmaßnahmen. Wichtig sind besondere Vorkehrungen wie die Bereitstellung von Notfallmedikamenten und ein liegender venöser Zugang. Grundsätzlich sollten orale Provokationen im symptomfreien oder -armen Zeitraum durchgeführt werden (Wedi, Niggemann, 2006, S. 263f; Fellingner, 2001, S. 76). Insbesondere nach längerer Karenz bestimmter Nahrungsmittel oder deren Inhaltsstoffe können Reaktionen erheblich schwerwiegender ausfallen als anamnestisch bekannt (Leitlinie der DGG, 2002, S. 9).

Aus Sicherheitsgründen sollte zur oralen Provokationstestung eine stationäre Aufnahme erfolgen, da bei 50 % der pseudoallergischen Reaktionen eine Latenz von mehr als 6 Stunden beobachtet wird. Bei einer ambulanten Testung ist eine entsprechende Überwachung des Patienten über Nacht nicht gewährleistet (Werfel et al., 2000, S. 573; Leitlinie der DGG, 2002, S. 9). In der Klinik ist es auch möglich, die Einwirkung möglicher konkurrierender Auslöser weitgehend zu vermeiden, z. B. psychische Belastungen (Przybilla et al., 2000, S. 94).

Zum Zeitpunkt der Provokation sollten keine Angioödeme vorliegen. Außerdem müssen beeinflussende Medikamente ausreichend lange vor der Testung abgesetzt werden. Für Antihistaminika gilt laut Werfel et al. der Zeitraum von einer Woche, bei systemischen Steroiden sind es drei Wochen (2000, S. 574).

Während der DBPCFC sollten alle begleitenden Therapien und Umstände so wenig wie möglich verändert werden (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264). Nur bei einer gleich bleibend stabilen Situation ist eine Beurteilung der klinischen Reaktionen möglich (Niggemann et al., 1998, S. 66). Bei Säuglingen, die gestillt werden, sollte die Mutter während der oralen Provokationen eine entsprechende Eliminationsdiät einhalten. In seltenen Fällen kann es bei einer allergenreichen Ernährung der Mutter zu einem Transfer von Allergenen über die Muttermilch kommen, was zu Symptomen beim Kind führen kann. Dies würde das Provokationsergebnis verfälschen (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264).

## **7.2 Kontraindikationen**

Vor der Durchführung von Provokationstests ist eine sorgfältige Einschätzung des Nutzens gegen mögliche Risiken vorzunehmen. Dabei ist die individuelle Situation des Patienten zu berücksichtigen. Auch die Konsequenzen einer Unterlassung des Tests muss dabei beachtet werden. Ein Provokationstest darf nicht vorgenommen werden, wenn bei korrekter Durchführung die zu erwartende Reaktion den Patienten unverhältnismäßig beeinträchtigen oder sogar gefährden könnte.

Als Kontraindikation gilt außerdem eine fehlende Compliance oder unzureichendes Verständnis für das Vorgehen auf Seiten des Patienten, z. B. bei jungen Kindern, bei fehlender sprachlicher Verständigungsmöglichkeit oder mangelnder intellektueller Einsicht.

Trotz Kontraindikationen kann jedoch manchmal nicht auf Provokationstests verzichtet werden. Eine ungeklärte Situation ist für den Patienten oft wesentlich gefährlicher als ein gewissenhaft durchgeführter Provokationstest. Entscheidend ist letztendlich die sorgfältige Analyse der individuellen Situation (Przybilla et al., 2000, S. 92f).

### 7.3 Testmaterial und Verblindung der Testnahrungsmittel

An erster Stelle steht der Provokationstest mit anamnestisch als Auslöser verdächtigen Nahrungsmittel, bzw. deren Einzelinhaltsstoffen. Zudem haben sich für bestimmte Fragestellungen Standardtestreihen (siehe Tabelle 15) bewährt. Diese können jedoch nur eine Auswahl möglicher Auslöser einer Substanzgruppe enthalten. Bei jedem Patienten muss überprüft werden ob eine Standardtestreihe unmodifiziert angewandt werden kann.

Da Hypersensitivitäten gegenüber mehreren Auslösern nicht selten sind, wird nach Auslösung einer Reaktion mit allen weiteren in Frage kommenden Substanzen weiter provoziert. Getestet werden kann entweder mit einzelnen Substanzen (z. B. Konservierungs- und Farbstoffe) oder mit gebräuchlichen Zubereitungen (z. B. einzelne Nahrungsmittel oder komplette Mahlzeiten). Um die erforderliche ansteigende Dosierung zu ermöglichen, muss das Testmaterial geeignet fraktioniert werden. Hierzu wird das Ausgangsmaterial gemahlen, zermörsert oder püriert. Das aufbereitete Material ist homogen und muss wegen der Möglichkeit des schnelleren Abbaus möglichst rasch verwendet werden (Przybilla et al., 2000, S. 94).

Doppelblind und Placebo-kontrolliert provozierte Nahrungsmittel sind am besten in Flüssigkeit zu verabreichen, z. B. in extensiv hydrolysierten Eiweißpräparaten. Für diese Testung kommen Nahrungsmittel in Frage, die entweder selbst flüssig sind oder die als Pulver in Flüssigkeit gelöst werden können, z. B. gefriergetrocknete Nahrungsmittel. Feste Lebensmittel können, z. B. püriert und in Breie untergerührt werden. Ist dies nicht möglich, müssen sie gegebenenfalls offen provoziert werden. Eine offene Provokation ist auch bei Nahrungsmitteln mit starkem Eigengeschmack oft nicht zu umgehen.

Die Verblindung von Geschmack, Farbe und Konsistenz ist oft problematisch. Die Anwendung von extensiv hydrolysierten Eiweißpräparaten bietet hierbei den Vorteil, dass durch den bitteren Geschmack viele Nahrungsmittel überdeckt werden. Allerdings ist die Akzeptanz aufgrund des Geschmacks bei älteren Kindern und Erwachsenen schlechter. Als Alternative kann ein milcheiweißfreier Brei auf der Grundlage von Reis und Johannisbrotkernmehl eingesetzt werden. Dabei müssen individuelle Sensibilisierungen berücksichtigt werden. Falls ein farbles Maskieren nicht möglich ist sollte das Testmaterial verdeckt verabreicht werden, z. B. in einer

Spritze mit Alufolie umwickelt oder in blickdichten Gefäßen (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264). Bei geringem Volumen des Testmaterials eignet sich für Blindtests eine Zufuhr in Kapseln (Przybilla et al., 2000, S. 94). Die Gabe von Pseudoallergenen in Kapselform beinhaltet jedoch folgende Nachteile:

- Es kann nur eine geringe Menge von Nahrungsmitteln in Kapseln gefüllt werden,
- für Säuglinge und Kleinkinder ist diese Art der Provokation nicht geeignet.

(Wedi, Niggemann, 2006, S. 264)

Die Entblindung erfolgt erst nach Abschluss des geplanten Expositions-Protokolls (Werfel et al., 2000, S. 576)

#### **7.4 Durchführung**

Bei einem Provokationstest soll die Auslösesituation einer Überempfindlichkeitsreaktion möglichst genau nachgestellt werden. Durch gezielte Exposition des Patienten werden so klinische Symptome provoziert (Przybilla et al., 2000, S. 88).

Im Allgemeinen wird der Provokationstest mit zunächst niedrigen Expositions Dosen durchgeführt um schwere Reaktionen zu vermeiden. Bei Ausbleiben einer Reaktion werden aufgrund der Dosis-Wirkungs-Relation die Mengen zunehmend erhöht. Ein gewisses Risiko schwerer, bedrohlicher Reaktionen besteht jedoch bei jeglichem Kontakt eines Patienten mit den auslösenden Substanzen, auch bei langsamer Dosissteigerung. Daher sollte die Provokations-Testmenge individuell festgelegt werden (Przybilla et al., 2000, S. 88; Wilden, Jorde, 1988, S. 326).

