



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Fachbereich Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

**Bedeutung von Zusatzstoffen, Aromastoffen und
biogenen Aminen bei atopischem und
nicht-atopischem Ekzem**

Diplomarbeit

vorgelegt am 12.03.2007

von:

Bianca Halbe

Osterbrook 56

20537 Hamburg

Matrikelnummer: 1683521

Betreuung:

Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

Korreferat:

Prof. Dr. Michael Hamm

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
2 Grundlagen zum Ekzem	6
2.1 Definition	6
2.2 Pathogenese und Epidemiologie	8
2.3 Klinik.....	9
2.4 Diagnostik.....	10
2.5 Therapie	10
3 Pseudoallergie als Ursache des Ekzems.....	12
3.1 Grundlagen.....	12
3.2 Diagnostik.....	14
3.2.1 Anamnese/Basisdiagnostik.....	15
3.2.2 Karenz	15
3.2.3 Provokation.....	16
4 Bedeutung der Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogenen Amine in der Ernährung	18
4.1 Lebensmittelzusatzstoffe	18
4.2 Aromastoffe	20
4.3 Biogene Amine	22
5 Evidenzbasierte Medizin	24
5.1 Definition	24
5.2 Klassifikation.....	26
5.3 Kriterien zur Beurteilung der Studien.....	27
6 Beschreibung und Auswertung der Studien.....	28
6.1 Zusatzstoffe.....	29
6.1.1 Van Bever, H. P. et al. (1989): Food and food additives in severe atopic dermatitis	29
6.1.2 Gutgesell, C. et al. (1997): Nahrungsmitteladditiva sind kein Schubfaktor der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen	34

6.1.3	Worm M. et al. (2000): Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis	38
6.2	Aromastoffe	44
6.2.1	Veien, N. K. et al. (1985): Oral challenge with balsam of Peru	44
6.2.2	Kanny, G. et al. (1994): Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children	50
6.2.3	Niinimäki, A. (1995): Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru.....	56
6.3	Biogene Amine	63
6.3.1	Wantke, F. et al. (1993): Die histaminfreie Diät.....	63
6.3.2	Fiedler, E.-W. et al. (2005): Ernährungs- und Ekzemerkrankungen – Bedeutung von exogenem zugeführtem Histamin bei Patienten mit atopischer Dermatitis.....	67
6.3.3	Maintz, L. et al. (2005): Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema.....	70
7	Zusammenfassende Abschlussdiskussion	75
	Zusammenfassung	81
	Abstract.....	82
	Abbildungsverzeichnis	83
	Tabellenverzeichnis	83
	Literaturverzeichnis.....	85
	Glossar	93
	Eidesstattliche Erklärung	95

Abkürzungsverzeichnis

ÄDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V.
AromV	Aromenverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin
DAO	Diaminoxidase
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECP	Eosinophil-kationisches Protein
HIT	Histaminintoleranz
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LFGB	Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch
PRIST	Paper Radio Immuno Sorbent Test
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SCORAD	Severity scoring of atopic dermatitis

1 Einleitung

Die Häufigkeit von atopischen Erkrankungen verzeichnet in den westlichen Industrienationen seit einigen Jahrzehnten einen stetigen Anstieg. Zu diesen Erkrankungen gehört auch das atopische Ekzem.

Die Bezeichnung „atopisch“ suggeriert eine ausschließliche Einflussnahme durch spezifische Allergien auf das Krankheitsgeschehen. Durch den Nachweis von Antikörpern im Blut lassen sich Allergien diagnostizieren. Bei einigen Betroffenen fällt dieser Nachweis jedoch negativ aus, so dass die Ursache unklar ist. Dennoch berichten Patienten über Zusammenhänge von Nahrungsaufnahme und auftretenden Symptomen. Ein Einfluss der Ernährung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Suche nach anderen Bestandteilen in der Nahrung, die eine Rolle spielen können, sind die sogenannten Pseudoallergene in den Fokus von Untersuchungen gerückt. Die Diagnostik von Pseudoallergien wird durch das Fehlen von spezifischen Antikörpern im Blut erschwert. Die orale Provokation mit den verdächtigten Substanzen stellt die einzige Möglichkeit in der Diagnostik von Pseudoallergien dar.

Zu den Pseudoallergenen zählen Zusatzstoffe sowie Aromastoffe, die eine immer größere Bedeutung und Verwendung in der modernen Lebensmittelindustrie gewonnen haben. Des Weiteren können biogene Amine, die durch natürliche Prozesse in Lebensmitteln entstehen, pseudoallergische Reaktionen auslösen und so das Ekzem beeinflussen.

In dieser Diplomarbeit wird die Relevanz von Zusatzstoffen, Aromastoffen und biogenen Aminen für das Ekzem überprüft. Dazu werden Studien zur spezifischen Thematik analysiert und bewertet.

Zu Beginn der Arbeit werden Grundlagen zur Thematik geschaffen. Wesentliche Informationen zum Ekzem im Allgemeinen sind im zweiten Kapitel dargestellt. Dabei werden u.a. die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung benannt. Auf die, im Fokus stehenden, Pseudoallergien wird im dritten Kapitel näher eingegangen. Ein zentraler Punkt ist hierbei die Vorgehensweise in der Diagnostik. Im darauf folgenden Kapitel werden die relevanten Substanzen (Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogene Amine) vorgestellt.

Die Basis zur Studienbewertung ist im fünften Kapitel beschrieben. Es beschäftigt sich mit der Evidenzbasierten Medizin, außerdem stellt die Autorin zusätzliche Kriterien für die Beurteilung der Studien auf. Im sechsten Kapitel schließt sich die Darstellung und kritische Betrachtung der ausgewählten Studien an. Zu den einzelnen Pseudoallergen-Gruppen werden je drei Studien beispielhaft analysiert und die Ergebnisse im abschließenden siebten Kapitel zusammengefasst und diskutiert.

2 Grundlagen zum Ekzem

In diesem Kapitel sind die Grundlagen zum Ekzem zusammengefasst. Zu Beginn wird das Ekzem definiert. Darauf folgt die Pathogenese und Epidemiologie mit einer Darstellung der Triggerfaktoren. Es schließt sich eine Beschreibung des klinischen Bildes sowie die Diagnostik und Therapie an.

2.1 Definition

Das Ekzem gehört zu den chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Es verläuft häufig rezidiv, wobei auf eine Besserung des Hautzustandes ein erneuter Schub folgt.

Für das Ekzem gibt es eine Vielzahl von Synonymen, die das einzelne Krankheitsbild näher bezeichnen bzw. die Manifestation bestimmten Ursachen zuschreiben. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird häufig „Neurodermitis“ verwendet. Der Fokus liegt bei dieser Bezeichnung auf der Beteiligung des Nervensystems. Dieses kann beim Auftreten des Ekzems zwar eine Rolle spielen, wobei andere Faktoren ebenfalls relevant sind und mit berücksichtigt werden müssen.

Als „neutrale“ Bezeichnung verwendet Ring deshalb „atopisches Ekzem“ (2004, S. 215). Dieser Begriff soll sich nicht auf bestimmte Pathomechanismen bzw. Auslösungswege des Ekzems festlegen. „Atopisch“ lässt jedoch auf einen direkten Zusammenhang mit Allergien schließen.

Um eine Abgrenzung zwischen dem Ekzem mit bzw. ohne Allergiebeteiligung zu erreichen hat die World Allergy Organisation 2004 eine neue Terminologie vorgeschlagen (Johansson et al., 2004, in: Novak et al., 2005, S. 994). Die Bezeichnung „atopisches Ekzem“ beinhaltet dabei einen erhöhten Serumspiegel an IgE-Antikörpern (> 150 kU/l). Des Weiteren sind eine begleitende Asthmaerkrankung und/oder Rhinokonjunktivitis möglich.

Liegt bei bestehendem Ekzem keine Erhöhung der IgE-Werte sowie kein Asthma und Rhinokonjunktivitis vor, soll die Bezeichnung „nicht-atopisches Ekzem“ verwendet werden. In diesem Fall werden Pseudoallergene als ekzemauslösende Ursache verdächtigt.

Eine detaillierte Darstellung der Dermatitis-Formen mit spezifischer Untergliederung des atopischen und nicht-atopischen Ekzems ist in Abbildung 1 dargestellt.

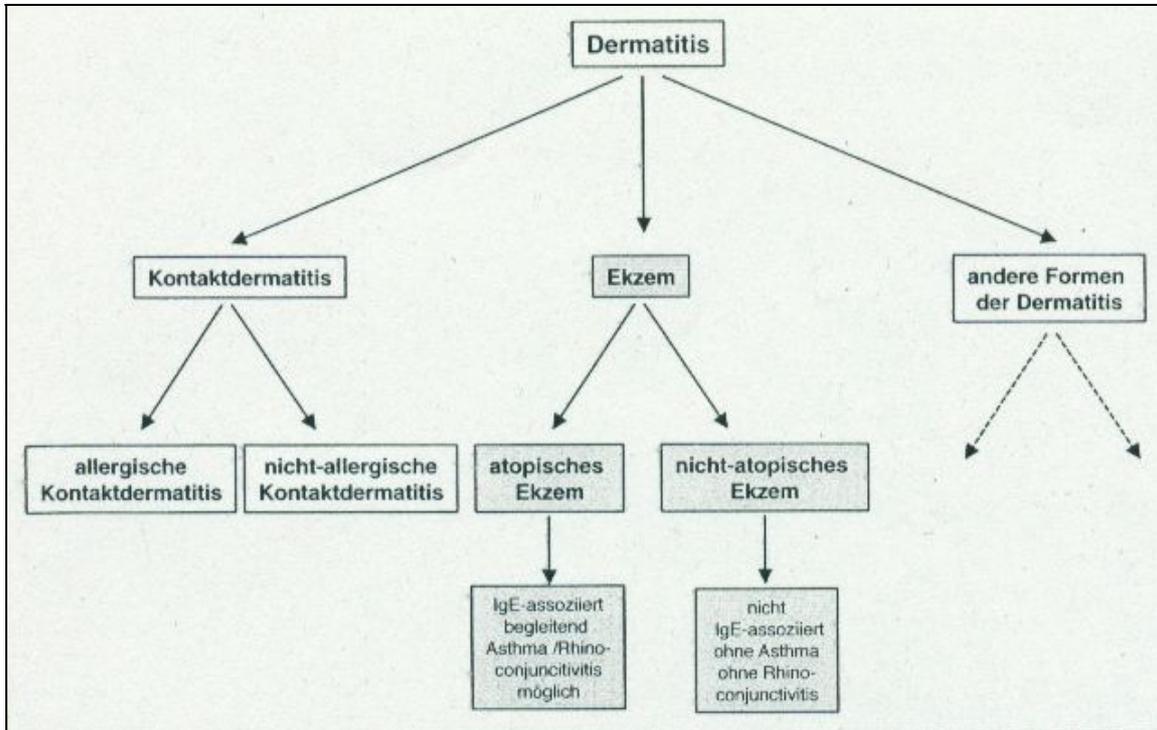


Abbildung 1: Zusammenfassung der neuen Nomenklatur

(Novak et al., 2005, S. 995)

In dieser Diplomarbeit wird die neutrale Bezeichnung „Ekzem“ verwendet. Die betrachteten Stoffe (Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogene Amine) werden als Auslöser von Pseudoallergien verdächtigt und sind somit nicht zu dem atopischen Ekzem zu zählen.

Es ist jedoch zu bedenken, dass das Vorliegen eines atopischen Ekzems eine parallel auftretende Pseudoallergie nicht ausschließt. Ekzempatienten mit IgE-vermittelter Allergie können auch auf Pseudoallergene reagieren.

2.2 Pathogenese und Epidemiologie

Das Ekzem wird multifaktoriell beeinflusst. Dabei bieten genetische Faktoren die Basis zur Entstehung eines Ekzems. Hinzu kommen sogenannte Triggerfaktoren, die die Entstehung und den Verlauf begünstigen. Die Erstmanifestation tritt meist bereits im ersten Lebensjahr auf (Schäfer et al., 1998, S. 263). Allerdings ist auch eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter möglich (Novak et al., 2005, S. 1003). Eine Übersicht der Triggerfaktoren ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Triggerfaktoren des Ekzems

irritativ	(pseudo-)allergisch	mikrobiell	psychisch	andere
Textilien			Stress (positiv/negativ)	UV-Licht
Nahrungsmittel		Bakterien (Staph. aureus)		Hormone
Waschgewohnheiten	Nahrungsmittel-zusatzstoffe	Pilze (Malassezia spezies)	neuro-immunologische Mediatoren	Klima
Schweiß	Aeroallergene	Viren (Herpes-simplex)		Zigaretten-rauch
Wasserhärte	Autoallergene	Infekte		

(modifiziert nach Fischer et al., 2003, S. 914; Novak et al., 2005, S. 998)

Die Inzidenz des Ekzems hat innerhalb der westlichen Industrieländer in den letzten Jahren einen starken Anstieg zu verzeichnen. Die spezifischen Ursachen sind dabei nicht genau bekannt. Es wird u.a. eine Beteiligung verschiedener Umweltfaktoren sowie ein negativer Einfluss auf Grund von übertriebener Hygiene vermutet (Novak et al., 2005, S. 997 ff.).

Betroffen sind etwa 15 - 30 % der Kinder und 2 - 10 % der Erwachsenen (Novak et al., 2005, S. 994). Andere Autoren geben geringere Häufigkeiten an: 9 - 20 % der deutschen Kinder (Ring, 2004, S. 215); über 10 % bei Kindern und 2,5 - 3,5 % bei Erwachsenen (Fischer et al., 2003, S. 914); 11,3 - 12,9 % bei Kindern und 2,5 - 3,4 % bei Erwachsenen (Schäfer et al., 1998, S. 261).

Die Angaben stimmen dahingehend überein, dass die Prävalenz des Ekzems bei Erwachsenen geringer ist als bei Kindern. Dies ist auf eine reduzierte Krankheitsaktivität mit steigendem Alter zurückzuführen (Fischer et al., 2003, S. 914). Dabei kann es sogar zum totalen Verschwinden des Ekzems bei Erwachsenen kommen. Dies geschieht jedoch nur bei etwa einem Drittel der Betroffenen (Kissling et al., 1994, in: Ring, 2004, S. 215).