Die Dosis wird bei der Provokation alle 30 (-60) Minuten gesteigert, bei Kapseln sind es alle 60 (-120) Minuten, bis die Gesamtdosis erreicht ist - diese entspricht ungefähr der täglichen Einnahmemenge - oder bis zum Eintreten klinischer Reaktionen. Das Testmaterial sollte möglichst nüchtern verabreicht werden, was bei Säuglingen nicht immer durchführbar ist (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264).

Wegen möglicher verspätet einsetzender Symptome sollte pro Tag nur eine Stoffgruppe provoziert werden. Das Verhältnis von Testsubstanz und Placebo sollte dabei idealerweise 1:1 betragen. Aufgrund der geringen Häufigkeit von Reaktionen ist aus praktikablen Gründen ein Verhältnis von bis zu 1:4 zu rechtfertigen (Werfel et

al., 2000, S. 576). Werden Sofort-Typ-Reaktionen oder schwere Symptome erwartet, wird die orale Provokation in Form einer Titration (siehe Tabelle 16) durchgeführt (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264).

Sammelprovokationen werden häufig angewandt um zeitaufwändige Provokationstestungen abzukürzen und um eventuelle Interaktionen zwischen den verschiedenen Additiva zu berücksichtigen. Dabei werden die Substanzen als „Cocktail“ in ein oder zwei Sitzungen verabreichen, sofern keine bedrohlichen Reaktionen vorausgegangen oder zu erwarten sind (Jäger, Wüthrich, 2002, S. 178). Treten positive Reaktionen nach einer Sammelprovokation auf, erfolgt die schrittweise Aufschlüsselung mit den Einzelsubstanzen. Die einzelnen Additiva und ihr Vorkommen in Lebensmitteln sind in Anhang B aufgelistet.

Da Pseudoallergien nicht immer lebenslang bestehen bleiben, ist eine Re-Evaluation in regelmäßigen Zeitabständen erforderlich. Bei nicht-allergischen Hypersensitivitäten tritt häufig eine Spontanheilung ein, daher empfiehlt die DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ eine erneute Provokation nach etwa sechs Monaten (2004c, S. 87).

## **7.5 Testreaktionen**

Wesentlich bei der Durchführung oraler Provokationstests ist die Dokumentation der Testergebnisse auf einem standardisierten Dokumentationsbogen. Dieser berücksichtigt die Art des Nahrungsmittels, die verabreichte Menge, alle auftretenden Symptome und deren zeitlicher Verlauf (Niggemann et al., 1998, S. 66f). Bei bereits bekannten und gesicherten Nahrungsmittel-Hypersensitivitäten ist eine Anpassung des Provokationsprotokolls notwendig (Werfel et al., 2000, S. 574f).

Nach jeweils 24 und 48 Stunden erfolgt die klinische Beurteilung durch den betreuenden Arzt (Fellinger, 2001, S. 76). Dieser sollte für je einen Testblock dieselbe Person sein. Die klinischen Reaktionen müssen vor jedem Folgeschritt mit einer eindeutigen Positiv- oder Negativ-Antwort schriftlich festgelegt werden. Als Frühreaktion definiert man eine klinische Reaktion innerhalb der ersten 2 Stunden nach Applikation des Nahrungsmittels. Danach spricht man von einer Spätreaktion (Niggemann et al., 1998, S. 67). Kommt es zu einer Reaktion bei einem Provokationstest, so werden objektive Parameter soweit möglich erfasst, z. B. sicher

erkennbare Hauterscheinungen oder Änderungen von Puls- und Blutdruckwerten. Subjektive Symptome sind ebenfalls bedeutsam und müssen schriftlich festgehalten werden. Durch Provokation ausgelöste Reaktionen sind möglichst unverzüglich zu behandeln. Lediglich bei gering ausgeprägten Hauterscheinungen kann gegebenenfalls die spontane Rückbildung abgewartet werden. Allgemein kommt es zu rascher Rückbildung der Krankheitserscheinungen, in Einzelfällen können Symptome auch schwerer sein oder längerfristig bestehen. Bestehen Zweifel am Zusammenhang zwischen einer oralen Provokation und dem Auftreten von Reaktionen, ist der Test in jedem Falle zu wiederholen, gegebenenfalls auch mehrfach (Przybilla et al., 2000, S. 96f).

## **7.6 Interpretation der Ergebnisse**

### **7.6.1 Positive Reaktion**

Eine Überempfindlichkeit ist gesichert, wenn eindeutige und sicher einem Auslöser zuzuordnende Reaktionen auftreten (Przybilla et al., 2000, S. 97).

### **7.6.2 Negative Reaktion**

Tritt unter einem korrekt durchgeführten Provokationstest keine klinischen Reaktionen auf, können Nahrungsmittel, bzw. deren Inhaltstoffe als Ursache ausgeschlossen werden (Werfel et al., 2000, S. 574; DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004b, S. 163f).

### **7.6.3 „Falsch“ negative Reaktion**

Bei Provokationen mit einem vermuteten Auslöser, der mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Symptomen hätte führen müssen, kommt es nicht selten zu keiner Reaktion. Dies ist nicht immer zu erklären, daher sollte im Hinblick auf die Testdurchführung folgende Aspekte berücksichtigt werden: Es kann ein dauerhafter oder vorübergehender Verlust der Hypersensitivität eingetreten sein, was vor allem bei größerem zeitlichen Abstand zur letzten Überempfindlichkeitsreaktion zu bedenken ist.

Konkurrierende Auslöser können übersehen werden, da manche Patienten von der Bedeutung einer bestimmten Substanz als Ursache ihrer Beschwerden überzeugt sind. Dadurch werden andere Möglichkeiten außer Acht gelassen. Kombinationen von Auslösern sollten als Ursache in Betracht gezogen werden.

Die Provokationsdosis kann zu niedrig sein. Testet man mit ansteigenden Provokationsdosen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es dadurch zur Induktion einer Toleranz kommt.

Eine vorangegangene Reaktion kann zu einer Refraktärphase mit folgender „falsch“ negativen Reaktion führen. Die Einflüsse auf die Resorption, insbesondere bei der Verkapselung der Testsubstanz sind zu erwägen. Bei Provokationen mit verkapselter Testsubstanz fehlt der Kontakt des oberen Speiseweges mit dem vermuteten Auslöser. Dies könnte das Auftreten mancher Reaktionen verhindern (Przybilla et al., 2000, S. 97f). Die folgende Tabelle fasst die einzelnen Schritte einer oralen Provokationstestung noch einmal zusammen.

**Tabelle 21:** Zusammenfassende Darstellung von oralen Provokationstests  
(erstellt nach Niggemann et al., 2003, S. 66)

### **Planung und Vorbereitung**

Provokation nur bei Symptombesserung unter Karenz durchführen

Konsequente Karenz verdächtiger Nahrungsmittel (Eliminationsdiät für mind. drei Wochen bzw. oligoallergene Basisdiät für 7-14 Tage)

Systemische Glukokortikoide und Antihistaminika mindestens 48 Stunden vor der Provokation absetzen

Therapien reduzieren und anschließend unverändert beibehalten

Bei Anaphylaxie in der Anamnese auf Beta-Blocker und ACE-Hemmer verzichten

Provokationen sollten nur von Personen durchgeführt werden, die in Notfallmaßnahmen erfahren sind. Ein Notfallset muss immer für den Einsatz bereitgehalten werden

### **Durchführung**

Sicherstellen, dass das „Blinden“ gewährleistet ist. Eine Doppelverblindung ist anzustreben (z. B. durch Diätassistenten)

Native (oder gefriergetrocknete) Nahrungsmittel möglichst in flüssigem Medium einsetzen

Verhältnis von Placebo zu Verum (mindestens) 1:2

Immer gleiche Volumina von Verum und Placebo verabreichen

Nahrungsmittel möglichst nüchtern verabreichen (im Säuglingsalter nicht immer möglich)