Bereits geringe Formen des Ekzems können bei betroffenen Patienten zu psychischen Belastungen führen. Außerdem kann es in Folge dessen zu sozialen Problemen kommen. Besonders Kinder sind von einer Ausgrenzung durch ein Ekzem betroffen.

2.3 Klinik

Das klinische Bild des Ekzems ist durch einen chronischen Entzündungsprozess der Haut mit einem rezidiven Verlauf gekennzeichnet. Die Haut ist trocken und weist Lichenifikationen auf. Die Trockenheit der Haut beinhaltet einen Feuchtigkeits- sowie Fettmangel und ist durch Rauheit gekennzeichnet. Bei Erwachsenen kann auch die Prurigo-Form auftreten. Diese zeichnet sich durch stark juckende, aufgekratzte Knoten aus. Der Juckreiz stellt ein zentrales Problem beim Ekzem dar und wird teilweise als Ursprung des Krankheitsgeschehens angesehen. Dieser löst Kratzen aus, wodurch weitere Hauterscheinungen verursacht werden (Ring, 2004, S. 215 ff.).

Das Alter der Erkrankten steht im direkten Zusammenhang mit der Lokalisation des Ekzems. Im Säuglings- und Kleinkindalter manifestiert es sich zumeist im Gesicht und auf der Kopfhaut, wo diese Erscheinung als „Milchschorf“ bekannt ist. Weitere betroffene Stellen können die Halsfalten und die Streckseiten sein. Im Kindergarten- und Schulalter stellen Ekzeme in den Armbeugen, Kniekehlen und an den Handgelenken das typische Krankheitsbild dar. Im Erwachsenenalter können sich die Hauterscheinungen vielfältig über den Hals- und Nackenbereich sowie die Beugen verteilen. Des Weiteren treten häufig chronische Hand- und Fußekzeme auf (Novak et al., 2005, S. 995).

2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik des Ekzems haben Hanifin und Rajka verschiedene Kriterien festgelegt, auf die in der Literatur häufig Bezug genommen wird (1980, in: Ring, 2004, S. 217 f.). Hierbei müssen je drei der Haupt- bzw. Nebenkriterien erfüllt werden. Zu den Hauptkriterien zählen Juckreiz und die typische Morphologie und Verteilung des Ekzems mit Unterscheidung zwischen Kindern und Erwachsenen. Des Weiteren gehören das chronisch-rezidivierende Ekzem sowie eine vorliegende Eigen- oder Familienanamnese von atopischen Erkrankungen dazu. Von den über 20 Nebenkriterien sollen hier beispielhaft das erhöhte Gesamt-IgE, der frühe Krankheitsbeginn, das Gesichtserythem sowie weißer Dermographismus genannt werden.

Bei der Beurteilung des Schweregrades des Ekzems hat sich der SCORAD als verlässliche Methode erwiesen (Stalder et al., 1993, in: Ring, 2004, S. 218 f.). Dabei wird das Ausmaß des Ekzems durch eine Punktzahl dargestellt. Diese ergibt sich aus der Summe der festgelegten Punkte für die betroffenen Hautareale. Des Weiteren werden die Intensität sowie subjektive Symptome, wie Juckreiz und Schlaflosigkeit in die Berechnung mit einbezogen.

Auf die Diagnostik der Vielzahl an Triggerfaktoren wird im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht weiter eingegangen, da der Fokus auf den Pseudoallergien liegt. Die Diagnostik der Pseudoallergien wird ausführlich in Kapitel 3.2 dargestellt.

2.5 Therapie

Die Behandlung des Ekzems basiert auf einer optimalen Hautpflege, um der Trockenheit entgegenzuwirken und somit dem Juckreiz vorzubeugen. Entsprechend dem Schweregrad des Ekzems wird der Einsatz von verschiedenen Präparaten empfohlen. Als Basispflege dienen wirkstofffreie Emulsionen. Ein Zusatz von Harnstoff gilt als lokaler Feuchthaltefaktor und optimiert die Pflege.

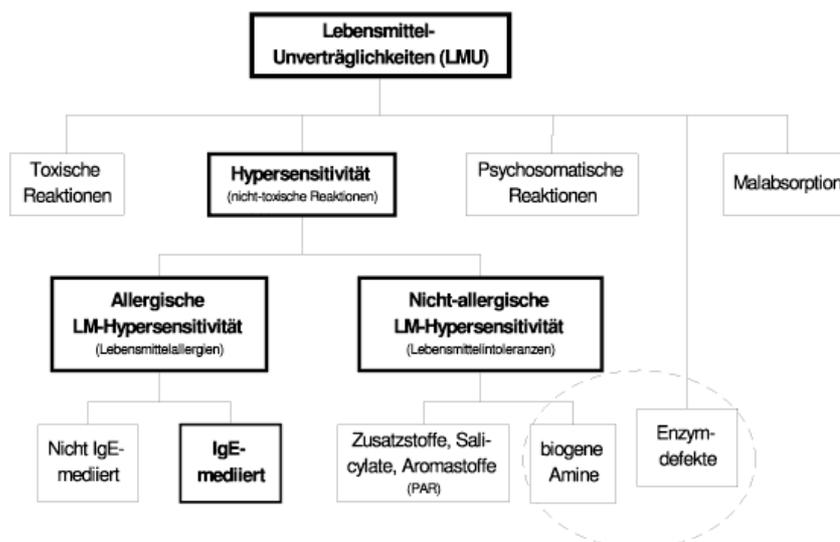
Ist die Basispflege nicht ausreichend, gibt es eine große Anzahl von verschiedenen Therapiemöglichkeiten. In der lokalen Behandlung zählen dazu u.a. Präparate gegen den Juckreiz, antiseptische wie auch antibiotische Salben. Gegen die Entzündung der Haut werden häufig Kortisonpräparate verwendet. Ist die lokale Behandlung nicht ausreichend, gibt es mit der systemischen Therapie weitere Möglichkeiten. Dazu zählen z.B. Antihistaminika (<http://www.rz.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/013-027.htm>; 29.11.2006).

Neben der Hautpflege und der medikamentösen Behandlung spielt der Umgang mit dem Juckreiz eine zentrale Rolle. Durch Kratzen treten erneute Hautschädigungen auf, die wiederum den Juckreiz verstärken. Es ist daher u.a. auf ein Kurzhalten der Fingernägel zu achten sowie alternative Wege gegen den Juckreiz zu finden. Statt kratzen kann z.B. drücken oder kneifen der juckenden Hautpartien eine gute Möglichkeit gegen den Juckreiz darstellen, der die Haut schont.

Wesentlich ist die Diagnostik der individuellen Triggerfaktoren. Sind die ekzemauslösenden Stoffe bekannt, stellt deren Meidung einen wichtigen Teilbereich der Therapie dar.

3 Pseudoallergie als Ursache des Ekzems

Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebensmittel können ein Triggerfaktor für das Ekzem darstellen. Unterschieden werden dabei allergische und nicht-allergische Lebensmittel-Hypersensitivitäten. Der Abbildung 2 ist die spezifische Einteilung der Lebensmittel-Unverträglichkeiten zu entnehmen. Die relevanten Substanzen zählen zu den nicht-allergischen Lebensmittel-Hypersensitivitäten. Diese untergliedern sich in Pseudoallergien, die von Zusatzstoffen, natürlichen Konservierungsstoffen (Salizylate) sowie Aromastoffen ausgelöst werden. Die biogenen Amine werden besonders unterteilt. Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden sie aus praktischen Gründen bei der Benennung mit zu den Pseudoallergien gezählt.



Mod. nach: Bruijnzeel-Koomen et al., 1995;
Johansson et al., 2001

Abbildung 2: Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebensmittel

(<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=408>; 29.11.2006)

3.1 Grundlagen

Schätzungen zur der Prävalenz von Pseudoallergien belaufen sich für die Gesamtbevölkerung auf ca. 1-2 % (<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=188>; 29.11.2006).

Die spezifischen Pathomechanismen, die zur pseudoallergischen Reaktion führen, sind nur teilweise bekannt. Aufgrund der Ähnlichkeit zu dem Erscheinungsbild der

„echten“ Allergie wird von einer gemeinsamen Endstrecke ausgegangen. Durch Degranulation der Mastzellen sowie anderen Entzündungszellen kommt es zu einer Mediatorenfreisetzung. Der wichtigste Mediator ist das Histamin, wobei größtenteils auch eine Beteiligung von Leukotrienen vorliegt (Jäger et al., 2002, S. 39 f.).

Die Symptome einer Pseudoallergie sind mit denen einer Allergie identisch. Im Gegensatz zur Allergie ist bei der Pseudoallergie das Immunsystem nicht beteiligt. Im Blut sind keine IgE-Antikörper gegen Allergene zu finden, was dazu führt, dass Haut- und Bluttests negativ ausfallen. Diese Tests sind somit ungeeignet für die Diagnostik von Pseudoallergien.

Da für die pseudoallergische Reaktion keine Sensibilisierung notwendig ist, kann diese bereits beim Erstkontakt auftreten. Ein weiterer Unterschied zu den Allergien besteht in der Dosis-Wirkungsbeziehung der Pseudoallergene. Hierbei können kleinere Mengen häufig gut vertragen werden (Aid et al., 2003, S. 10).

Die Symptome treten bei der Pseudoallergie häufig mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung zur Exposition mit den auslösenden Stoffen auf. Außerdem können sowohl körperliche Anstrengung wie auch psychischer Stress Additionseffekte bewirken (Chong et al., 2002, in: Kürzel et al., 2006, S. 222).

Auslöser einer Pseudoallergie können sowohl Zusatzstoffe als auch natürliche Lebensmittelinhaltsstoffe sein. Im Verdacht stehen hierbei Aromastoffe z.B. aus Obst, Tomaten oder Gewürzen und die natürlich vorkommenden Konservierungsstoffe Salizylsäure-/Benzoessäureverbindungen z.B. aus Beeren (Aid et al., 2003, S. 10). Weitere natürliche Lebensmittelinhaltsstoffe, die Pseudoallergien auslösen können, sind die biogenen Amine z.B. aus Käse oder Wurst.

3.2 Diagnostik

Zur besseren Übersicht der optimalen diagnostischen Vorgehensweise bei Pseudoallergien wird der Ablaufplan in Abbildung 3 dargestellt.

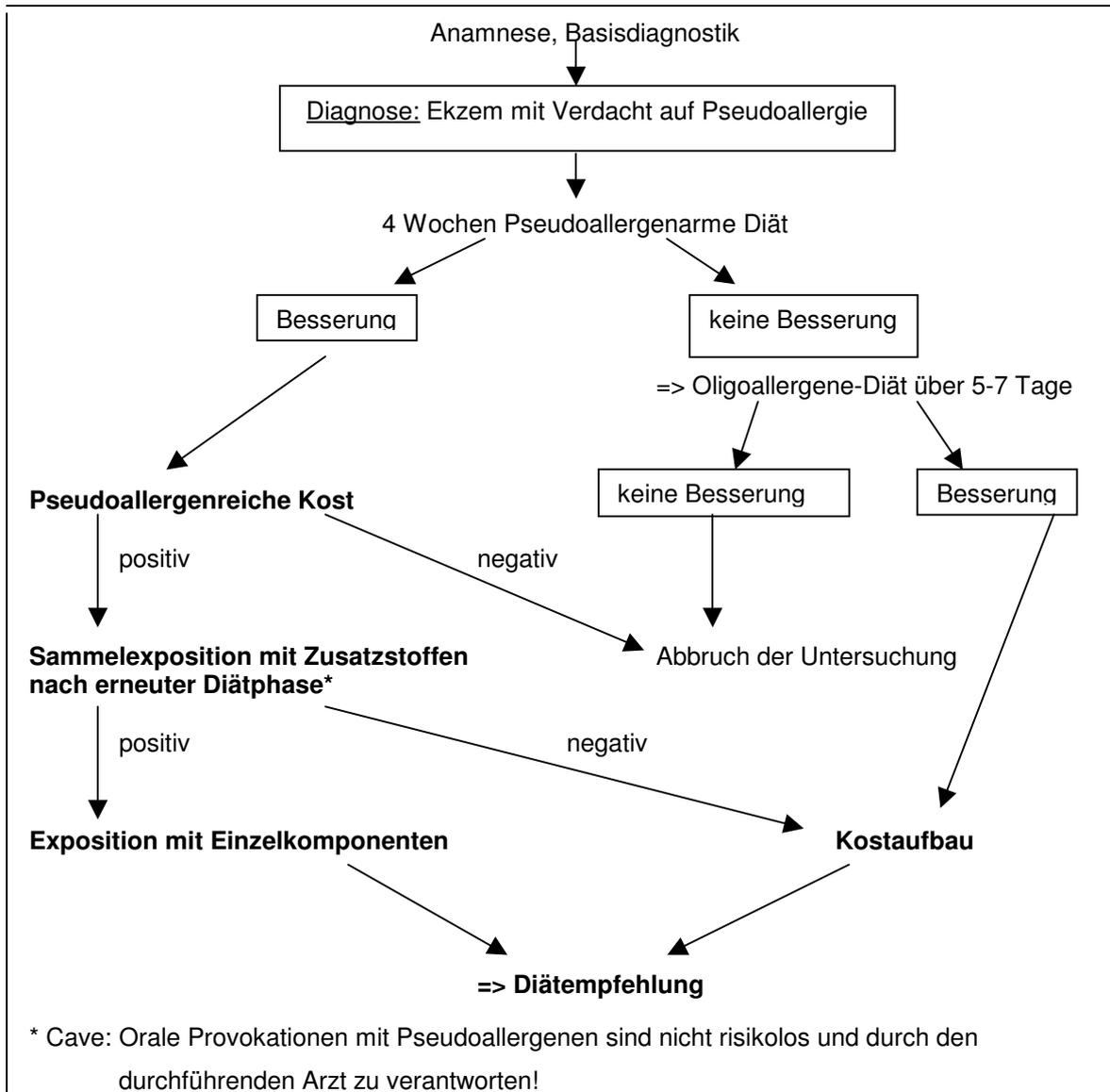


Abbildung 3: Diagnostische Vorgehensweise bei unpräzisiertem Verdacht auf Nahrungsmittel-Pseudoallergie

(modifiziert nach Werfel et al., 2000, S. 578)

3.2.1 Anamnese/Basisdiagnostik

Zu Beginn der Diagnostik, sowohl von Allergien wie auch von Pseudoallergien, steht die Feststellung der Anamnese mit Hilfe von Fragebögen und einem ausführlichen Arzt-Patienten-Gespräch. Im Gegensatz zu den Allergien liegt bei den Pseudoallergien meist eine negative Familienanamnese vor (Ring, 2004, S. 89).

Durch in-vitro-Tests sowie Hauttests werden IgE-vermittelte Ursachen untersucht. Bei Pseudoallergien führen die genannten Tests zu einem negativen Ergebnis. Da es bisher noch keine zuverlässigen Tests zur Diagnostik von Pseudoallergien gibt, ist die einzige Methode die Durchführung einer Eliminationsdiät mit anschließender Provokation (Werfel et al., 2000, S. 573).

3.2.2 Karenz

Die Eliminationsdiät muss für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen durchgeführt werden. Dabei werden die „pseudoallergenarme Diät“ (Zuberbier et al., 1995, in: Kürzel, 2006, S. 224) und die „NAHyp-Diät“ – Diät bei nicht-allergischer Lebensmittel-Hypersensitivität (Behr-Völtzer et al., 2006, S. 117 ff.) angewendet.

Beide Diäten beruhen auf einer möglichst frischen unverarbeiteten Lebensmittelauswahl ohne enzymatisch hergestellte Lebensmittel. Ein Unterschied liegt in der Beurteilung von Obst. Die pseudoallergenarme Diät verbietet jegliches Obst, da den Aromastoffen hierbei eine große Bedeutung zugeschrieben wird. Die NAHyp-Diät erlaubt hingegen einige Obstsorten, die arm an natürlichen Konservierungsstoffen und biogenen Aminen sind, z.B. Äpfel, Birnen und Kirschen (Behr-Völtzer et al., 2006, S. 121).

Ein weiterer Unterschied liegt in der Bewertung von jungem Gouda. Die pseudoallergenarme Diät erlaubt ihn in begrenzter Menge, wobei der Gehalt an biogenen Aminen schwanken kann. Käse (außer Frischkäse) ist deshalb bei der NAHyp-Diät grundsätzlich nicht erlaubt (Kürzel et al., 2006, S. 224).

Bei der Durchführung der Diät ist die genaue Dokumentation der Nahrungszufuhr sehr wichtig. Neben den Lebensmitteln und der Uhrzeit der Nahrungsaufnahme werden die auftretenden Symptome, wie Juckreiz o.ä. aufgeführt. So kann ein Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme und der Reaktion hergestellt werden. Diese präzise Auflistung ist wichtig, um eventuelle Diätfehler aufzudecken und somit eliminieren zu können.

Tritt nach konsequent durchgeführter vierwöchiger Eliminationsdiät keine Besserung der Symptome ein, wird eine oligoallergene Basisdiät durchgeführt. Diese Diät hat eine sehr eingeschränkte Lebensmittelauswahl und wird für fünf bis sieben Tage durchgeführt. Bleibt auch dabei eine Besserung der Symptome aus, sind Nahrungsmittel als Triggerfaktoren nicht wahrscheinlich und es kann zur Normalkost übergegangen werden (Werfel et al., 2000, S. 574 f.).

3.2.3 Provokation

Kommt es unter Karenz zu einer Besserung des Ekzems, ist ein Einfluss auf das Krankheitsgeschehen durch Pseudoallergene möglich. Um dies genauer feststellen zu können, wird eine orale Provokation vorgenommen. Dies sollte aus Sicherheitsgründen immer stationär geschehen, da anaphylaktische Schockreaktionen möglich sind (Werfel et al., 2000, S. 575), die bis zum Tod führen können.

Eine Darstellung über die zeitliche Vorgehensweise bei der oralen Provokation ist in Tabelle 2 aufgeführt. Begonnen wird mit einer zweitägigen pseudoallergenreichen Kost. Damit kann die Bedeutung von Pseudoallergenen auf das individuelle Krankheitsgeschehen bewertet werden. Beim Ausbleiben einer Reaktion wird die Kost für zwei weitere Tage beibehalten. Treten dann immer noch keine Symptome auf, kann die Untersuchung abgebrochen werden. Eine Pseudoallergie ist somit auszuschließen.

Kommt es zu einer positiven Reaktion, ist zuerst erneut die Eliminationsdiät einzuhalten, bis die Symptome wieder abklingen, dann folgt die Sammelexposition mit Zusatzstoffen (Tabelle 2).

Bleibt eine positive Reaktion bei der Sammelexposition aus, wird ein langsamer Kostaufbau vorgenommen, wobei alle drei Tage ein neues Lebensmittel eingeführt wird (Werfel et al., 2000, S. 576).

Ergibt die Sammelexposition eine positive Reaktion, wird eine Exposition mit Einzelsubstanzen empfohlen. Diese sollte doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt werden und sich auf täglich eine Stoffgruppe beschränken, da verzögerte Reaktionen möglich sind. Die doppelblinde placebokontrollierte Provokation stellt in der Diagnostik von Pseudoallergien den „Goldstandard“ dar. Diese Methode bietet als einzige die Möglichkeit, eine psychische Beeinflussung zu eliminieren (Werfel et al., 2000, S. 577).

Tabelle 2: Expositionsprotokoll bei „nicht-präzisiertem Verdacht“ auf eine Pseudo-Allergie

1. Provokationstag Pseudoallergenreiche Kost (Tag 1)	<u>Farbstoffmix, je 5 mg:</u> • Chinolingelb • Gelborange S	Sorbinsäure 1000 mg Natriumbenzoat 1000 mg p-Hydroxybenzoesäure 1000 mg
2. Provokationstag Pseudoallergenreiche Kost (Tag 2)	• Azorubin • Amaranth • Erythrosin	Kaliumdisulfit 300 mg Natriumnitrat 100 mg Natriumglutamat 500 mg
3. Provokationstag Sammelexposition mit Kapseln aller nebenstehenden Inhaltsstoffe	• Ponceau 4 R • Patentblau • Indigocarmin • Brillantschwarz	Tartrazin 50 mg Natrium-Salizylat 1000 mg <u>Antioxidantien:</u> • BHA 50 mg • BHT 50 mg
4. Provokationstag identische Anzahl Placebokapseln (oder umgekehrt)	• Eisen-III-oxid rot • echtes Cochenille	• Propylgallate 50 mg • Tocoperol 50 mg • Kaffeesäure 50 mg
Eine Anpassung des Provokationsprotokolls ist natürlich bei gesicherter und vorbekanntem Nahrungsmittel-Pseudoallergien notwendig. Orale Provokationen mit Pseudoallergenen sind nicht risikolos und durch den durchführenden Arzt zu verantworten!		

(modifiziert nach Werfel et al., 2000, S. 576)

Sind die individuellen, ekzemverursachenden Pseudoallergene diagnostiziert, müssen sie aus der Ernährung eliminiert werden. Eine Ernährungsberatung stellt dabei eine wichtige Hilfe dar.

4 Bedeutung der Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogenen Amine in der Ernährung

Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogene Amine werden häufig als mögliche Auslöser von pseudoallergischen Reaktionen genannt. Im Folgenden wird auf diese Stoffe in Lebensmitteln näher eingegangen.

4.1 Lebensmittelzusatzstoffe

Nach der Definition des LFGB § 2 (3) (Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch) sind Lebensmittel-Zusatzstoffe „Stoffe mit oder ohne Nährwert, die in der Regel weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Zutat eines Lebensmittels verwendet werden und die einem Lebensmittel aus technologischen Gründen beim Herstellen oder Behandeln zugesetzt werden, wodurch sie selbst oder ihre Abbau- oder Reaktionsprodukte mittelbar oder unmittelbar zu einem Bestandteil des Lebensmittel werden oder werden können“ (LFGB; Fassung vom 26.04.2006).

Für die Zulassung von Zusatzstoffen muss die gesundheitliche Unbedenklichkeit und eine technologische Notwendigkeit vorliegen. Außerdem darf der Verbraucher durch den Einsatz von Zusatzstoffen nicht getäuscht werden (http://www.bll.de/themen/zusatzstoffe/fragen_rund_um_zusatzstoffe.html; 11.03.2007)

Als Zusatzstoffe gelten ausschließlich solche, die den Lebensmitteln absichtlich zugesetzt werden. Kontamination aus der Umwelt zählen deshalb nicht dazu. Bei Zusatzstoffen gilt das Verbotssprinzip mit Erlaubnisvorbehalt. Dies bedeutet, dass der Zusatzstoff ausdrücklich für die Anwendung im spezifischen Lebensmittel zugelassen sein muss, ansonsten ist er verboten. Den Zusatzstoffen gleichgestellt sind Stoffe, die den Nährwert eines Lebensmittels verändern. Dazu zählen u.a. „Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren und die Vitamine A und D“ (Aid, 2005, S. 10 f.).

Stoffe natürlicher Herkunft und solche, die den natürlichen Stoffen chemisch gleich sind (z.B. chemisch hergestellte Vitamine) gehören nicht zu den Zusatzstoffen.

Dies gilt auch für die natürlichen und naturidentischen Aromastoffe. Ausgenommen sind dabei künstliche Aromastoffe, die gesetzlich als Zusatzstoffe definiert sind.

Des Weiteren sind Stoffe, die „überwiegend wegen ihres Nähr-, Geruchs- und Geschmackswertes oder als Genussmittel verwendet werden“ keine Zusatzstoffe. Dazu zählen ebenfalls technologische Hilfsstoffe, die aus dem Lebensmittel bis auf unvermeidbare Rückstände wieder entfernt werden (Aid, 2005, S. 11).

Einige Zusatzstoffe sind für alle Lebensmittel zugelassen. Ihre Verwendung beschränkt sich auf die technologisch notwendige Menge. Die meisten Zusatzstoffe unterliegen jedoch bestimmten Beschränkungen bezüglich der Lebensmittel sowie der Verwendungsmenge. Ihre Kennzeichnung erfolgt durch Angabe der E-Nummer bzw. des chemischen Namens und des Klassennamens, der den Anwendungszweck angibt z.B. E 410 = Johannisbrotkernmehl (Verdickungsmittel). Diese sind europaweit einheitlich geregelt (Aid, 2005, S. 12).

Obwohl bei der Zulassung von Zusatzstoffen die gesundheitliche Unbedenklichkeit geprüft wird, kann es Menschen geben, die mit einer Pseudoallergie reagieren. In Tabelle 3 ist eine Auflistung der Zusatzstoffe dargestellt, die häufig verdächtigt werden, Pseudoallergien auszulösen.

Tabelle 3: Lebensmitteladditiva, die Intoleranzreaktionen auslösen können

Hauptgruppe	Stoffgruppe	Name der Einzelsubstanz	E-Nummer
Farbstoffe	Azofarbstoffe	Gelborange S	E 110
		Azorubin	E 122
		Amaranth	E 123
		Ponceau 4 R	E 124
		Brillantschwarz	E 151
		Tartrazin	E 102
	andere synthetische Farbstoffe	Chinolingelb	E 104
		Erythrosin	E 127
		Patentblau	E 131
Indigokarmin		E 132	
Naturfarbstoffe	Eisen-III-oxid, rot	E 172	
	Cochenille/Karmin	E 120	
Konservierungsstoffe	-	Sorbinsäure	E 200
		Natriumbenzoat	E 211
		p-Hydroxybenzoesäureester	E 214-219
		Natriummetabisulfit	E 223
		Natriumnitrat	E 251
Antioxidantien	-	Buthydroxyanisol	E 320
		Butylhydroxytoluol	E 321
		Propylgallate	E 310
		Tocopherol	E 306-309
Geschmacksverstärker	-	Natriumglutamat	E 621

(Erdmann et al., 2003, S. 1716)

4.2 Aromastoffe

Aromatische Verbindungen sind durch eine strukturelle Besonderheit gekennzeichnet. Es handelt sich hierbei um cyclische Kohlenwasserstoffe mit delokalisierten Doppelbindungen. Die einfachste und gleichzeitig wichtigste dieser Verbindungen stellt das Benzol dar (Rampf et al., 1999, S. 31) (Abbildung 4).

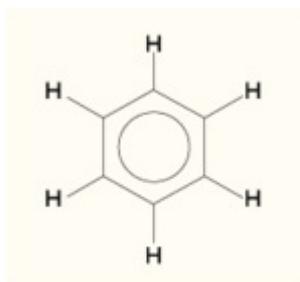


Abbildung 4: Benzol

(<http://de.wikipedia.org/wiki/Benzol>; 11.03.2007)

Aromastoffe sind durch flüchtige Komponenten gekennzeichnet. Des Weiteren haben der geometrische Molekulaufbau sowie die funktionellen Gruppen Auswirkungen auf das Aroma. Nur wenige Aromastoffe wie z.B. das Vanillin machen alleine den Geruch eines Lebensmittels aus. Diese werden als „character-impact-components“ bezeichnet. Bei den meisten Lebensmitteln ergibt erst das Zusammenspiel einer Vielzahl von Aromaten das typische Gesamtaroma (Baltes, 2000, S. 269 f.).

Die Aromastoffe werden laut Aromenverordnung (AromV) nach ihren Ausgangsrohstoffen und dem Gewinnungsverfahren unterschieden:

Natürliche Aromastoffe werden durch physikalische, enzymatische oder mikrobiologische Verfahren gewonnen und müssen pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein. Beispiel: Vanille aus Vanilleschoten

Naturidentische Aromastoffe sind den natürlichen Aromastoffen chemisch gleich, wobei sie durch chemische Methoden hergestellt werden. Beispiel: Vanillin

Künstliche Aromastoffe werden ebenfalls durch chemische Verfahren gewonnen, sind den natürlichen Aromastoffen jedoch nicht chemisch gleich. Beispiel: Äthylvanillin

Aromaextrakte sind „konzentrierte und nicht konzentrierte Erzeugnisse mit Aromaeigenschaften“. Sie werden aus pflanzlichen oder tierischen Ausgangsprodukten mit Hilfe von physikalischen, enzymatischen oder mikrobiologischen Verfahren extrahiert. Beispiel: Nelkenöl

Reaktionsaromen werden durch Erhitzen von Aminosäuren mit reduzierendem Zucker gewonnen. Beispiel: Bratensoßenaroma

Raucharomen sind „Zubereitungen aus Rauch, der bei den herkömmlichen Verfahren zum Räuchern von Lebensmitteln verwendet wird.“ Beispiel: Flüssigrauch (AromV Anlage 1 Bezeichnungen und Begriffsbestimmungen für Aromen)

In der Zutatenliste wird diese Unterscheidung nicht gemacht, der Begriff „Aroma“ ist hierbei ausreichend (Aid, 2005, S. 12).