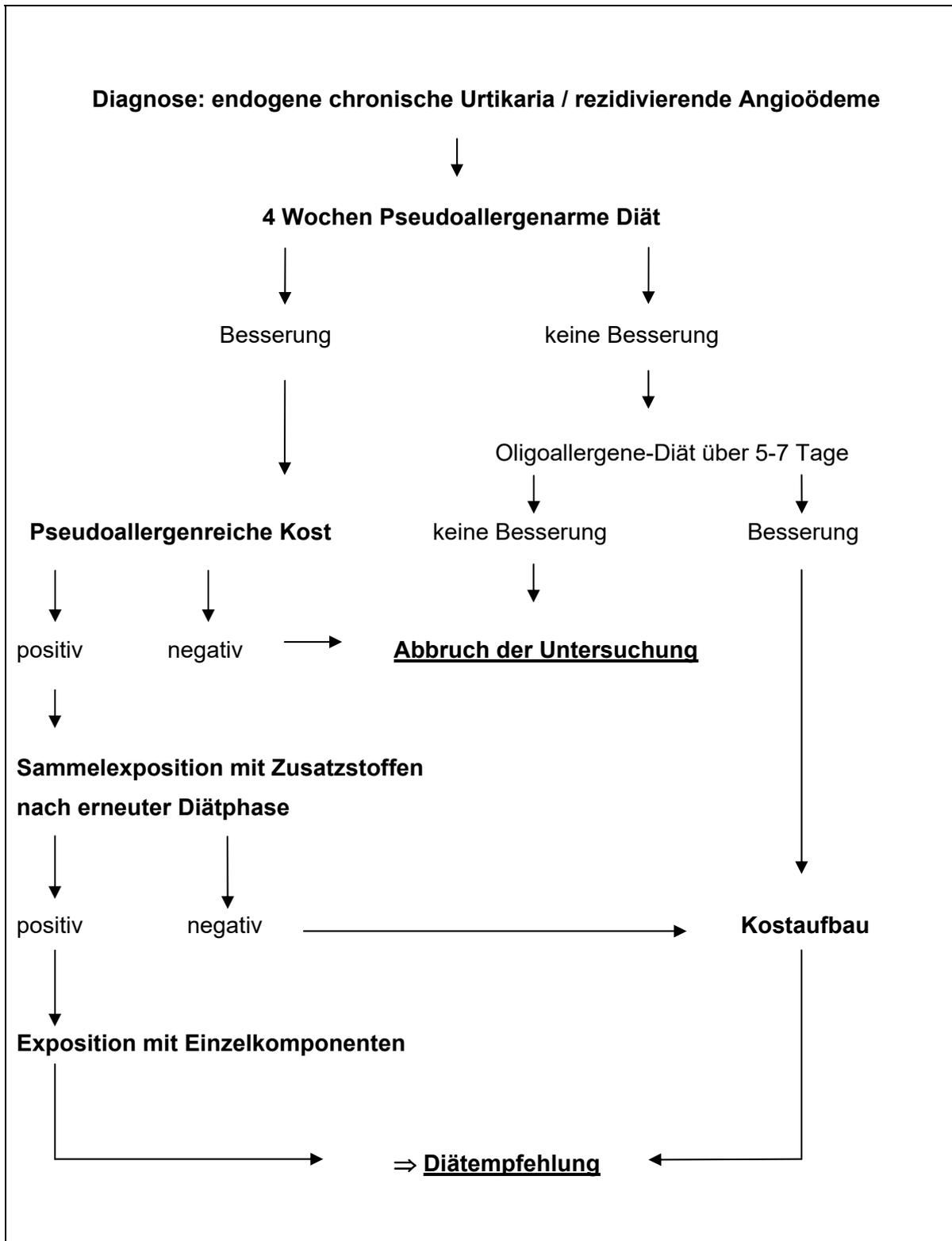
Dosis alle 30-60 Minuten steigern, bis die Höchstdosis erreicht ist oder klinische Reaktionen eintreten. Bei Kapseln alle 60-120 Minuten steigern

Die Gesamtdosis sollte ungefähr der durchschnittlichen täglichen Einnahme entsprechen (z. B. ein Ei oder 150 ml Milch)

Die Beobachtungsdauer bei zu erwartenden Frühreaktionen sollte mindestens 24 Stunden betragen und 48 Stunden bei möglichen Spätreaktionen

Die klinische Beurteilung sollte gleich bleibend gewährleistet sein (z. B. Urtikaria-Score)

Die folgende Darstellung zeigt das Vorgehen bei Verdacht auf eine nicht-allergische Hypersensitivität.



**Abbildung 12:** Diagnostisches Vorgehen bei nicht-allergischer Hypersensitivität (erstellt nach Werfel et al., 2000, S. 575)

## 7.7 Individueller Kostaufbau

Wurde eine nicht-allergische Hypersensitivität diagnostiziert, ohne dass sich ein einzelnes Lebensmittel oder ein bestimmter Zusatzstoff als Auslöser identifizieren ließ, wird auf Basis der pseudoallergenarmen Diät ein individueller Kostausbau empfohlen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keinen Standard bezüglich des Kostaufbaus. Es können zuvor ausgeschlossene Lebensmittel wieder schrittweise eingeführt werden, indem der Patient alle 3 Tage ein neues Lebensmittel in seinen Speiseplan aufnimmt. Es kann auch wochenweise eine neue Lebensmittelgruppe hinzugefügt werden, dabei sollten relativ große Mengen von den „neuen“ Nahrungsmitteln verzehrt werden, da pseudoallergische Reaktionen häufig dosisabhängig sind. Wichtig ist vor allem eine gute Protokollführung.

Kommt es zum Auftreten von Symptomen, wird das entsprechende Lebensmittel vorerst wieder abgesetzt und die Diät auf dieser Stufe beibehalten bis zur erneuten Symptom-freiheit. Danach können weitere Lebensmittel dazu genommen werden (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 150; Kürzel et al., 2006, S. 228). Laut Kürzel ist es sinnvoll, dem Patienten eine Protokollvorlage für den Kostaufbau zu geben. Auf diese Weise erhält er eine Vorgehensweise die er leicht versteht und nach der er sich richten kann (Kürzel, 2005, S. 91).

**Tabelle 22:** Protokollvorlage für einen Kostaufbau  
(Kürzel, 2005, S. 90)

Kostaufbau für Frau/ Herrn _____			
Tag	Datum	Lebensmittel	Reaktion
1	24.04.	Tomate	keine
2	25.04.	Tomate	keine
3	...	Banane	keine
4		Banane	keine
5		Käse (Emmentaler)	keine

## 7 Konzept für einen standardisierten Ablauf von Provokationstests bei Patienten mit chronischer Urtikaria

6		Käse	Quaddeln
7		Käse weggelassen, kein neues eingeführt	Quaddeln zurückgegangen
8		Salami	keine
9		Salami	keine
10		Gewürze	usw.
11		Gewürze	
12		Schokolade	
13		Schokolade	
usw.		usw.	

Es ist zu empfehlen, das verdächtige Lebensmittel nach einiger Zeit erneut zu testen, um die vorangegangene Reaktion zu bestätigen (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 150).

### **7.8 Therapie**

Die kausale Behandlung besteht vor allem in der konsequenten Meidung der vermuteten Auslöser. Ziel ist eine weitgehend normale und vollwertige Ernährung, die die Pseudoallergene ausschließt.

Falls es nicht möglich ist die Auslöser zu meiden, ist die Gabe von Antihistaminika das Mittel der ersten Wahl (Zuberbier, Przybilla, 2006, Seite 169).

## 8 Abschließende Betrachtung

Die positiven Auswirkungen einer pseudoallergenarmen Kost sind durch zahlreiche Studien belegt worden. Dennoch führen orale Provokationen mit Zusatzstoffen nur bei der Minderheit der Patienten, deren Symptome sich unter einer Diät verbesserten, zur Identifikation von nahrungsmittelspezifischen Hypersensitivitäten (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264).