Nicht als Aromen gelten laut der AromV §1 (2) „Stoffe mit ausschließlich süßem, sauren oder salzigem Geschmack“ sowie „Stoffe und Erzeugnisse, auch in rückverdünntem Zustand, die dazu bestimmt sind, als solche verzehrt zu werden“

Perubalsam

Bei mehreren der nachfolgenden Studien, die die Auswirkungen von Aromastoffen auf den Hautzustand von Ekzempatienten zeigen sollen, wird Perubalsam als sogenannte Markersubstanz verwendet. Dabei handelt es sich um ein Naturharz, das aus dem südamerikanischen Myroxylon balsamum-Baum gewonnen wird. Die braune, zähflüssige Substanz weist einen hohen Esteranteil auf. Vorwiegend sind dabei Benzylester der Benzoe- und Zimtsäure enthalten. Einerseits hat Perubalsam eine antibakterielle und antiseptische Wirkung, so dass es bei zur besseren Heilung bei infizierten und schlecht heilenden Wunden eingesetzt wird. Andererseits kann Perubalsam auch zu allergischen Hautreaktionen führen (Pschyrembel, 2002, S. 174). Oral aufgenommen kann Perubalsam bei dafür empfindlichen Patienten ein systemisch-allergisches Kontaktekzem verursachen (Klaschka et al. in: Behr-Völtzer et al., 2006, S. 12).

4.3 Biogene Amine

Biogene Amine entstehen beim enzymatischen Abbau von Aminosäuren und sind als natürlicher Bestandteil in fast allen Lebensmitteln enthalten. In frischen Lebensmitteln ist der Gehalt an biogenen Aminen meist gering. Ihre Entstehung wird durch mikrobielle Herstellungsverfahren wie z. B. bei Sauerkraut stark begünstigt. Bei der Reifung von Käse entstehen ebenfalls biogene Amine, besonders das Histamin. Der Histamingehalt ist somit vom Reifungsgrad des Käses abhängig. Bei Fisch und Fleisch/-produkten sind außerdem die bakterielle Kontamination und die Lagerbedingungen entscheidende Komponenten bei der Entstehung von biogenen Aminen (Hartmann, 2000, S. 23).

Ein Überblick des Histamingehalte in verschiedenen Lebensmitteln ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Histamingehalt verschiedener Lebensmittel

Fisch	
Thunfisch	0,1-13.000 mg/kg
Sardine	110-1.500 mg/kg
Käse	
Emmentaler	0,1-555 mg/kg
Harzer Käse	390 mg/kg
Gouda	29,5-180 mg/kg
Camembert	35-55 mg/kg
Wurst	
Salami	0,1-279 mg/kg
Westfälischer Schinken	38,2-159 mg/kg
Gemüse	
Sauerkraut	6-200 mg/kg
Spinat	38 mg/kg
Alkoholische Getränke	
Rotwein	600-3.800 µg/l
Weißwein	3-120 µg/l
Bier	21-305 µg/l

(modifiziert nach Ortolani et al., 1999, in: Hartmann, 2000, S. 24)

In größeren Mengen, wie sie in verdorbenem Fisch vorkommen, sind biogene Amine für alle Menschen toxisch. Bei geringeren Mengen kommt es auf die individuelle Toleranz an (Bischoff et al., 1998, in: Hartmann, 2000, S. 24). Dies ist der Grund, warum bei Diätsempfehlungen keine maximalen Zufuhrempfehlungen angegeben werden. Die Empfehlungen beziehen sich auf den Gehalt an biogenen Aminen im Lebensmittel. So legen Behr-Völtzer et al. (2006, S. 109 ff.) in ihren Diätsempfehlungen einen Histamingehalt von unter 5 mg/kg Lebensmittel sowie einen Tyramingehalt von unter 10 mg/kg Lebensmittel fest.

Histamin wird im Darm durch das Enzym Diaminoxidase abgebaut. Liegt ein Mangel des Enzyms vor, kann dies zu einer Histaminose führen, die mit einer pseudoallergischen Reaktion gleichzusetzen ist.

Durch eine vermehrte Zufuhr von anderen biogenen Aminen wird die Wirkung von Histamin verstärkt. Außerdem können Alkohol sowie manche Medikamente ebenfalls einen Einfluss haben (Bischoff et al., 1998, in: Hartmann, 2000, S. 24).

5 Evidenzbasierte Medizin

In diesem Kapitel wird der Begriff der Evidenzbasierten Medizin (EbM) sowie deren Bedeutung für die tägliche Praxis erläutert. Dabei wird eine Klassifikation für die Beurteilung von Studien vorgenommen und zusätzliche Kriterien zur Beurteilung der nachfolgenden Studien erstellt.

5.1 Definition

Die EbM lässt sich auch als „nachweisgestützte Medizin“ bezeichnen. Das Deutsche Cochrane Zentrum definiert die EbM wie folgt: „EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“

Die EbM ist noch eine recht junge Wissenschaft. Als ihr Begründer im Jahre 1972 gilt A. Cochrane. Nach ihm ist die Cochrane Collaboration benannt, deren Ziel es ist, den Wissenstransfer aus der Forschung in den Alltag zu vereinfachen (<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>; 20.01.2007).

Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin

Das Vorgehen in der EbM ist klassischerweise in fünf Schritte untergliedert:

- Fragestellung – Formulierung einer Frage zum klinischen Problem
- Literaturrecherche – die beste verfügbare externe Evidenz wird gesucht
- Evidenzbewertung – die relevante Literatur wird kritisch beurteilt
- Umsetzung – die Anwendbarkeit der gefundenen Evidenz auf die konkrete klinische Situation wird überprüft
- Evaluation – die eigene Leistung wird kritisch beurteilt und die bisherige Vorgehensweise evtl. angepasst

Leitlinien

Mit Hilfe der EbM werden Handlungsempfehlungen erstellt, die als Evidenzbasierte Leitlinien (*clinical practice guidelines*) bezeichnet werden. Diese Leitlinien stellen Hilfen bei Entscheidungsprozessen dar und sind wesentlich für die Qualitätssicherung und das –management. Die Behandlungsergebnisse werden verbessert sowie die –risiken minimiert, außerdem kann eine Verbesserung der Wirtschaftlichkeit erzielt werden. (DGE-info, 2002, S. 134).

Wichtige Institutionen der EbM sind in Deutschland u.a. das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das weitgehend für das Bundesgesundheitsamt tätig ist und das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Dieses erstellt zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Portale für qualitätsbewertende Leitlinien sowie Patienteninformationen (<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>; 20.01.2007).

5.2 Klassifikation

In der EbM wird eine Einteilung in Evidenzklassen vorgenommen. Dies ist in Tabelle 5 dargestellt. Hierbei wird bewertet, inwieweit das Studiendesign geeignet ist, systematische Fehler zu vermeiden und somit valide Ergebnisse zu erhalten. (<http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm>; 20.01.2007).

Tabelle 5: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen und Härtegraden

Evidenzklasse	Evidenztyp	Härtegrad
la	Evidenz auf Grund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien	A oder aus klinischer Sicht erstrangig
lb	Evidenz auf Grund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie	
IIa	Evidenz auf Grund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation	B oder aus klinischer Sicht zweitrangig
IIb	Evidenz auf Grund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie	
III	Evidenz auf Grund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien (z.B. Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)	
IV	Evidenz auf Grund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten	C oder aus klinischer Sicht drittrangig

(modifiziert nach: DGE-info, 2002, S. 134)

Die Einteilung in die Evidenzklassen kombiniert mit Härtegraden erleichtert die Recherche nach relevanter Literatur. Die höchste Aussagekraft hat hierbei die Evidenzklasse Ia und die niedrigste die Evidenzklasse IV.

Die Gewichtung nach Härte- bzw. Empfehlungsgraden, gibt die klinische Relevanz wieder. Dabei erhalten die Studien die Bewertungen von A bis C. Der Härtegrad A entspricht den Evidenzklassen Ia und Ib oder ist aus klinischer Sicht erstrangig und somit unabdingbar. Den geringsten Härtegrad stellt die Evidenzklasse IV dar.

5.3 Kriterien zur Beurteilung der Studien

Für die Beurteilung der Studien mit Hilfe der EbM ist anzumerken, dass die Einteilung in Evidenzklassen allein als Kriterium nicht ausreichend ist. Bestimmte Studiendetails werden dabei nicht berücksichtigt, die nach Ansicht der Autorin der Diplomarbeit relevant sind.

Ein Problem liegt in der fehlenden Berücksichtigung der Teilnehmerzahl von Studien. Wobei davon auszugehen ist, dass auf Grund von Studien mit sehr geringem Kollektiv nur schwer allgemeine Aussagen für betroffene Patienten gemacht werden können. Sehr spezifische Einschlusskriterien können ebenfalls den Aussagewert für die Gesamtheit der Patienten mindern.

Nach Ansicht der Autorin sind weitere Details wie z.B. die Dosierung der Substanzen sowie diätetische Maßnahmen vor und/oder während der oralen Provokationstests für die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wichtig.

Auf Grund dessen behält sich die Autorin vor, zusätzliche Kriterien zu ergänzen, nach denen die Studien beurteilt werden. Soweit nähere Angaben in den Studien gemacht werden, wird bei deren Darstellung auf nachfolgende Details eingegangen.

- Ziel bzw. Fragestellung der Studie
- Probanden (Anzahl, Geschlechterverteilung, Alter, Vorerkrankungen etc.)
- Studiendesign (Verblindung – einfach oder doppel, placebokontrolliert; Randomisierung etc.)
- Voruntersuchungen (IgE-Spiegel, Patch-Test, Prick-Test etc.)
- Details der Studiendurchführung:
 - Diätmaßnahmen (vorher, währenddessen etc.)
 - Supplemente (Art, Dosierung etc.)
 - Beobachtungszeitraum
 - Dokumentation (von Fachpersonal in der Klinik, von Patient etc.)
 - Kriterien für positive/negative Reaktion.

6 Beschreibung und Auswertung der Studien

Die Literaturrecherche für die, in dieser Diplomarbeit verwendeten Studien, erfolgte über die Internet-Datenbanken:

- PubMed
- Medline
- Online-Fachzeitschriftenprogramm der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg
- GVK-PLUS – Gemeinsamer Verbundkatalog mit Online Contents
- Google-Scholar – wissenschaftlicher Bereich von Google

Kombiniert wurden die Suchbegriffe:

- „pseudoallergic reaction/Pseudoallergie“,
- „atopy/atopisch“,
- „dermatitis“,
- „eczema/Ekzem“

mit den Begriffen:

- „food additives/Zusatzstoffe“,
- „flavour/Aroma“,
- „balsam of Peru/Perubalsam“,
- „biogenic amines/biogene Amine“ und
- „histamine/Histamin“.

Bei der Literaturrecherche war festzustellen, dass zur Thematik der Pseudoallergien in Bezug auf Ekzemerkrankungen nur eine geringe Anzahl von Studien vorliegt.

Im Folgenden werden je drei Studien zur Thematik der Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogenen Amine bei atopischem und nicht-atopischem Ekzem dargestellt und beurteilt.

6.1 Zusatzstoffe

6.1.1 Van Bever, H. P. et al. (1989):

Food and food additives in severe atopic dermatitis

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war es, die Rolle von Lebensmitteln und Lebensmittel-Zusatzstoffen bei Kindern mit schwerem atopischem Ekzem zu untersuchen.

Patienten

Insgesamt wurden 25 Kinder für diese Studie ausgewählt, wobei nur sechs Kinder mit Zusatzstoffen exponiert wurden.

Das Alter des Gesamtkollektivs lag zwischen fünf Monaten und 13,8 Jahren (Durchschnittsalter: 3,5 Jahre). Alle Kinder erfüllten die Kriterien von Hanifin und Lobitz (1977, in: Van Bever et al., 1989, S. 588) für die Diagnose der atopischen Dermatitis. Der Ausbruch der Erkrankung lag zwei Wochen bis vier Jahre zurück (Durchschnitt: 6,6 Monate).

Die Patienten litten unter einer schweren Form des Ekzems, das seit einigen Monaten lokal hartnäckig und unempfindlich für Medikationen war.

Studiendesign

Die Studie erfolgte unter einer vorbereitenden Elementardiät, die während der doppelblinden placebokontrollierten Expositionstests beibehalten wurde. Die Testsubstanzen und das Placebo wurden in randomisierter Reihenfolge verabreicht.

Studiendurchführung

Für den Fall, dass systemische Steroide zur Ekzembehandlung zum Einsatz kamen, wurde diese Medikation einen Monat vor Studienbeginn eingestellt.

Alle Patienten wurden in der Klinik stationär aufgenommen und bekamen eine Elementardiät über eine Nasogastralsonde für eine oder zwei Wochen. Kinder, die jünger als zwei Jahre waren, erhielten Alfare® (Nestlé), die Älteren Vivonex® (Eaton). Die lokale Ekzembehandlung wurde fortgesetzt.

Orale Provokationstests

Wenn eine offensichtliche klinische Verbesserung erreicht war und zudem die Antihistamingabe seit einer Woche abgebrochen war, wurden die doppelblinden placebokontrollierten Provokationstests durchgeführt. Dabei wurden die Lebensmittel, Lebensmittel-Zusatzstoffe, Tyramin und Acetylsalicylsäure oder Placebo (= Elementardiät) durch die Nasogastralsonde gegeben. Die Provokationen mit den einzelnen Lebensmitteln, Tyramin sowie Acetylsalicylsäure bleiben im Weiteren unerwähnt, da der Fokus dieser Diplomarbeit auf den Zusatzstoffen liegt.

Bei sechs der insgesamt 25 Kinder, die an der Studie teilnahmen, wurden die Provokationstests mit Zusatzstoffen durchgeführt. Die dabei verwendeten Zusatzstoffe sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Zusatzstoffe zur Provokation

	Zusatzstoff	Dosierung
Farbstoff	Tartrazin	0,1 mg
Konservierungsstoffe	Natriumbenzoat	100 mg
	Natriummetabisulfit	10 mg
Geschmacksverstärker	Natriumglutamat	100 mg

Täglich wurden zwei Tests durchgeführt (9:00 Uhr und 14:00 Uhr), von denen ein Test einen Zusatzstoff und der andere ein Placebo in randomisierter Reihenfolge beinhaltete. Die Randomisierung wurde von einer unabhängigen Diätfachkraft durchgeführt, so dass alle an der Studie beteiligten Personen ahnungslos über den Inhalt der Kapseln waren.

Vor sowie stündlich nach den Expositionen wurden die Kinder klinisch untersucht und alle Reaktionen systematisch dokumentiert. Der Beobachtungszeitraum betrug vier Stunden. Ergaben sich Zweifel hinsichtlich des Auftretens der Symptome, wurde der Test einige Tage später doppelblind wiederholt.

Jeder Test wurde erst nach dem vollständigen Abklingen der Symptome der vorangegangenen Provokation durchgeführt. Die Codierung der doppelblinden placebokontrollierten Tests wurde nach Abschluss aller Tests aufgehoben.

Nachuntersuchung

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus erhielten die Kinder eine Diät, aus der die diagnostizierten Triggerfaktoren eliminiert waren. Sie wurden durchschnittlich noch 10,6 Monate nachuntersucht (Spanne: zwei bis 22 Monate).

Ergebnisse

Bei allen Kindern verbesserte sich der Hautzustand während der ein- bis zweiwöchigen Elementardiät. Die Verbesserung war signifikant, so dass die Haut fast frei von aktiven Ekzemen war.

Orale Provokationstests

Bei den Provokationstests traten gegenüber allen Zusatzstoffen positive Reaktionen auf. Die Reaktionshäufigkeiten sind in Tabelle 7 dargestellt. Jedes Kind reagierte auf mindestens einen Zusatzstoff. Die häufigsten Reaktionen bestanden in einer Verschlimmerung der Hautsymptome, die sich aus Erythem und Pruritus zusammensetzten. Die positiven Reaktionen zeigten sich innerhalb von zehn Minuten, nachdem der Zusatzstoff verabreicht wurde. Es waren keine Spätreaktionen zu verzeichnen.

Tabelle 7: positive Reaktionen auf Zusatzstoffe

Zusatzstoff	Kinder mit positiver Reaktion
Tartrazin	2/6
Natriumbenzoat	3/6
Natriummetabisulfit	2/6
Natriumglutamat	2/6

Ein Kind reagierte auf Natriumbenzoat mit abdominellen Schmerzen in Verbindung mit Hautausschlag. Respiratorische Symptome blieben nach den Tests mit Zusatzstoffen aus und es ergaben sich keine Reaktionen auf Placebo.

Nachuntersuchung

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung beziehen sich auf die Gesamtzahl der 24 Kinder (ein Kind wurde nicht nachuntersucht), die in der Studie integriert waren. Es gibt keine Aufspaltung in Kinder, die mit Zusatzstoffen provoziert wurden und solche, die sowohl mit Zusatzstoffen als auch mit Lebensmitteln, Tyramin und Acetylsalicylsäure provoziert wurden. Durch Einhaltung der Diät ergaben sich bei 17 der 24 Kinder deutliche Verbesserungen des Ekzems, dies entspricht 70,8 %.

Diskussion

Das Studiendesign ist als positiv zu bewerten, da durch die doppelblinde placebokontrollierte Durchführung eine Beeinflussung der Ergebnisse ausgeschlossen wird.

Eine bis zwei Wochen vor der Provokation wurde eine Elementardiät durchgeführt, bei der eine deutliche Besserung der Hautsymptome eintrat. Die Durchführung der Diät über die Nasogastralsonde verhinderte Diätfehler, so dass eine gute Grundvoraussetzung zu Beginn der Provokationen geschaffen wurde.

Neben den ausführlich beschriebenen Provokationen mit Zusatzstoffen wurden auch Tests mit Lebensmitteln (Milch, Soja, Ei und Weizen), Acetylsalicylsäure sowie Tyramin durchgeführt. Auf diese Stoffe wurde auf Grund der Thematik der Diplomarbeit nicht näher eingegangen.

An der Studie nahmen insgesamt 25 Kinder teil. Die Expositionen mit Zusatzstoffen wurden allerdings nur bei sechs Kindern durchgeführt, so dass das relevante Kollektiv nur eine recht geringe Anzahl beinhaltete. Es wird keine Erklärung gegeben, weshalb nur diese sechs Kinder der Provokation mit Zusatzstoffen unterzogen wurden. Es könnte ein akuter Verdacht der Relevanz dieser Zusatzstoffe vorgelegen haben, was eventuell auch die hohe Anzahl von positiven Reaktionen erklären würde. Auf jeden Zusatzstoff haben ein Drittel bis die Hälfte der Kinder reagiert, wobei dieses Ergebnis auf Grund der geringen Teilnehmerzahl nicht allgemein auf Kinder mit atopischem Ekzem übertragen werden kann.

Die Kriterien zur Beurteilung einer positiven Reaktion werden leider nicht benannt. Ungewöhnlich erscheint, dass alle positiven Reaktionen auf die Zusatzstoffe in dieser Studie innerhalb von zehn Minuten nach Exposition auftraten. Bei Pseudoallergenen, zu denen die Zusatzstoffe zählen, sind Sofortreaktionen zwar möglich, es treten jedoch gehäuft verzögerte Reaktionen auf.

Interessant ist, dass in der gesamten Studie keine Reaktionen auf Placebo auftraten. Als Placebo wurde hierbei die Elementardiät verwendet, die auch als vorbereitende Diät gegeben wurde.

Die Erfolge bei den Nachuntersuchungen sind leider nicht spezifisch unterteilt worden, so dass sich der Therapieerfolg bei Diäteeinhaltung auf das Gesamtkollektiv bezieht. Dieser fällt mit 70,8 % sehr positiv aus.

6.1.2 Gutgesell, C. et al. (1997):

Nahrungsmitteladditiva sind kein Schubfaktor der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen

Ziel der Studie

Die Studienlage zur Bedeutung von Lebensmittel-Zusatzstoffen als Schubfaktor beim atopischen Ekzem war nicht eindeutig und erbrachte teilweise sehr uneinheitliche Ergebnisse. Auf Grund dessen hatte sich die vorliegende Studie das Ziel gesetzt, den Einfluss von Zusatzstoffen als Triggerfaktor bei erwachsenen Patienten mit atopischem Ekzem zu klären.

Patienten

25 Patienten, deren atopisches Ekzem bereits seit mindestens 5 Jahren bestand, wurden in die Studie eingeschlossen. Sie untergliederten sich in 13 Frauen und 12 Männer. Das Mindestalter der Teilnehmer lag bei 18 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren.

Studiendesign

Während der Studie wurde eine standardisierte Diät eingehalten. Die Exposition mit Zusatzstoffen erfolgte zunächst offen. Zeigten sich positive Reaktionen, wurde die Exposition doppelblind placebokontrolliert wiederholt.

Studiendurchführung

Zu Studienbeginn wurde der Schweregrad des Ekzems anhand des SCORAD ermittelt. Darauf folgte eine farb- und konservierungsstofffreie Diät. Die dabei erlaubten Lebensmittel sind in Tabelle 8 aufgeführt. Sie durften in unbegrenzter Menge verzehrt werden.

Tabelle 8: Diät der Patienten zur Expositionstestung

erlaubte Nahrungsmittel (gilt für alle Mahlzeiten):	
•	Kartoffeln, Reis,
•	Puten- und Rindfleisch,
•	Brokkoli, Blumenkohl,
•	Salz, Butter
Menge: ad libitum	

(Gutgesell et al., 1997, S. 520)

Während des Studienverlaufes war lediglich die lokale Behandlung mit 1%igem Hydrokortison erlaubt. Nach einem unauffälligen Hauttest, wurde ab dem fünften Tag der Diät mit der Exposition begonnen. Diese wurde vorerst offen durchgeführt und sollte beim Auftreten einer positiven Reaktion doppelblind plazebokontrolliert wiederholt werden. Die einzelnen Stoffe sowie Dosierungen und zeitliche Abfolge sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Durchführung der Exposition

1. Tag	Farbstoff-Mischung			
	Kapsel I: Erythrosin (E 127), Patentblau (E 131), Indigotin (E 132), Pigmentbraun (E 172), Brillantschwarz (E 151)			jeweils 5 mg
	Kapsel II: Chinolingelb (E 104), Gelb-Orange (E 110), Azorubin (E 122), Amaranth (E 123), Cochenillerot (E 124)			jeweils 5 mg
2. Tag	PHB-Ester (E 214)	50 mg	200 mg	600 mg
3. Tag	Natriumdisulfit (E 223)	10 mg	50 mg	100 mg
4. Tag	Natriumbenzoat (E 211)	10 mg	50 mg	500 mg
Kapselgabe mit je einstündigem Abstand				
Beobachtungszeitraum: 24 Stunden				

(modifiziert nach Gutgesell et al., 1997, S. 520)

Am ersten Tag wurde die Provokation mit einer Farbstoffmischung durchgeführt. Am zweiten bis vierten Tag folgte die Exposition mit Konservierungsstoffen in je drei Dosierungen. Der Beobachtungszeitraum zwischen den einzelnen Substanzen betrug 24 Stunden.

Ergebnisse

22 der 25 getesteten Patienten zeigten keine Reaktion auf die Expositionen. Bei drei Patienten ließ sich eine positive Reaktion feststellen, wobei zwei von ihnen auf die Farbstoffmischung mit einem Erythem mit Pruritus reagierten. Diese Reaktionen ließen sich jedoch durch eine doppelblinde placebokontrollierte Reexposition nicht bestätigen.

Lediglich bei einer Patientin die auf PHB-Ester mit einer Urtikaria reagierte, kam es am Folgetag zu einer Ekzemverschlechterung. Da die Patientin jedoch eine doppelblinde placebokontrollierte Wiederholung des Tests verweigerte, konnte das Ergebnis nicht bestätigt werden.

Diskussion

Das Studiendesign ist als positiv zu bewerten. Auf die offene Exposition folgte bei positiver Reaktion eine doppelblinde placebokontrollierte Wiederholung des Tests. Dies entspricht dem Goldstandard in der Diagnostik von Pseudoallergien.

Vor Beginn der Provokation führten die Patienten eine standardisierte, restriktive Diät unter klinischen Bedingungen durch, die auch während der Exposition beibehalten wurde. Dies ist ebenfalls positiv zu bewerten, da somit ein Einfluss durch andere aufgenommene Lebensmittel auszuschließen ist und Diätfehler durch den Patienten stark reduziert werden können. Bei eigenständiger Diätdurchführung durch den Patienten kann dies nicht gewährleistet werden.

Durch diätetische Maßnahmen vor und während der Provokationstests werden außerdem Refraktärphasen vermieden. Auf Grund von Refraktärphasen können Testergebnisse falsch negativ ausfallen, da bei wiederholter Exposition einige Tage keine Reaktionen ausgelöst werden können (Kowalski et al., 1984, in: Gutgesell et al., 1997, S. 521).

In keinem Fall ließen sich die positiven Reaktionen auf die offenen Provokationen in doppelblinden placebokontrollierten Tests bestätigen. Zweimal fiel die doppelblinde placebokontrollierte Wiederholung des Tests negativ aus, eine Patientin verweigerte die Reexposition.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass die verwendeten, in Lebensmitteln üblichen, Zusatzstoffe keine entscheidenden Triggerfaktoren für den Hautzustand bei erwachsenen Ekzempatienten darstellen.

6.1.3 Worm M. et al. (2000):

Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studien war es, den Einfluss einer pseudoallergenarmen Diät auf den Hautzustand bei Patienten mit atopischem Ekzem zu ermitteln.

Patienten

An der Untersuchung nahmen 50 Patienten teil, bei denen ein atopisches Ekzem nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980, in: Worm et al., 2000, S. 409) diagnostiziert wurde. Sie waren zwischen 18 und 72 Jahren alt (Durchschnitt: 28 Jahre) und unterteilten sich in 35 Frauen und 15 Männer.

Bei 41 Patienten wurden Typ-I-Sensibilisierungen auf Inhalationsallergene (Birke, Gräser, Tierepithelien) festgestellt. Die Anamnese von 18 dieser 41 Patienten ergab Hinweise auf eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie. Eine positive Familienanamnese im Bereich der Atopie bestand bei 24 der 50 Patienten.

Studiendesign

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine Prospektivstudie. Zu Beginn führten die Patienten eine pseudoallergenarme Diät (Zuberbier et al., 1995, in: Worm et al., 2000, S. 408) durch. Auf Grund ihrer Ergebnisse wurden zwei Gruppen für die Provokationstests gebildet. Sie setzten sich aus 24 Diät-Ansprechern und zehn Patienten, die nicht auf die Diät reagiert haben, zusammen.

Beide Gruppen unterzogen sich einer offenen Provokation mit pseudoallergenreicher Kost sowie einer doppelblinden placebokontrollierten Exposition mit Zusatzstoffen.

Studiendurchführung

Die Studie unterteilte sich in drei Phasen:

- Erste Phase: Der Hautzustand wurde vier Wochen ohne diätetische Interventionsmaßnahmen dokumentiert. Die Beurteilung erfolgte nach dem modifizierten Costa-Score (Costa et al., 1989, in: Worm et al., 2000, S. 410). Am Anfang und Ende dieser Phase bestimmte man die Serum-Parameter (IgE und ECP).
- Zweite Phase: Die Teilnehmer bekamen die pseudoallergenarme Diät erläutert und hielten diese sechs Wochen lang ein. Für diesen Zeitraum führten sie ein Ernährungstagebuch.
Durch die Feststellung des Hautzustandes vor und nach der Diät ermittelte man die Auswirkung der Diätintervention. Der Durchschnitt der drei ersten Score-Werte wurde als „Baseline“ genommen und mit dem Score nach sechswöchiger Diät verglichen. Eine Verbesserung über 35 % galt als Erfolg der Diät. Zum Ende dieser Phase erfolgte erneut eine Blutentnahme.
- Dritte Phase: Um den Erfolg der Diät zu überprüfen, führten 24 der 26 Diät-Ansprecher einen oralen Provokationstest durch. Einige der Nicht-Ansprecher nahmen als Kontrollgruppe (n= 10) ebenfalls an den Provokationstests teil.

Für die Bestimmung des Hautzustandes war während der gesamten Studie derselbe Dermatologe verantwortlich.