Die Reproduzierbarkeit von pseudoallergischen Reaktionen ist nur in 30 % der Fälle durch Provokationstestungen möglich (Czech et. al., 1996, S. 442). Die üblichen oralen Provokationen mit Nahrungsmitteladditiven, insbesondere Farbstoffe, Salicylate, Benzoate, Sulfite und Antioxidantien ergeben nur in seltenen Fällen positive Ergebnisse (Wedi, Niggemann, 2006, S. 264). Daher wird eine alleinige Exposition mit diesen Einzelsubstanzen bei Verdacht auf eine Hypersensitivität als Suchtest nicht mehr empfohlen (Przybilla et al., 2000, S. 96).

Laut Werfel et al. beruhen die in der Praxis eingesetzten Pseudoallergene zum Teil „...auf kasuistischen Beobachtungen von dokumentierten Überempfindlichkeitsreaktionen“. Schätzungsweise 20 000 verschiedene Lebensmittelzusatzstoffe und Hilfsstoffe werden weltweit in der Produktion von Lebensmitteln eingesetzt (2000, S. 571). Davon ist nur eine geringe Anzahl von künstlichen Additiven als Auslöser von Hypersensitivitäten bekannt (Zuberbier et al., 1995, S. 486). Daher ist nicht auszuschließen, dass klinisch relevante Nahrungsmittelbestandteile in den bisherigen diagnostischen Protokollen fehlen (Werfel et al., 2000, S. 571).

Auch Ehlers et al. sehen die Liste der bisher identifizierten Pseudoallergene als unvollständig an (1996, S. 270f). In keiner der Studien waren die positiven Reaktionen auf die pseudoallergenarme Kost deckungsgleich mit den positiven Provokationstestungen auf Zusatzstoffe. So profitieren einige Urtikariapatienten von der Diät ohne, dass ein Auslöser diagnostiziert werden konnte. Unklar ist auch, welche Lebensmittelinhaltsstoffe für die pseudoallergischen Reaktionen verantwortlich sind. Daher ist davon auszugehen, dass die Liste der bisher identifizierten nahrungsmittelbedingten Auslöser, die in der Provokation verwendet werden, noch unvollständig ist.

Wie die Autoren bestätigen müssen die Ergebnisse weiter erforscht werden, insbesondere in Hinsicht auf den genauen Ursprung der unterschiedlichen natürlichen Pseudoallergene in Nahrungsmitteln und ihre Pathogenese bei Patienten mit chronischer Urtikaria.

Hier verweist der Verfasser dieser Arbeit auf die Diplomarbeit von Frau Vera Vaelske mit dem Titel „Bedeutung von Zusatzstoffen als Auslöser von nicht-allergischer Urtikaria“. Diese Arbeit untersucht weitere in Frage kommende natürliche Nahrungsmittel-Additiva, wie z. B. Guar, Carageen, Johannisbrotkernmehl sowie die Farbstoffe Braun HAT und Rot 2 G.

Die Annahme, dass es noch eine Reihe unbekannter Auslöser für Intoleranzreaktionen gibt, wird auch dadurch gefestigt, dass in Skandinavien pseudoallergische Reaktionen nicht geringer geworden sind, trotz des Verbots einzelner Substanzen (Juhlin zitiert in Ehlers et al., 1996, S. 270f).

Zuberbier et al. sehen noch weitere Gründe für die Diskrepanz zwischen der Remission während der Diät und das prozentual geringe Ansprechen auf die orale Provokation mit Zusatzstoffen. Die Zufuhr in Kapseln unterbindet möglicherweise notwendige chemische Reaktionen mit Nahrungsmittelbestandteilen (1998, S. 124). Möglicherweise tritt eine urtikarielle Reaktion bei einigen Patienten erst auf, wenn Zusatzstoffe in Kombination aufgenommen werden oder ein synergistischer Effekt mit anderen Substanzen besteht. Kombinierte Ursachen von Lebensmittel-Hypersensibilitäten sind diagnostisch schwer aufzudecken, sollten jedoch ebenfalls berücksichtigt werden.

Zudem ist die nicht-allergische Hypersensitivität dosisabhängig. Eventuell sind die eingesetzten Einzeldosen zu gering, wobei die maximale Dosis meist einer üblichen Tagesmenge an zusatzstoffreichem Essen entspricht. Eine weitere Erklärung könnte die Notwendigkeit einer Interaktion der Zusatzstoffe mit anderen Inhaltsstoffen sein (Zuberbier et al., 1995, S. 487). Auch bisher nicht näher erforschte Schwankungen der Reaktivität könnten die Widersprüche in der Reproduzierbarkeit von Provokationsergebnissen erklären (Jäger, Wüthrich, 2002, S. 178).

Ebenso ist unklar, inwieweit psychische Faktoren eine primär durch Pseudoallergene ausgelöste Symptomatik verstärken oder ob sie sogar direkt für das Auslösen bestimmter Reaktionen verantwortlich sein können (Ring et al., 2004, S. 167ff). Bei

Patienten, bei denen eine Nahrungsmittelintoleranz vermutet wird, kann oft beobachtet werden, dass eine absolute Nahrungskarenz oder eine Beschränkung auf einige wenige Nahrungsmittel für eine gewisse Zeit zur Beschwerdefreiheit oder Besserung der Symptomatik führen kann. Die Ursache für diesen angeblichen Erfolg muss jedoch nicht in einer Intoleranz begründet sein. Hier spielt vielleicht eher der psychische Effekt eine Rolle, da sich der Patient durch die Durchführung einer pseudoallergenarmen Diät verstanden und ernst genommen fühlt und dadurch eine Besserung der klinischen Symptome auftritt (Wilken, 2004, S. 68).

Der Focus der Behandlung sollte daher stärker auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten gerichtet werden. Das bedeutet, dass die psychische Befindlichkeit der Patienten mit einbezogen werden sollte. Die psychosoziale Kompetenz des Arztes sollte geschult und eine vertrauensvolle und informierte gemeinsame Behandlungsplanung sollte praktiziert werden (Ring et al., 2004, S. 167ff). Neben der ärztlichen Kompetenz wäre eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sinnvoll. Denkbar ist hier der Einsatz von Ökotrophologen mit kommunikationspsychologischem Hintergrund (Wilken, 2004, S. 71).

Sicherlich stellt die orale Provokation mit Nahrungsmitteladditiva ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel dar, ist aber ebenso schwierig zu bewerten. Das entscheidende Problem besteht darin, dass es nur schwer gelingt, einen natürlichen Dosis-Zeit-Quotienten bei den Untersuchungsergebnissen herzustellen. Es wird somit nur schwer gelingen, Untersuchungsbedingungen herzustellen, die der Normalexposition entsprechen (Lauter, 1994, S. 473).

Die bisher praktizierten Provokationstests werden aufgrund der geringen Trefferquote daher in Frage gestellt (DGE-AG „Diätetik in der Allergologie“ 2004a, S. 150). Es sollten in der Diagnostik der Urtikaria bessere Methoden entwickelt werden, um die chemische Bindung der einzelnen Substanzen in Nahrungsmitteln besser imitieren zu können und somit Resorptionsunterschiede zu unterbinden. Da bisher jedoch die Möglichkeiten fehlen, die Diagnose im Hauttest oder In-vitro zu sichern, ist eine Eliminationsdiät mit anschließender doppelblinder Provokation trotz aller Kritikpunkte weiterhin die einzige Methode, einen Zusammenhang zu beweisen. (Czech et. al., 1996, S. 446).

Die Suche nach bisher nicht identifizierten Auslösern sollte auch zukünftig ein fester Bestandteil in der Diagnostik der chronischen Urtikaria sein, da die bisherigen

Untersuchungen nicht überzeugend nachweisen konnten, welche Stoffe für die Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel verantwortlich sind.

Zur endgültigen Bewertung müssen weitere klinische Studien durchgeführt werden. Die Komplexität der Erkrankung erfordert die fortgesetzte kritische Betrachtung und grundsätzlich muss beachtet werden, dass der Schweregrad der Urtikaria fluktuiert und jederzeit eine Spontanremission möglich ist (Zuberbier, 2002a, S. 11).

Ein gutes Studiendesign kann dafür sorgen, dass der Einfluss von Störgrößen auf das Studienergebnis weitgehend reduziert wird (Kleist, 2006, S. 47). Daher wird ein einheitliches Vorgehen bei der Abklärung von Reaktionen auf Nahrungsmittel-inhaltstoffe gefordert. Durch das vereinheitlichte Vorgehen wird ausserdem eine weitere Eingrenzung auf bisher nicht verdächtige Pseudoallergene, z. B. Guar und Carageen möglich (Werfel et al., 2000, S. 571ff). Damit aus den zukünftigen Studien gesicherte Ergebnisse gewonnen werden können, müssen realistischere Untersuchungsverhältnisse geschaffen werden. Dazu müssen einige Aspekte der nicht-allergischen Urtikaria weitergehend untersucht bzw. berücksichtigt werden:

- zusätzliches Wissen über den Pathomechanismus,
- die Standardisierung der oralen Provokationstests,
- bisher nicht getestete Substanzen mit einbeziehen

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Urtikaria ist eine dermatologische Erkrankung und dient als Oberbegriff für eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder. Sie wird charakterisiert durch das Auftreten von Quaddeln (Urticae) und Juckreiz, teilweise begleitet durch Angioödeme. Man unterscheidet mehrere Subtypen der Urtikaria, wobei in der vorliegenden Arbeit nur auf die chronische Form eingegangen wird.

Die genaue Pathogenese ist bislang nicht ausreichend geklärt. Die Hautmastzellen und insbesondere die Ausschüttung von Histamin haben jedoch eine große Bedeutung. Als Ursache der Erkrankung kommt eine Vielzahl an Auslösern in Frage. Im Bereich der Ernährung werden vor allem Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittelinhaltstoffe diskutiert, die auch als allergische Hypersensitivität bezeichnet werden.

Zu den möglichen Auslösern zählen künstliche Zusatzstoffe sowie natürlich vorkommende Stoffe wie Salicylsäure, biogene Amine und natürliche Aromastoffe. Die Abklärung dieser Hypersensitivitäten stellt eine große Herausforderung für die Diagnostik dar. Das Wesentliche dabei ist eine detaillierte Anamnese und die Durchführung einer Eliminationsdiät mit anschließender Provokationstestung.

Die empfohlene diagnostische Vorgehensweise wird in der vorliegenden Arbeit ausführlich dargestellt. Darüber hinaus wird ein standardisiertes Vorgehen bei der Durchführung eines oralen doppelblinden, placebokontrollierten Provokationstests beschrieben.

## **ABSTRACT**

Urticaria is a dermatological illness and serves as a generic term for a group of heterogeneous symptoms. It is characterized by the appearance of inflammation or eruption on the skin (Urticae) and itch, partially accompanied by angiooedema. Urticaria can be divided in several subtypes. This work sets the focus on only the chronic subtype.

The exact pathogenesis is not sufficiently clarified up to now. However, the skin-mast-cells and especially the distribution of histamine have an important meaning. As cause of the illness, multiple triggers are possible. In the area of nutrition, primarily intolerance-reactions to food-content-materials are discussed, which are also called allergic hyper-sensitivity.

Artificial additives as well as naturally occurring substances like salicylic acid, biogeny amine and natural aroma-materials are among the possible triggers. The clarification of these hypersensitivities represents a big challenge for the diagnostics. The essential for that is an elaborate anamnesis and the transaction of an elimination-diet with subsequent provocation-tests.

The recommended diagnostic procedure is represented extensively in the current work. In addition a standardized proceeding for the transaction of an oral double-blind, provocation-tests placebo-controlled is going to be described.

## LITERATURVERZEICHNIS

**Becker, A.:**

Chronische Urtikaria – eine klinische Studie an 35 Patienten der Abteilung Dermatologie der Medizinischen Fakultät Aachen, Dissertation, Medizinische Fakultät Aachen, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen, 1985

**Behr-Völtzer, C.; Hamm, M.; Vieluf, D.; Ring, J. (Hrsg.):**

Diät bei Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, 3. neu bearbeitete Auflage, München, (Urban und Vogel), 2006

**Beutling, D.M. (Hrsg.):**

Biogene Amine in der Ernährung, Berlin Heidelberg New York, (Springer-Verlag), 1996

**Braun-Falko, O. et al.:**

Dermatologie und Venerologie, 5. Auflage, Heidelberg, (Springer Medizin Verlag), 2005

**Brostoff, J.; Hall, T.:**

Überempfindlichkeit-Typ-I-Reaktion **in:** Kurzes Lehrbuch der Immunologie, Roitt et al., (1995), S. 268-287

**Büchter, A. et al.:**

Odontogene Foci - mögliche Ursache einer Urtikaria? **in:** Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, (2003), 7: S. 335-338

**Centner, J.; van der Brempt, X.:**

Atlas der Immuno-Allergologie, Bern Göttingen Toronto Seattle, (Verlag Hans Huber), 1992

**Czarnetzki, B. M.:**

Klassifikation der Urtikaria aufgrund der Pathomechanismen **in:** Henz et al., (1996), S. 4

**Czarnetzki, B. M.:**

Neues zur Diagnose und Therapie der Urtikaria **in:** Allergologie, (1994), 17: S. 2-5

**Czarnetzki, B. M.; Kerl, H.; Sterry, W.:**

Dermatologie und Venerologie mit Repetitorium, Berlin New York, (Walter de Gruyter), 1992

**Czech, W. et. al.:**

Nahrungsmitteladditiva und nicht-steroidale Antiphlogistika – Auslöser von pseudo-allergischen Reaktionen **in:** Allergologie, (1996), 19: S. 442-448

**DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“ (a):**

Stellenwert von Lebensmittelunverträglichkeiten bei chronischer Urtikaria -Teil 1, DGEinfo 10, (2004), S. 147-150

**DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“ (b):**

Stellenwert von Lebensmittelunverträglichkeiten bei chronischer Urtikaria -Teil 2, DGEInfo 11, (2004), S. 163-165

**DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“ (c):**

Ernährungstherapie bei Lebensmittel-Unverträglichkeiten - Teil 1, DGEInfo 6, (2004), S. 83-87

**DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“ (d):**

Ernährungstherapie bei Lebensmittel-Unverträglichkeiten - Teil 2, DGEInfo 7, (2004), S. 99-101

**DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“ (e):**

Stellenwert von Diäten in der allergologischen Diagnostik, DGEInfo 5, (2004), S. 67-69

**DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“ (f):**

Positionspapier: Begriffsbestimmung und Abgrenzung von Lebensmittelunverträglichkeiten, DGEInfo 2, (2004), S. 19-23

**DGEInfo (Hrsg.):**

Evidenz- basierte Leitlinien, (2002), 9, S. 134

**Ehlers, I.; Niggemann, B.; Binder, C.; Zuberbier, T.:**

Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria **in:** Allergy, (1998), 53: S. 1074-1077

**Ehlers, I.; Henz, B.M.; Zuberbier, T.:**

Diagnose und Therapie pseudo-allergischer Reaktionen der Haut durch Nahrungsmittel **in:** Allergologie, (1996), 19: S. 270-276

**Erbersdobler, H.:**

Editorial: Das Leid mit den Leitlinien **in:** Ernährungs-Umschau, Jahrgang 51, Nr. 9: (2004), S. 349

**Fellinger, K.:**

Diagnostische Diätformen – Orale Nahrungsmittelprovokation **in:** Aktuelle Ernährungsmedizin, (2001), 26: S. 75-76

**Gaig, P. et al.:**

Epidemiology of urticaria in Spain **in:** Journal Investigation of Allergology and Clinical Immunology, (2004), 14: S. 214-220

**Garbe, C.; Rassner, G. (Hrsg.):**

Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie (Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft), Berlin Heidelberg New York, (Springer-Verlag), 1998