Orale Provokationstests (dritte Phase)

Bei vorher bestehender regelmäßiger Antihistaminikagabe wurde diese fünf Tage vor der Exposition unterbrochen.

Zu Beginn der Provokation erhielten die Probanden eine zweitägige pseudoallergenreiche Kost, die sowohl Zusatzstoffe als auch natürlich vorkommende Pseudoallergene enthielt.

Als Ekzemverschlechterung galt ein Anstieg des Costa-Scores um mehr als 10 Punkte. Nur bei diesen Patienten wurde ein direkter Zusammenhang zwischen Pseudoallergenen und der Ekzemverschlechterung vermutet. Sie unterzogen sich nach einer Wartezeit von 48 Stunden einem doppelblinden placebokontrollierten

Provokationstest, mit den in Tabelle 10 aufgeführten Zusatzstoffen. Die Anzahl der Zusatzstoff- und Placebo-Kapseln war identisch und deren Verabreichung erfolgte in randomisierter Verteilung.

Der Beobachtungszeitraum nach jeder Provokation betrug 48 Stunden. Vor und nach jeder Provokation wurde der Hautstatus dokumentiert.

Tabelle 10: Pseudoallergene für Provokationstests (verblindet in Gelatine-Kapseln)

Pseudoallergene	Name	E-Nummer	Dosis (in mg)
<u>Farbstoffe:</u>			
Azofarbstoffe andere synthetische Farbstoffe	Tartrazin	E 102	50
	Gelborange S	E 110	5
	Azorubin	E 122	5
	Amaranth	E 123	5
	Cochenillerot A	E 124	5
	Brillantschwarz	E 151	5
	Chinolingelb	E 104	5
	Erythrosin	E 127	5
	Patentblau V	E 131	5
	Indigotin I	E 132	5
Naturfarbstoffe	Eisenoxide und –hydroxide	E 172	5
	Echtes Karmin	E 120	5
Konservierungsstoffe	Sorbinsäure	E 200	1000
	Natriumbenzoat	E 211	1000
	PHB-Ester	E 214-219	1000
	Natriummetabisulfit	E 223	50
	Natriumnitrat	E 251	100
Antioxidantien	Butylhydroxyanisol (BHA)	E 320	50
	Butylhydroxytoluol (BHT)	E 321	50
	Propylgallat	E 310	50
	Tocopherole	E 306-309	50
Geschmacksverstärker	Natriumglutamat	E 621	200
natürlich vorkommende Substanzen	Salizylsäure		100

Ergebnisse

Pseudoallergenarme Diät (zweite Phase)

Von den 50 Teilnehmern zu Beginn der Studie stiegen neun aus, in sieben Fällen lag dies an Schwierigkeiten bei der Befolgung der Diät. Von den verbliebenen 41 Patienten profitierten 26 (63 %) von der Diät. Bei 15 (37 %) ergaben sich keine Besserungen, in Einzelfällen kam es sogar zur Verschlechterung des Hautbildes. Die Entwicklung der Durchschnittswerte von Costa-Score, ECP-Spiegel und IgE-Werten vor und nach der pseudoallergenarmen Diät ist der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Hautstatus und Serumparameter

Durchschnittswerte	Ansprecher (n= 26)	Nicht-Ansprecher (n= 15)
Costa-Score vor Diät	29	27
Costa-Score nach Diät	11	24
ECP-Spiegel vor Diät	27 µg/mL	27 µg/mL
ECP-Spiegel nach Diät	14 µg/mL (*)	25 µg/mL
IgE vor Diät	2266 KU/mL	951 KU/mL
IgE nach Diät	bei keinem Patienten Änderung > 150 KU/mL	

(*) ECP-Durchschnitt beinhaltet die Werte von 23 der 26 Patienten

Der durchschnittliche ECP-Spiegel ist nach der Diät mit 14µg/mL angegeben. Dieser Wert bezieht sich nicht auf die gesamte Ansprechergruppe mit 26 Teilnehmern. Drei Patienten mit deutlichem Anstieg der ECP-Werte wurden aus der Durchschnittsberechnung eliminiert. Die ECP-Reduktion war in der Gruppe der Nicht-Diätansprecher nicht signifikant.

Die IgE-Werte der Diät-Ansprecher waren vor Diätbeginn mehr als doppelt so hoch wie die der Nicht-Ansprecher. Durch Einhaltung der Diät sanken die IgE-Werte jedoch bei keinem einzigen Patienten um mehr als 150 KU/mL und sind somit nicht bedeutsam.

Orale Provokationstests (dritte Phase)

Nach der sechswöchigen Diätphase wurden bei 24 der 26 Diät-Ansprecher orale Provokationstests durchgeführt. Zwei Patienten verweigerten die Provokation. Außerdem nahmen zehn Patienten der Nicht-Ansprecher als Kontrollgruppe ebenfalls an der oralen Provokation teil.

Bei 19 der 24 Patienten verursachte die zweitägige pseudoallergenreiche Kost eine Ekzemverschlechterung. Sofortreaktionen blieben aus. Die meisten Reaktionen traten nach 24 Stunden auf. Aus der Nicht-Ansprechergruppe reagierte kein Patient auf die Provokationskost.

Für 15 der 19 Patienten, die auf die pseudoallergenreiche Kost reagierten, sowie für die zehn Patienten der Kontrollgruppe folgte nach einer Wartezeit von 48 Stunden ein oraler Provokationstest mit Lebensmittel-Zusatzstoffen. Bei sechs der 15 Patienten ergab sich eine positive Reaktion. Einer der 15 Patienten reagierte auf das Placebo. Sofortreaktionen blieben auch hierbei aus. Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine Reaktionen.

Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der oralen Provokationstests in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Übersicht der oralen Provokationstests

	Ansprecher (n=26)	Nicht-Ansprecher (n= 15)
Teilnahme an Provokation mit pseudoallergenreicher Kost	24/26	10/15
positive Reaktion auf pseudoallergenreiche Kost	19/24	0/10
Teilnahme an doppelblinden placebokontrollierten Provokationstests	15/19	10/10
positive Reaktion auf Zusatzstoffe	6/15	0/10
positive Reaktion auf Placebo	1/15	0/10

Diskussion

Das Studiendesign und die Durchführung orientierten sich an den Empfehlungen des Positionspapiers von DGAI und ÄDA „Vorgehen bei Verdacht für eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe“ (Werfel et al., 2000, S. 572 ff.). Die Untersuchung fand unter klinischen Bedingungen statt, was äußere Einflussmöglichkeiten bestmöglich eliminiert.

In der Studie konnte belegt werden, dass für 23 der 50 Ekzempatienten die pseudoallergenarme Ernährung einen positiven Einfluss auf den Hautzustand sowie die ECP-Serumwerte hatte. Drei weitere Patienten profitierten zwar beim Hautzustand, jedoch blieb eine Reduktion der ECP-Werte aus.

Dennoch ließ sich nur bei einer kleinen Gruppe von sechs Patienten mit doppelblinden placebokontrollierten Provokationstests eine Reaktion auf Zusatzstoffe nachweisen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes von Interventionsmaßnahmen ein Placeboeffekt von bis zu 30 % auftreten kann (Ehlers et al., 1995, in: Worm et al., 2000, S. 412).

Bei der pseudoallergenarmen Diät kam es gleichzeitig zu einer Reduktion der pollenassozierten Lebensmittel in der Nahrung. Diese Einschränkung könnte eine Relevanz bei der Symptomverbesserung gehabt haben.

Bei der Diät werden Obst, viele Gemüsesorten sowie die meisten Gewürze eliminiert, die mit Birken- und/oder Beifußpollen zu Kreuzreaktionen führen können. Die Mehrheit der Patienten der Ansprechergruppe hatte eine klinisch relevante pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie, die aus den Prick-Tests und/oder der Patientenanamnese gefolgert werden konnten.

Die Autoren der Studie sind der Meinung, dass die Birkenpollen-assoziierten Lebensmittel weniger Relevanz haben, da diese Lebensmittel leicht zu identifizieren sind. Dies gilt auch für Gräserpollen-assoziierte Nahrungsmittel wie Mehl, Erdnuss und Soja, die nur eine geringe Rolle spielen können, da sie während der Diät erlaubt waren.

Schwieriger stellt sich die Meidung von Beifuß-assoziierten Gewürzen und Kräutern dar, die im Alltag nicht so leicht zu identifizieren sind. In der Gruppe der Diätansprecher waren elf Patienten mit nachgewiesener Sensibilisierung auf Beifuß. Bei vier Weiteren wies die Anamnese auf eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie hin. Daraus lässt sich schließen, dass der Vorteil einer pseudoallergenarmen Diät bei Patienten mit Beifußallergie in der Reduktion der Lebensmittel mit Kreuzreaktion auf Beifuß beruht.

Die Ergebnisse der Studie führen zu dem Schluss, dass weitere Studien erforderlich sind, um klare Aussagen über die Relevanz von Pseudoallergien auf das Ekzem bei Erwachsenen machen zu können. In nachfolgenden Studien sollte dazu eine klare Abgrenzung von Patienten mit nicht-allergischer Hypersensitivität und Patienten mit pollenassoziierte Lebensmittelallergie vorgenommen werden.

6.2 Aromastoffe

6.2.1 Veien, N. K. et al. (1985):

Oral challenge with balsam of Peru

Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war es, die Bedeutung von oral zugeführtem Balsam (Perubalsam) für Ekzempatienten zu untersuchen.

Patienten

An der Studie nahmen 221 Patienten mit verschiedenen Ekzemtypen teil. 210 Patienten führten die Studie bis zum Schluss durch. Urtikariapatienten wurden wegen des Risikos einer anaphylaktischen Reaktion ausgeschlossen.

Die Teilnehmer waren zwischen neun und 76 Jahren alt (Durchschnitt: 38 Jahre). Das Ekzem bestand bei ihnen bereits zwischen einem Monat und 28 Jahren (Durchschnitt: 5 Jahre).

Studiendesign

Die Provokationstests mit Perubalsam wurden doppelblind placebokontrolliert in randomisierter Verteilung durchgeführt. Die Auswertung der Ekzemveränderung geschah eigenständig durch die Patienten.

Für Patienten mit positiver Reaktion auf Perubalsam und negativer auf Placebo folgte eine Diät, deren Auswirkung klinisch überprüft wurde.

Durchführung

Patch-Tests

Zu Beginn der Studie wurden bei den Patienten Patch-Tests auf Perubalsam und andere Markersubstanzen für Duftstoffempfindlichkeit durchgeführt. Verwendet wurde dabei die Standard-Reihe der ICDRG (Duftstoffmischung, Holzteeer und/oder Kolophonium).

Orale Provokation

Die orale Verabreichung von Perubalsam (1 g) erfolgte doppelblind placebokontrolliert. Aus praktischen Gründen wurde die Menge auf zwei Kapseln mit je 0,5 g aufgeteilt.

Frühere Tests in der Klinik haben gezeigt, dass die Patienten selber am genauesten und leichtesten ihre Ekzemveränderungen beurteilen können. Auf Grund dessen oblag ihnen die Auswertung der Reaktionen auf die Exposition.

Nach der Randomisierung wurden jedem Patienten je zwei Kapseln mit Perubalsam und mit Placebo in einzelnen Gefäßen mitgegeben. Diese Behältnisse waren vorher neutral mit den römischen Ziffern eins und zwei beschriftet worden. Die Patienten wurden angewiesen beide Kapseln des ersten Behältnisses zeitgleich einzunehmen und ein eventuelles Aufflackern des Ekzems innerhalb der nächsten vier Tage zu notieren.

Die Einnahme der zwei anderen Kapseln erfolgte eine Woche später. Trat durch die erste Provokation eine Ekzemverschlechterung ein, wurde bis zum Abklingen der Symptome gewartet. Die Provokationstests wurden nicht während des Bestehens von schwerer Dermatitis durchgeführt, wobei kein Patient ekzemfrei war.

Als positive Reaktion wurde die Verschlechterung der üblichen Symptome innerhalb von vier Tagen nach dem Test gewertet.

Diät

Eine Woche nach der letzten Kapseleinnahme erfolgte die Aufhebung der Verblindung. Bei positiver Reaktion auf Perubalsam und negativer Reaktion auf Placebo, erhielten die Patienten eine Diätliste (Tabelle 13) mit den zu meidenden Lebensmitteln. Die Wirkung der diätetischen Intervention wurde nach einem Monat klinisch überprüft.

Tabelle 13: Diätliste – Nahrungsmittel, die verdächtigt werden, Balsame zu enthalten

Produkte mit Beispielen
Produkte, die Schale von Zitrusfrüchten enthalten, z.B. Marmelade, Saft, Backwaren, Cocktails etc.
Produkte, die mit Essenzen aromatisiert wurden, z.B. Backwaren, Süßigkeiten, Kaugummi etc.
aromatisierte Produkte, z.B. aromatisierte Tees, Tabak etc.
verschiedene Hustenmedikamente und -pastillen
Eugenol (wird von Zahnärzten benutzt)
Eiscreme
Cola und andere aromatisierte Softdrinks
Gewürze, z.B. Zimt, Nelke, Vanille, Curry
Produkte, bei denen die Gewürze verwendet werden, z.B. Tomatenketchup, Chilisauce, Chutney, eingelegte Heringe, eingelegtes Gemüse wie rote Beete und Gurke, Backwaren, Leberpastete, Wermut, bittere und andere ähnlich gewürzte Getränke

(modifiziert nach Veien et al., 1985, S. 105)

Ergebnisse

Patch-Tests

Positive Patch-Tests ergaben sich bei 17 Patienten auf Perubalsam. 26 andere Patienten zeigten positive Reaktionen auf mindestens eine der anderen Markersubstanzen für Duftstoffempfindlichkeit der ICDRG Standard-Reihe. Weitere 13 Patienten reagierten auf Substanzen, die in der Studie nicht näher benannt werden. Diese Testergebnisse wurden als nicht relevant für die gegenwärtige Hautentzündung betrachtet.