**Garrelfs, U. C.:**

Chronische Urtikaria: Eine retrospektive Untersuchung an Patienten der Universitäts-Hautklinik Kiel unter besonderer Berücksichtigung differentialdiagnostischer Verfahren, Dissertation, Medizinische Fakultät, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2000

**Grabbe, J.; Haas, N.; Czarnetzki, BM:**

Die Mastzelle in: Der Hautarzt, (1994), 45: S. 55-64

**Haas, N.; Klapproth, I.; Czarnetzki, B.M.:**

Vergleichende Untersuchungen zur Häufigkeit, Diagnostik und Therapie der Urtikaria in einer Hautpoliklinik in: Allergologie, (1995), 18: S. 110-113

**Häberle, M.:**

Natürliche und künstliche Inhaltsstoffe von Lebensmitteln – Auslöser von Unverträglichkeitsreaktionen in: Zeitschrift für Dermatologie 182, (1996), S. 68-74

**Hartmann, K.:**

Urtikaria - Klassifikation und Diagnose in: Der Hautarzt, (2004), 55: S. 340-343

**Hausstein, U.F.:**

Die chronische Urtikaria – Eine komplexe Störung im Dialog mit der Umwelt, Stuttgart Leipzig, (Verlag der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig), 1998

**Henz, B.M.; Zuberbier, T.:**

Urtikaria - Neue Entwicklungen und Perspektiven in: Der Hautarzt, (2000), 51: S. 302-308

**Henz, B.M.; Zuberbier, T.; Grabbe, J.:**

Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie, 2. vollständig überarbeitete Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, (Springer-Verlag), 1996

**Heppt, W.; Renz, H.; Röcken, M.:**

Allergologie, Berlin, Heidelberg, New York, (Springer-Verlag), 1998

**Hezgen, M.:**

Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen in: Allergo Journal, (2004), 14: S. 48-59

**Holgate, S. T., Church, M. K.; Kapp, A.:**

Allergologie, Berlin Wiesbaden, (Ullstein Mosby), 1996

**Jäger, L.; Wüthrich, B.:**

Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, 2. überarbeitete Auflage, München Jena, (Urban & Fischer), 2002

**Jarisch, R. (Hrsg.) et al.:**

Histamin-Intoleranz - Histamin und Seekrankheit, 2. überarbeitete Auflage, Stuttgart New York, (Georg Thieme Verlag), 2004

**Johansson, S.G.O. et al.:**

A revised nomenclature for allergy – An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force **in:** Allergy, (2001), 56: S. 813-824

**Kanny, G. et al.:**

No correlation between wine intolerance and histamine content of wine **in:** Journal of Allergy and clinical Immunology, (2001), 107: S. 375-378

**Kapp, A.; Klimek, L.; Werfel, T. (Hrsg.):**

Allergische Entzündungen, Stuttgart New York, (Georg Thieme Verlag), 2002

**Kirchhof, B.; Hausteil, U.-F.; Rytter, M.:**

Azetylsalizylsäure-Additiva-Intoleranzphänomene bei chronisch rezidivierender Urtikaria **in:** Dermatologische Monatsschrift, (1982), 168: S. 513-519

**Kleist, P.:**

Randomisiert. Kontrolliert. Doppelblind. Warum? **in:** Schweizerisches Medizinisches Forum, (2006), 2: S. 46-52

**Kreft, D.; Bauer, R.; Goerlich, R.:**

Nahrungsmittelallergene - Charakteristika und Wirkungsweisen, Berlin New York, (de Gruyter), 1995

**Kunz R., et al.:**

Entwicklung eines Gegenstandskatalogs als Basis einer reproduzierbaren Ausbildungsqualität in evidenzbasierter Medizin **in:** Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, (2001), 95: S. 371-375

**Kühnel, W.:**

Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, 11. überarbeitete Auflage, Stuttgart New York, (Georg Thieme Verlag), 2002

**Kürzel, R.:**

Ernährungsberatung bei chronischer Urtikaria, Diplomarbeit, HAW Hamburg, 2005

**Kürzel, R.; Behr-Völtzer, C.; Zick, C.; Weißbecher, R.:**

Ernährungsberatung und diätetische Maßnahmen bei chronischer Urtikaria **in:** Allergologie, (2006), 29: S. 221-230

**Lawlor, F.:**

Diagnose und Therapie der Urtikaria **in:** Allergologie, Holgate S. T., Church M.; Kapp A. (Hrsg.), (1996), S. 241-252

**Maurer, M.:**

Allergie vom Soforttyp (Typ I) – Mastzellen und Frühphasenreaktion **in:** Allergologie-Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Saloga et al., (2006), S. 70-94

**Maurer, M.; Staubach, P. (a):**

Urtikaria: 100 Fragen – 100 Antworten, Hamburg, (©akademios Wissenschaftsverlag GmbH), 2006

**Maurer, M.; Staubach, P. (b):**

Juckreiz, Quaddeln, Nesselsucht – wenn die Haut wie Feuer brennt: Ein Ratgeber für Patienten mit Nesselsucht (Urtikaria), Hamburg, (©akademos Wissenschaftsverlag GmbH), 2006

**Maurer, M.; Metz, M.; Magerl, M. et al.:**

Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria **in:** Der Hautarzt, (2004), 55: S. 350-356

**Maurer, M.; Hanau, A.; Metz, M. et al.:**

Relevanz von Nahrungsmittelallergien und -intoleranzreaktionen als Ursachen von Urtikaria **in:** Der Hautarzt, (2003), 54: S. 138-143

**Meyer, A.H.:**

Lebensmittelrecht - Leitfaden für Studium und Praxis, Stuttgart, (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft), 1998

**Möller, A.; Zuberbier, T.; Chatraine-Hess, S.; Henz, B.M.:**

Bedeutung der Fokussuche für die Urtikaria-Diagnostik **in:** Allergologie, (1995), 18: S. 547-552

**Mygind, N.; Dahl, R.; Pedersen, S.; Thestrup-Pedersen, K.:**

Allergologie - Textbuch und Farbatlas, Berlin Wien, (Blackwell Wissenschaftsverlag), 1998

**Mygind, N.:**

Grundriß der Allergologie, Darmstadt, (Steinkopff Verlag), 1989

**Nettis, E. et al.:**

Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema **in:** British Journal of Dermatology, (2003), 148(3): S. 501-506

**Niggemann, B.; Wahn, U.:**

Nahrungsmittelallergie im Kindesalter **in:** Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, Jäger, Wüthrich, (2002), S. 215-219

**Niggemann, B.; Kleine-Tebbe, J.; Saloga, J.:**

Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien **in:** Zur Nahrungsmittelallergie: Diätvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie, Werfel, Reese, (2003), S. 63-70

**Ollert, M.; Ring, J.:**

Urtikaria und Angioödem **in:** Praktische allergologische Diagnostik, Przybilla et al., (2000), S. 328-334

**Paul, E.; Greilich, K-D.:**

Zur Epidemiologie der Urtikariaerkrankungen **in:** Der Hautarzt, (1991), 42: S. 366-375

**Pfrommer, C.; Chantraine-Hess, S.:**

Akute und chronische Urtikaria **in:** Urtikaria - Neue Entwicklungen und Perspektiven, Henz et al., (1996), S. 37-41

**Pigatto, P.D.; Valsecchi, R.H.:**

Chronic urticaria: a mystery **in:** Allergy, (2000), 55: S. 306-308

**Przybilla, B.; Bergmann, K.-CH.; Ring, J.:**

Praktische allergologische Diagnostik, Darmstadt, (Steinkopff Verlag), 2000

**Pupeter, A.:**

Bedeutung des Nachweises anaphylaktogener Autoantikörper gegen den hochaffinen Fcε-Rezeptor und gegen Immunglobulin E bei Patienten mit chronische Urtikaria, Dissertation, Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, 2000

**Raap, U.; Liekenbröcker, T.; Wieczorek, D. et al.:**

Neue Therapieoptionen der Urtikaria und ihrer Subtypen **in:** Der Hautarzt, (2004), 55: S. 361-366

**Raspe, H.:**

Konzept und Methoden der Evidenz-basierten Medizin: Besonderheiten, Stärken, Grenzen, Schwächen und Kritik **in:** Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. ([www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de))

**Reese, I.; Binder, C.; Bunselmeyer, B. et al.:**

Lebensmittelauswahl bei Pseudoallergie **in:** Zur Nahrungsmittelallergie: Diätvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie, Werfel, Reese, (2003), S. 45-48

**Ring, J.:**

Angewandte Allergologie, München, (Urban und Vogel), 2004

**Ring, J.; Fuchs, T.; Schultze-Werninghaus, G. (Hrsg.):**

Weißbuch Allergie in Deutschland, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, München (Urban und Vogel), 2004

**Ring, J.; Vieluf, D.; Hamm, M.; Behr-Völtzer, C.:**

Einführung in die Problematik der Nahrungsmittelallergie und anderer nahrungsmittelbedingter Unverträglichkeitsreaktionen **in:** Allergo Journal, (1995), 4: S. 384-388

**Roitt, I.; Brostoff, J.; Male, D.:**

Kurzes Lehrbuch der Immunologie, 3. Auflage, Stuttgart New York, (Georg Thieme Verlag), 1995

**Saloga, J. et al.:**

Allergologie-Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Stuttgart New York, (Schattauer GmbH), 2006

**Schumacher, M.; Schulgen, G.:**

Methodik klinischer Studien, Berlin Heidelberg New York, (Springer-Verlag), 2002

**Schwarzer, G.; Galandi, D.; Antes, G.; Schumacher, M.:**

Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikations-Bias und Evidence-Based Medicine **in:** Methodik klinischer Studien, Schumacher, Schulgen, (2002), S. 121-146

**Sobotta, J.; Welsch, U.:**

Lehrbuch Histologie, 2. Auflage, München Jena, (Urban & Fischer Verlag), 2005

**Supramaniam, G.; Warner, J.O.:**

Artificial food additive intolerance in patients with angio-oedema and urticaria **in:** The Lancet II, (1986), S. 907-909

**Trachsel, Ch.; Pichler, W. J.; Helbling, A.:**

Stellenwert von Laboruntersuchungen und Triggerfaktoren bei der chronischen Urtikaria **in:** Schweizerische Medizinische Wochenschrift, (1999), 129: S.1271-1279

**Verbraucherzentrale Hamburg e.V. (Hrsg.):**

Was bedeuten die E-Nummern?, 64. überarbeitete Auflage, 2006

**Wallenstein, B.; Kersten, W.:**

Untersuchungsergebnisse eines Urtikariakollektivs **in:** Allergologie, (1984), 7: S.115-119

**Wedi, B.; Kapp, A.:**

Aktuelle Positionsbestimmung zur Bedeutung von Nahrungsmittelallergien und – unverträglichkeiten bei der Urtikaria **in:** Der Hautarzt, (2006), 57: S. 101-107

**Wedi, B.; Kapp, A.:**

Stellungnahme zur Arbeit von B. M. Henz und T. Zuberbier: „Urtikaria – Neue Entwicklungen und Perspektiven“ **in:** Der Hautarzt, (2001), 52: S. 251-252

**Wedi, B.; Kapp, A.:**

In-vitro Diagnostik der Acetylsalicylsäure-Pseudoallergie **in:** Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie, Garbe C., (1998), S.128-131

**Wedi, B.; Niggemann, B.:**

Provokationen mit Nahrungsmitteln und Additiva **in:** Allergologie-Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Saloga J. et al., (2006), S. 261-272

**Werfel, T.; Reese, I. (Hrsg.):**

Zur Nahrungsmittelallergie: Diätvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie, München-Deisenhofen, (Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle), 2003

**Werfel, T. et al.:**

Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis **in:** Allergologie, (2003), 26: S. 33-41

**Werfel, T. et al.:**

Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe **in:** Allergologie, (2000), 23: S. 572-579

**Werfel, T. et al.:**

Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe **in:** Allergo Journal, (1999), 8: S. 135-141

**Werfel, T.; Elsner, J.; Kapp, A.:**

Effektorzellen der allergischen Entzündung - Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten **in:** Heppt et al., (1998), S. 57-61

**Wilden, I.; Jorde, W.:**

Farb- und Konservierungsstoffe als Auslöser (pseudo-) allergischer Reaktionen **in:** Allergologie, (1988), 11: S. 321-328

**Wilken, B.:**

Gedanken und Lebenswelten von Frauen mit Nahrungsmittelunverträglichkeit - Darstellung einer qualitativen Studie, Diplomarbeit, HAW Hamburg, 2004

**Worm, M.; Ehlers, I.; Zuberbier, T.:**

Die Rolle pseudoallergischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der Dermatologie **in:** Aktuelle Dermatologie, (2000), 26: S. 15-18

**Wüthrich, B.:**

Nahrungsmittel und Allergie, 2. Auflage, München-Deisenhofen, (Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle), 2002

**Zuberbier, T.:**

Urtikaria **in:** Allergologie-Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Saloga J. et al., (2006), S. 340-353

**Zuberbier, T.; Przybilla, B.:**

Dem Geheimnis der Urtikaria auf der Spur **in:** Allergo Journal, (2006), 15: S. 169

**Zuberbier, T.:**

Urticaria **in:** Allergy, (2003), 58: S. 1224-1234

**Zuberbier, T. et al. (a):**

Diagnostik und Therapie der Urtikaria **in:** DDG-Leitlinie, (2002), S.1-11

**Zuberbier, T. et al. (b):**

Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria **in:** The Journal of Allergy and Clinical Immunology, (2002), 109: S. 343-348

**Zuberbier, T. et al.:**

Aromastoffe - bisher unbekannte Auslöser von Nahrungsmittelpseudoallergien bei chronischer Urtikaria **in:** Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie, Garbe C., (1998), S.124-126

**Zuberbier, T. et al.:**

Pseudoallergen-free Diet in the Treatment of Chronic Urticaria - A Prospective Study  
in: Acta Dermato-Venerologica (Stockholm), (1995), 75: S. 484-487

**Zuberbier, T.; Czarnetzki, B.M.:**

Nahrungsmittelverträglichkeit – Teil I in: Der Hautarzt, (1992), 43: S. 805-811

**INTERNETQUELLEN**

**Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ):**

Leitlinien.de

URL: <http://www.leitlinien.de/inhalt/begriffe/faq>

(Stand: 22.01.2007)

URL: <http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap05recherche/view>

(Stand: 22.01.2007)

**Bundesministerium der Justiz:**

Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch

URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/lfgb/index.html>

(Stand: 28.01.2007)

**Das Deutsche Cochrane Zentrum:**

Evidenzbasierte Medizin

URL: <http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>

(Stand: 25.01.2007)

**Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.:**

EbM-Splitter allgemein

URL: [http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/grundlagen/images/konzepte\\_ebm\\_raspe.pdf](http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/grundlagen/images/konzepte_ebm_raspe.pdf),

(Stand: 22.01.2007)

**Derm-Info-Ordner:**

Anatomie der Haut

URL: <http://www.clunes.de/derm-info-ordner/daten/Derm-Info-Ordner-32.htm>

(Stand: 21.08.2006)

**Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI):**

WAO/EAACI Allergie und Definitionen

URL: <http://www.eaaci.net/media/PDF/W/362.pdf>

(Stand: 28.09.2006)

**Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD):**

Diagnostik und Therapie der Urtikaria, 2002, S. 1-11

URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/013-028.htm>

(Stand: 07.06.2006)

**Urtikaria Network e.V. (UNEV):**

Symptome, Diagnose, Klassifikation, Pathophysiologie von chronischer Urtikaria

URL: <http://www.urtikaria.net>

(Stand: 27.07.2006)

**Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München:**

Allergologie

URL: <http://www.hno.med.tu-muenchen.de/patienten/leistungsspektrum/klinischschwerpunkt-5.php>

(Stand: 06.10.2006)

---

## **ANHANG**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	II
<b>Anhang A:</b> Nahrungsmittel-Symptomtagebuch für Patienten mit chronischer Urtikaria (Kürzel, 2005, S. 87).....	III
<b>Anhang B:</b> Zusatzstoffe und ihr Vorkommen in Lebensmitteln (erstellt nach Behr-Völtzer et al., 2006, S. 101ff; Werfel, Reese, 2003, S. 47f).....	IV

## Anhang A

**Anhang A:** Nahrungsmittel-Symptomtagebuch für Patienten mit chronischer Urtikaria  
(Kürzel, 2005, S. 87)

Tag/ Datum	Früh	Mittag	Abend	Sonst.	Quaddeln/ Juckreiz	Medikamente
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

USW.