Bei 154 Patienten fielen die Patch-Tests negativ aus, deren Krankheitsverteilung ist der Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Ergebnisse der oralen Provokationstests mit Perubalsam

positive Reaktion auf Provokation mit:	positive Patch-Tests			negative Patch-Tests					gesamt n = 210
	Perubalsam n = 17	Duftstoffmix, Holzteer und/oder Kolophonium n = 26	andere Substanzen n = 13	vesikuläres Handekzem n = 58	anogenitales Ekzem n = 18	Achsel-ekzem n = 8	andere Formen des Handekzems n = 34	unterschiedliche n = 36	
Perubalsam	10	6	1	12	5	3	3	3	45 (*)
Placebo	1	1	1	3	2	0	3	4	15
Perubalsam und Placebo	0	2	0	1	0	0	1	1	5

(*) Gesamtzahl der positiven Reaktionen auf Perubalsam beträgt laut Tabelle und Angaben im Text 45. Die Addition der einzelnen Reaktionen in der Tabelle ergibt jedoch nur 43.

(modifiziert nach Veien et al., 1985, S. 105)

Orale Provokation

Insgesamt reagierten 45 der 210 Patienten auf Perubalsam und nicht auf Placebo. 15 Patienten reagierten auf Placebo und nicht auf Perubalsam und fünf Patienten reagierten sowohl auf Perubalsam wie auch auf Placebo (Tabelle 14).

Positive Reaktionen auf Perubalsam und negative auf Placebo zeigten sich besonders bei Patienten mit positiven Patch-Tests auf Perubalsam.

73 Patienten litten unter einem periodisch wiederkehrenden vesikulären Handekzem (15 mit positiven und 58 mit negativen Patch-Tests). 19 von ihnen reagierten auf die orale Provokation mit Perubalsam aber nicht auf Placebo, während zwei Patienten Placeboreaktionen hatten. Der Unterschied bezüglich Reaktivität bei Perubalsam und Placebo war statistisch signifikant.

Einige Patienten hatten nach der Provokation mit Perubalsam ein schweres Aufflackern des Handekzems, das nach etwa einer Woche nachließ. Des Weiteren ergaben sich Einzelreaktionen von Aufflackern des Ekzems in der Kniekehlenfalte, Symptome eines Blasenkatarrhs bei einer Patientin mit genitalem Pruritus, Rhinitis sowie Urtikaria. Ein Patient litt nach Placebo an einem schweren Aufflackern des Ekzems. Es traten keine anderen anaphylaktischen Symptome auf.

Diät

Von 45 Patienten hielten 31 die vorgeschriebene Diät für mindestens einen Monat ein. Bei 16 dieser Patienten kam es zu einer Verbesserung oder einem Verschwinden der Hautentzündung, wobei nur einer dieser 16 Patienten einen positiven Patch-Test auf Perubalsam hatte. Zwölf Patienten hatten einen geringen oder keinen Nutzen von der Diät. Von drei Patienten erhielt man keine Rückmeldung.

Der orale Provokationstest wurde bei drei Patienten mit positiver Reaktion auf Placebo wiederholt. Es ergab sich keine Reaktion auf eine der Substanzen. Zwei Patienten, bei denen eine Reaktion ausgeblieben war, wiederholten den Test ebenfalls. Die Ergebnisse waren erneut negativ.

Diskussion

Das Studiendesign mit doppelblinder placebokontrollierter oraler Provokation ist an sich positiv zu bewerten. Zu kritisieren ist jedoch, dass die Auswertung der Reaktionen den Patienten überlassen wurde. Laut Aussage der Studienleiter haben sie die Erfahrung gemacht, dass die Patienten die Ekzemveränderungen am „genausten und leichtesten“ beurteilen können. Aus wissenschaftlicher Sicht ist zusätzlich eine klinische Begutachtung von Fachpersonal als objektive Methode anzuraten.

Als Merkmal für die positive Reaktion ist eine „Verschlechterung der üblichen Symptome“ angegeben worden. Dies erscheint sehr unspezifisch und kann von den Patienten unterschiedlich ausgelegt werden. Um die Auswertung der Reaktionen zu optimieren, ist eine Festlegung genauer Beurteilungskriterien wichtig, z.B. als Ekzemverschlechterung gilt ein Anstieg des SCORAD um x %. Diese Beurteilung kann jedoch von Laien nicht geleistet werden.

Des Weiteren hielten die Patienten zum Zeitpunkt der oralen Provokation keine Diät ein, so dass die gesamte Zufuhrmenge von relevanten Substanzen nicht bekannt war. Dies kann einen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

In der Studie konnte ein Aufflackern der Symptome bei Patienten mit unterschiedlichen Ekzemytypen, vor allem jedoch bei Patienten mit vesikulären Handekzemen mit negativem Patch-Test, nachgewiesen werden.

Eine hohe Anzahl (zehn von 17) von Patienten mit positivem Patch-Test auf Perubalsam reagierte ebenfalls auf die orale Exposition. Die Autoren der Studie vermuten bei Patienten mit positivem Patch-Test eine mögliche Immunreaktion durch die systemische Verabreichung des Antigens. Bei Patienten mit negativem Patch-Test weisen sie auf einen nicht-immunologischen Mechanismus hin, schließen aber auch eine Immunreaktion nicht aus.

16 von 31 Patienten, die die vorgeschriebene Diät befolgten, zeigten eine Besserung oder sogar ein Abklingen der Symptome. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Aufnahme von Perubalsam oder dessen Inhaltsstoffen nicht der alleinige Grund für die Existenz und das Aufflackern des Ekzems ist, eine Exazerbation durch Perubalsam aber durchaus möglich sein kann.

Bedacht werden sollte außerdem, dass es auf Grund von Diätfehlern zu einer geringeren Einschränkung der Aufnahme von Perubalsam-Inhaltsstoffen gekommen sein kann.

6.2.2 Kanny, G. et al. (1994):

Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children

Ziel der Studie

Auf Grund des vermehrten Einsatzes von Aroma bei der Lebensmittelherstellung hat sich die Studie das Ziel gesetzt, die mögliche Bedeutung dieser Stoffe für das Ekzem bei Kindern zu untersuchen.

Patienten

Elf Kinder, bei denen ein chronisch-atopisches Ekzem nach den Kriterien von Hanifin diagnostiziert wurde, nahmen an der Studie teil (1988, in: Kanny et al., 1994, S. 204). Sie untergliederten sich in sechs Mädchen und fünf Jungen im Alter von zehn Monaten bis fünf Jahren. Die Erkrankung bestand bereits zwischen sechs Monate und dreieinhalb Jahre.

Die vor der Studie verwendeten Medikationen ergaben einen geringen Nutzen von lokalen Kortisonpräparaten. Bei drei Patienten führten Dinatrium Cromoglykat und Ketotifen zu einer temporären Verbesserung des Ekzems.

Nur bei zwei Kindern konnten auf Grund der Befragung konkrete Nahrungsmittel als Auslöser vermutet werden. Ein Kind litt gelegentlich an Rhinitis, ein weiteres unter Angioödem im Gesicht und Urtikaria.

Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurden orale Provokationstests unter doppelblinden placebokontrollierten Bedingungen durchgeführt. Die Substanzen wurden in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Traten positive Reaktionen auf die zugeführten Aromastoffe ein, folgte eine Eliminationsdiät, deren Nutzen bis zu neun Monate nachuntersucht wurde.

Durchführung

Die Ernährung der Kinder wurde eine Woche lang inklusive der deklarierten Lebensmittelinhaltsstoffe genau dokumentiert. Die Ernährungstagebücher wurden einer semiquantitativen Klassifikation der Nahrungsmittel unterworfen (Moneret-Vautrin et al., 1987, in: Kanny et al., 1994, S. 204). Besondere Beachtung fanden Lebensmittel, die reich an Histamin, Tyramin, Histamin freisetzenden Stoffen, Zusatzstoffen und insbesondere Aromen waren.

Voruntersuchungen

Zu Beginn wurden Prick-Tests mit häufigen Inhalationsallergenen durchgeführt. Des Weiteren erfolgten Prick-Tests sowie ein immunenzymatischer Test auf 36 verschiedene Nahrungsmittel.

Vier Kinder wurden mit Patch-Tests auf Vanille (10 %), mit Prick-Tests auf Vanillin (11 %) und mit dem Basophilen-Degranulationstest auf beide Substanzen untersucht.

Orale Provokationstests

Im Abstand von drei Tagen wurden die oralen Provokationstests durchgeführt. Die verwendeten Substanzen sind in Tabelle 15 dargestellt. Kinder, die noch keine Kapseln nehmen konnten, bekamen die Substanzen in gedämpften Äpfeln. Die Verabreichung erfolgte in randomisierter Reihenfolge. Währenddessen wurde keine diätetische Intervention eingehalten.

Tabelle 15: Dosierung der Provokationssubstanzen

Substanz	Dosierung
Perubalsam	225 mg
natürliche Vanille	50 mg
Vanillin	12,5 mg
Placebo (Calcium Carbonat)	

Im Fall einer Reaktion wurde die nächste Provokation erst nach dem Abklingen der Symptome vorgenommen. Die Verblindung wurde erst nach Abschluss der Tests und der Interpretation der Ergebnisse aufgehoben.

Eliminationsdiät

Bei positiver Reaktion auf die Provokationstests folgte die Elimination aller Nahrungsmittel mit natürlichen oder künstlichen Aromastoffen aus der Ernährung. Auf Grund einer hohen Aufnahme von Azofarbstoffen dehnte man die Restriktion bei einem Kind auf diesen Zusatzstoff aus. Außerdem wurden Nahrungsmittel eliminiert, auf die sich in den vorangegangenen Tests spezifisches IgE nachweisen ließ. Die Behandlung wurde durch eine Medikation mit Ketotifen (2 mg/Tag) und Dinatrium Cromoglykat (600-900 mg/Tag) ergänzt.

Die Auswirkung der diätetischen Intervention wurde drei sowie neun Monate später geprüft. Für die Beurteilung des Ergebnisses wurde neben dem Erscheinungsbild der Haut auch der Pruritus einbezogen.

Ergebnisse

Die Analyse der Ernährung zeigte eine beträchtliche Aufnahme von Aromastoffen, wie natürliche Vanille, künstliches Vanillin, natürliche Aromastoffe pflanzlichen Ursprungs und künstliches Aroma. Viele der Kinder konsumierten mehrmals täglich aromatisierte Lebensmittel. Bei einem Kind bestand eine exzessive Aufnahme von Histamin freisetzenden Nahrungsmitteln, wodurch eine Lebensmittelallergie vermutet wurde. Diese ließ sich jedoch nicht bestätigen.

Voruntersuchungen

Acht Kinder waren auf Inhalationsallergene sensibilisiert. Gegenüber den getesteten Nahrungsmitteln zeigten sich bei fünf Kindern Sensibilisierungen, hauptsächlich waren dies Allergien auf Ei und Erdnuss.

Ein Kind reagierte auf den Patch-Test mit Vanille positiv. Ein weiteres Kind zeigte sowohl auf den Patch-Test mit Vanillin wie auch auf den Prick-Test mit Vanille und Vanillin positive Reaktionen. Der Basophilen-Degranulationstest bestätigte das Ergebnis bezüglich natürlicher Vanille. Bei einem weiteren Kind zeigte der Basophilen-Degranulationstest eine positive Reaktion auf Vanillin.

Orale Provokationstests

Elf Kinder nahmen an den doppelblinden placebokontrollierten Provokationstests teil. 18 Provokationen mit Placebo fielen negativ aus, zwei weitere waren nicht eindeutig.

Elf von 17 oralen Provokationen mit Aromastoffen waren positiv (Tabelle 16), dabei reagierten insgesamt neun der elf Kinder auf die Substanzen.

Tabelle 16: Positive Reaktionen auf orale Provokationstest

Substanz	Anzahl der positiven Reaktion
Perubalsam	5
Vanillin	4
natürliche Vanille	1
Vanille/Vanillin-Mischung	1

Die beobachteten Reaktionen traten teilweise mit einer erheblichen Verzögerung zur Provokation auf (Tabelle 17). Bei deutlicher Reaktionsverzögerung blieben die Ekzeme länger bestehen (zehn bis 15 Stunden).

Tabelle 17: Zeitliche Verzögerung der Reaktionen

Anzahl der Kinder	Reaktion nach ...	Reaktionsart
1	2 Stunden	Aufflackern des Ekzems auf den Wangen mit Erythem im Gesicht
2	6 Stunden	Ekzemverschlechterung
1	10 Stunden	Rachen/Kehlkopf- und Gesichtsoedem
1	12 Stunden	Ekzemverschlechterung
5	24 Stunden	Ekzem
1	36 Stunden	Ekzemverschlechterung

In einem Fall bewirkte Perubalsam ein langanhaltendes Ekzem, im anderen Fall war die Vanille/Vanillin-Mischung für die Reaktion verantwortlich. Es wurden keine Symptome außerhalb der Haut beobachtet.

Das Kind mit positivem Patch- und Prick-Test auf Vanillin und positivem Prick- und Basophilen-Degranulationstest auf Vanille, reagierte lediglich mit einer Ekzemverschlechterung nach 24 Stunden auf beide Substanzen.

Eliminationsdiät

Acht Kinder konnten während der Eliminationsdiät regelmäßig betreut werden. Die erste Nachuntersuchung erfolgte nach drei Monaten. Zu dem Zeitpunkt waren zwei Kinder völlig ekzempfrei und fünf weitere zeigten eine Verbesserung. Die Beurteilung durch die Ärzte stimmte in allen Fällen mit der Meinung der Eltern überein.

Nach insgesamt neun Monaten wurden vier Rückfälle des allgemeinen Ekzems beobachtet. Zwei der Kinder hatten die Eliminationsdiät abgebrochen. Als Ursache der Ekzemverschlechterungen der anderen zwei Kinder wurden auftretende Erkrankungen und damit verbundene eingeschränkte Befolgung der Diät vermutet.

Diskussion

Die Analyse der Ernährung stellt eine gute Methode zur quantitativen Beurteilung der Aromastoffaufnahme dar. Der vermehrte Einsatz von Aromastoffen in der Lebensmittelindustrie spiegelt sich darin wider.

Die Vorgehensweise der Studie ist als positiv zu bewerten. Die Provokationen wurden doppelblind placebokontrolliert durchgeführt, so dass eine externe Einflussnahme auf die Ergebnisse auszuschließen war. Zur Beurteilung einer möglichen auftretenden Reaktion wurde ein Beobachtungszeitraum von drei Tagen festgelegt. Besonders bei pseudoallergischen Reaktionen ist ein längerer Beobachtungszeitraum von Bedeutung, da die Symptome im Gegensatz zu allergischen Reaktionen mit einer zeitlichen Verzögerung auftreten können. Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die beobachteten Reaktionen traten größtenteils mit einer erheblichen Verzögerung zur Provokation auf. In sieben von elf Fällen betrug die zeitliche Verzögerung zwölf bis 36 Stunden. Positive Reaktionen auf Placebo blieben aus.