**Anhang B**

**Anhang B: Zusatzstoffe und ihr Vorkommen in Lebensmitteln**  
(erstellt nach Behr-Völtzer et al., 2006, S. 101ff; Werfel, Reese, 2003, S. 47f)

Zusatzstoffe	E-Nummer	Einsatzgebiet/Vorkommen
<u>Farbstoffe</u>	<u>E 100-199</u>	
Tartrazin (gelb)	E 102	Nichtalkoholische aromatisierte Getränke, kandierte Früchte und Gemüse, rote Obstkonserven, Süßwaren, Dekoration oder Überzüge, feine Backwaren, Speiseeis, Dessertspeisen, aromatisierter Schmelzkäse, Soßen, Würzmittel, Pickles, Senf, Chutney, Fisch- und Krebstierpasteten, Lachsersatz, Fischrogen, Räucherfisch, Snacks, essbare Käserinde und Wursthülle, Reduktionskostmenüs, Nahrungsergänzungsmittel, Fleisch- und Fischanaloge auf pflanzlicher Proteinbasis, Obst- und Fruchtweine, Aperitifweine, Spirituosen u. a.
Gelborange S	E 110	
Azorubin (rot)	E 122	
Amaranth (kirschrot)	E 123	
Cochinille (rot)	E 124	
Rot 2 G	E 128	
Allurarot	E 129	
Brillantschwarz	E 151	
Braun FK	E 154	
Braun HAT	E 155	
Litholrubin BK	E 180	
<u>Konservierungsstoffe</u>	<u>E 200-299</u>	
Sorbinsäure und ihre Salze (Sorbate)	E 200-203	Nichtalkoholische aromatisierte Getränke, Obst- und Fruchtweine, Spirituosen mit weniger als 15 Vol. % Alkohol, Füllungen von Ravioli u. a., Trockenfrüchte, Früchte und Gemüsezubereitungen, Kartoffelteig, vorgebackene Kartoffeln, Gnocchi, Polenta, Oliven oder -zubereitungen, abgepackter Schnittkäse, nicht reifender Käse, Schmelzkäse, Schichtkäse, Käse mit beigegebenen Lebensmitteln, Flüssigei, Eiprodukte, abgepacktes Scheibenbrot, vorgebackene und abgepackte Backwaren, Rührteig, Panade, Fettemulsionen, emulgierte Soßen, Aspik, flüssige Tafelsüße, Pektinlösungen, flüssige Enzymzubereitungen, Lab und Labaustauscher, Enzyme, u. a.
Benzoessäure und ihre Salze (Benzoate)	E 210-213	Nichtalkoholische Getränke, Teekonzentrate, Traubensaft zur sakralen Verwendung, zuckerarme Konfitüre, Gelee, Marmelade, Gemüse in Essig, Fischprodukte, nicht hitzebehandelte Dessertspeise auf Milchbasis, Flüssigei, Kaugummi, Soßen, Feinkostsalate, Senf, Würzmittel, Suppen, Diätlebensmittel zur Gewichtsreduktion, flüssige Enzymzubereitungen, Lab und Labaustauscher, andere Enzyme, u. a.
PHB-Ester	E 214-219	Flüssige Enzymzubereitungen, Lab und Labaustauscher, andere Enzyme, Geleeüberzüge von Fleischerzeugnissen, Knabbererzeugnisse, überzogene Nüsse, Süßwaren außer Schokolade, flüssige Nahrungsergänzungsmittel u. a.

Schwefelige Säure und ihre Salze (Sulfite)	E 220-228	Burger meat u. a., Krebstiere, Hartkekse, Getreideprodukte, Kartoffelerzeugnisse, weiße Gemüsesorten, Gemüse und Obst in Essig, verarbeitete Pilze einschließlich Trockenfrüchte, Konfitüre, Gelee, Marmelade, Pastenfüllungen, Traubensaftkonzentrat, Obstgeliersaft und flüssiges Pektin, Fruchtsaftkonzentrate, Süßwaren auf Glucosesirupbasis, alkoholfreier Wein, Obst- und Fruchtwein, Senf, Gelatine, Fleisch-, Fisch oder Krebsanaloge auf pflanzlicher Basis u. a.  Die Kennzeichnungspflicht entfällt, wenn der Gehalt kleiner als 10 mg/kg Lebensmittel ist.
Salpetrige Säure und ihre Salze (Nitrite)	E 249-250	Gepökelte Fleischerzeugnisse, gepökelter Speck
Propionsäure und ihre Salze (Propionate)	E 280-283	Abgepacktes Brot, Brot mit reduziertem Energiegehalt, vorgebackenes Brot, abgepackte Feinbackwaren, Schnittkäse wie Emmentaler (natürlich gebildete Propionsäure)
<b><u>Antioxidanzien</u></b>	<b><u>E 300-321</u></b>	
Propylgallat	E 310	Fette, Öle, Kuchenmischungen, Knabbererzeugnisse, Milchpulver, Trockensuppen, Soßen, verarbeitete Nüsse, Würzmittel, vorgekochte Getreidekost, Trockenkartoffeln, Kaugummi, Nahrungsergänzungsmittel
Octylgallat	E 311	
Dodecylgallat	E 312	
Butylhydroxyanisol (BHA)	E 320	
Butylhydroxytoluol (BHT)	E 321	
<b><u>Süßstoffe</u></b>	<b><u>E 950-967</u></b>	
Aspartam (NutraSweet)	E 951	Energiereduzierte Erfrischungsgetränke, Kaugummi ohne Zucker, energiearme/süße Suppen, Soßen, Pudding und Cremespeisen, energiearme Milcherzeugnisse, Feinkostsalate, Fischzubereitungen, Mayonnaisen, Salatsoßen, Obstkonserven ohne Zucker, so genannte Light-Produkte
Saccharin	E 952	
Cyclamat	E 954	
<b><u>Geschmacksverstärker</u></b>	<b><u>E 620-640</u></b>	
Glutaminsäure und ihre Salze (Glutamate)	E 620- 625	Fleisch- und Fischerzeugnisse, Gewürzmischungen, Fertiggerichte, Knabbergebäck, asiatische Zubereitungen, Fischpasteten und -salate, Brüh-, Koch- und Rohwürste, Fleischsalate, Gemüsesalate (Konserven), Kartoffelsalate (in fast allen Lebensmittelzubereitungen erlaubt)
<b><u>Natürlich vorkommende Stoffe</u></b>	ohne	
Salicylsäure und ihre Salze (Salicylate)		Obstsorten wie Sultaninen, Rosinen, rote und schwarze Johannisbeeren, getrocknete Datteln, Blaubeeren, Preiselbeeren, Aprikosen, Orangen, Ananas, Brombeeren, Erdbeeren, Himbeeren, Gemüsesorten wie Oliven, Rettich,

Biogene Amine (z. B. Histamin, Tyramin)		Radieschen, Zucchini, konzentrierte Produkte wie Tomatenmark, Gewürze, Getränke wie Portwein und Rum  Kaugummi, Kamillentee, Lakritz, Mandeln, Hefeextrakt, lang reifender Käse, Salami, Sauerkraut, Rotwein, Tunfisch, Makrele, Schokolade
---	--	---

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken übernommene Textstellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 12. März 2007

---

Tatjana Gerhardt