Die Einhaltung der Eliminationsdiät kombiniert mit medikamentöser Behandlung führte bei zwei von acht Kindern nach drei Monaten zu einer vollständigen Abheilung des Ekzems. Fünf weitere Kinder profitierten ebenfalls von der Diät. Dies ist ein klares Indiz für eine mögliche Beteiligung von Aromastoffen an der Entstehung bzw. Verschlimmerung des Ekzems bei Kindern. Die Autoren sprechen der verabreichten Medikation zwar einen Beitrag an der positiven

Ekzementwicklung zu, schließen eine alleinige Besserung des Ekzems durch die Arzneimittel jedoch aus (Molkhous et al., 1989, in: Kanny et al., 1994, S. 209). Wie hoch der Anteil der Medikation an der Besserung des Ekzems ist, bleibt allerdings unbestimmt.

Nach neun Monaten ergaben die Untersuchungen bei vier Kindern Exazerbationen des Ekzems. Zwei Kinder hatten die diätetische Intervention abgebrochen. Als Ursache wurde bei den zwei weiteren Kindern eine geringere Compliance der Diät durch andere auftretende Erkrankungen vermutet. Daraus lässt sich schließen, dass der Grund für die Exazerbationen in Abweichungen von der vorgeschriebenen Diät liegt. Die Eliminationsdiät scheint somit gut geeignet zu sein, das Ekzem positiv zu beeinflussen. Bedacht werden sollte allerdings, dass neben den relevanten Aromastoffen auch andere Lebensmittel aus der Ernährung eliminiert wurden, auf die sich in den Voruntersuchungen spezifisches IgE nachweisen ließ. Diese können somit ebenfalls einen Einfluss an der Symptombesserung gehabt haben.

Auf Grund der geringen Teilnehmerzahl ist eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Kinder mit Ekzemen nur bedingt möglich. Eine höhere Anzahl der Probanden könnte die Aussagekraft der Ergebnisse stärken.

6.2.3 Niinimäki, A. (1995):

Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru

Ziel der Studie

Die Studie untersuchte den Grundsatz, dass oral aufgenommener Perubalsam bei verzögerter Kontaktallergie Hautreaktionen verursacht. Des Weiteren wurde beobachtet, ob die oralen Provokationen zu einer Linderung der Kontaktempfindlichkeit auf Perubalsam führen, wie es bei Nickel der Fall ist (Sjövall et al., 1987, in: Niinimäki, 1995, S. 78).

Patienten

29 Patienten, mit einer nachgewiesenen Allergie auf Perubalsam, erschienen auf Einladung zu einer Nachuntersuchung 0,8 - 2,9 Jahre nach der Diagnosestellung. Bei der Auswahl wurden Patienten mit Handekzemen bevorzugt eingeladen, da dies das häufigste Symptom einer Allergie auf Perubalsam darstellt (Niinimäki, 1984, in: Niinimäki, 1995, S. 78).

Die Patienten waren zwischen 15 und 59 Jahre alt (Durchschnitt: 38 Jahre) und unterteilten sich in 19 Frauen und 10 Männer. Keiner der Teilnehmer führte eine Eliminationsdiät durch.

Die Ergebnisse des ersten Patch-Tests sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18: Ergebnisse des ersten Patch-Tests

Patientenanzahl	positive Patch-Tests auf...
16	Duftstoffmischung
5	Kolophonium
10	andere Allergene der Standard-Patch-Test-Serie

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag bei 23 Patienten ein Handekzem vor. 17 Patienten hatten Ekzeme mit anderer Lokalisation und drei Patienten waren bereits ekzemfrei.

Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine klinische Untersuchung, bei der doppelblinde placebokontrollierte orale Provokationstests in randomisierter Reihenfolge durchgeführt wurden. Die Studie wurde mit der Durchführung von Patch-Tests vor und nach den oralen Provokationstests ergänzt.

Durchführung

Patch-Tests

Insgesamt wurden bei den Patienten dreimal Patch-Tests durchgeführt:

1. mit der Standard-Patch-Test-Serie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Allergie auf Perubalsam
2. mit Perubalsam und Gewürzen (Zimt, Jamaikapfeffer, Nelke und 1 %iger Vanillinzucker) einen Monat vor den Provokationstests (0,8 - 2,9 Jahre nach dem ersten Patch-Test)
3. mit Perubalsam und Gewürzen drei Monate nach den Provokationstests (vier Monate nach dem zweiten Patch-Test)

Der erste Patch-Test wurde am oberen Rücken durchgeführt. Um das Ablesen der Ergebnisse zu vereinfachen, wurden beim zweiten und dritten Patch-Test die seitlichen Oberarme als Testflächen verwendet.

Beim zweiten und dritten Patch-Test wurde Perubalsam in verschiedenen Konzentrationen (25, 10, 5, 1, 0,5 %) in weißer Vaseline verwendet. Die Applikation der Gewürze erfolgte in pulverisierter Form auf angefeuchtetem Filterpapier mit Hilfe des Finn Chamber® Tests.

Die Entfernung der Patch-Test-Steifen erfolgte nach zwei Tagen. Als Endergebnis wurden die Messwerte des vierten Tages genommen und nach den Empfehlungen der ICDRG interpretiert (Cronin, 1980, in: Niinimäki, 1995, S. 79). Reaktionen von 1+ bis 3+ wurden als positiv, Hautrötungen (?+) und Reizungen (IR) als negativ gewertet.

Orale Provokationstests

Zum Zeitpunkt des zweiten Patch-Tests wurden einfachblinde placebokontrollierte Provokationstests durchgeführt, um die Patienten mit der Vorgehensweise vertraut zu machen.

Einen Monat danach folgten die doppelblinden placebokontrollierten Provokationstests mit Perubalsam, der Gewürzmischung und Placebo. Die jeweiligen Dosierungen sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Die einzelnen Substanzen wurden in randomisierter Reihenfolge in Abständen von ein bis zwei Wochen verabreicht.

Tabelle 19: Dosierung der Substanzen zur oralen Provokation

Substanz	Dosierung
Perubalsam	2 Kapseln à 500 mg
Gewürzmischung (zu gleichen Teilen: Zimt, Jamaikapfeffer, Nelke und 1 % iger Vanillinzucker)	2 Kapseln à 200 mg
Placebo (Glucose)	2 Kapseln à 200 mg

Vor sowie einen Tag nach den Provokationstests zählte eine Krankenschwester die Vesikel auf den Handflächen und Fingerinnenseiten mit Hilfe eines Vergrößerungsglases. Das Aufflackern an den Hauttestseiten und andere objektive Hautsymptome wurden vom Autor dokumentiert. Die Patienten notierten ihre subjektiven Symptome.

Als positive Reaktion wurde ein Anstieg der Handvesikel um mindestens 20 % und mindestens 25 einzelnen Vesikel zusammen an beiden Händen gewertet. Dazu zählte auch ein Aufflackern der Testregionen oder andere objektive Hautsymptome.

Ergebnisse

Zweiter Patch-Test

Insgesamt ergaben sich bei 17 der 29 Patienten (59 %) positive Reaktionen auf Perubalsam. Die dosisabhängigen Einzelergebnisse sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Ergebnisse des Patch-Tests mit Perubalsam (*)

Angaben aus dem Text		Angaben aus einer Grafik	
Dosierung in % (Perubalsam)	Patientenzahl mit positiver Reaktion	Dosierung in % (Perubalsam)	Patientenzahl mit positiver Reaktion
25	keine Angabe	25	14
10	12	10	11
5	9	5	8
1	1	1	1
0,5	0	0,1	0

(*) Die Ergebnisse weichen an verschiedenen Stellen der Studie voneinander ab

Fünf Patienten zeigten positive Reaktionen auf Gewürze, dabei reagierten alle auf Nelke und Jamaikapfeffer und zwei Patienten auf Zimt. Ein Patient mit positivem Patch-Test auf Gewürze, zeigte beim zweiten Test auf Perubalsam keine Reaktion. Die fünf Patienten mit positiven Patch-Tests auf Gewürze reagierten ebenfalls positiv auf die Duftstoffmischung beim ersten Test.

Bei zwölf Patienten ließ sich die positive Reaktion auf Perubalsam beim zweiten Patch-Test nicht bestätigen. Drei dieser Patienten hatten eine positive Reaktion auf die Duftstoffmischung beim ersten Patch-Test. Zwei von ihnen und ein weiterer Patient reagierten ebenfalls positiv auf Kolophonium beim ersten Test.

Orale Provokationstests

22 Patienten nahmen an den Provokationstests teil. Bei zwölf Patienten kam es zu positiven Reaktionen (Tabelle 21). Es ergaben sich mehr Reaktionen auf Gewürze als auf Perubalsam.

Tabelle 21: Positive Reaktionen auf orale Provokationstests

Patienten- anzahl	Reaktion auf	
	aktive Substanzen	Placebo
8	+	-
3	+	+
1	-	+

Vier der acht Patienten mit positiver Reaktion auf die aktiven Substanzen und negativer auf Placebo, zeigten keine Reaktion auf den zweiten Patch-Test mit Perubalsam. Nur bei einem von fünf Patienten mit positivem Patch-Test auf Gewürze zeigte sich auch ein positives Ergebnis bei der oralen Provokation. Objektive Reaktionen abseits der Hände blieben aus. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen mit aktiven Substanzen und Placebo waren statistisch nicht signifikant.

Mehrere Patienten berichteten über subjektive Symptome. Am häufigsten wurde von juckenden Händen mit Schwellungsgefühl berichtet. Es bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den objektiven und subjektiven Symptomen.

Dritter Patch-Test

Der dritte Patch-Test mit Perubalsam und Gewürzen wurde bei 20, der 22 vorher oral provozierten, Patienten durchgeführt. Bei zwei von 14 Patienten mit positiver Reaktion auf Perubalsam beim zweiten Patch-Test, blieb die Reaktion beim dritten Patch-Test aus (Tabelle 22). Zwei weitere Patienten zeigten Verbesserungen, wobei es bei sechs Patienten zu Verschlimmerungen der Patch-Test-Reaktivität auf Perubalsam kam.

Keiner der sechs Perubalsam-negativen Patienten reagierte nach den oralen Provokationstests positiv auf die Patch-Tests. Fünf von 15 Patienten, die im zweiten Patch-Test nicht auf Gewürze reagierten, zeigten beim dritten Patch-Test positive Reaktionen.

Keiner der fünf Gewürz-positiven Patienten wurde nach den oralen Provokationstests vollständig Gewürz-negativ. Bei zwei von ihnen ließ sich jedoch die Reaktion auf ein Gewürz beim dritten Patch-Test nicht mehr nachweisen. In beiden Fällen war dies Zimt. Diese Änderungen waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der Ergebnisse des zweiten und dritten Patch-Tests mit Perubalsam

Dosierung in % (Perubalsam)	Patientenzahl mit positiver Reaktion beim 2. Patch-Test	Patientenzahl mit positiver Reaktion beim 3. Patch-Test
25	14	12
10	11	10
5	8	9
1	1	4
0,1	0	1

Diskussion

Das Studiendesign ist als positiv zu bewerten. Die doppelblinde placebokontrollierte Durchführung der oralen Provokationstests gewährleistet den Ausschluss von äußeren Einflüssen auf die Ergebnisse. Mit den zuvor durchgeführten offenen Provokationstests wurden die Patienten mit dem Ablauf vertraut gemacht.

Zu kritisieren ist die Dokumentation der Studie. Es ergeben sich Diskrepanzen bei der zahlenmäßigen Darstellung der Ergebnisse des zweiten Patch-Tests mit Perubalsam (Tabelle 21). Sowohl die Angaben der Patientenzahl der positiven Reaktionen wie auch die niedrigste Dosierung weichen voneinander ab.

Die oralen Provokationstests mit aktiven Substanzen führten bei vier von acht Patienten mit negativem Patch-Test auf Perubalsam zu einer positiven Reaktion. Der Grund könnte in der unterschiedlichen Lokalisation des ersten und zweiten Patch-Tests liegen. Laut einer Untersuchung von Magnusson et al. können 72 % der Reaktionen am Rücken durch Patch-Tests an den Oberarmen reproduziert werden (1965, in: Niinimäki, 1995, S. 81) Dies könnte einen Einfluss auf die Patch-Test-Ergebnisse bewirkt haben.

Die Studie untersuchte den Einfluss von oral aufgenommenen Kontaktallergenen (Perubalsam und Gewürze) auf den Hautzustand. Die geringen Reaktionen auf die orale Provokation lassen an einem Nutzen einer aromareduzierten Ernährung für Patienten mit Handekzemen zweifeln.

Fünf Patienten reagierten auf den Patch-Test mit Gewürzen, wobei dies keine Aussagekraft für die folgende orale Provokation hatte. Nur ein Patient zeigte eine positive Reaktion auf die Provokation mit Gewürzen und dieser reagierte auch positiv auf Placebo.

Das zweite Ziel der Studie bestand in der Untersuchung der Herabsetzung der Kontaktsensibilität durch orale Zufuhr des Kontaktallergens. Zwei von 14 Patienten zeigten nach den oralen Provokationen mit Perubalsam keine Reaktion auf den Patch-Test. Bei den anderen Patienten waren allerdings häufiger Verschlechterungen als Verbesserungen der Reaktivität auf die Patch-Tests zu beobachten. Dies galt ebenfalls für die Patch-Test-Reaktivität auf Gewürze nach der oralen Provokation. Diese Ergebnisse lassen ebenfalls einen allgemeinen Nutzen einer aromareduzierten Diät für Ekzempatienten mit Kontaktallergie anzweifeln.

Ein individueller Nutzen einer Aromareduktion der Ernährung ist für Ekzempatienten zwar möglich, die Ergebnisse der Studie geben aber keine Hinweise auf einen generellen Nutzen für Patienten mit Handekzemen.

6.3 Biogene Amine

6.3.1 Wantke, F. et al. (1993):

Die histaminfreie Diät

Ziel der Studie

Die Studie hatte sich das Ziel gesetzt, den therapeutischen Wert einer histaminfreien Diät bei Patienten zu untersuchen, die eine anamnestische Lebensmittelintoleranz bei einem negativen Allergietest aufwiesen.

Außerdem wurde der therapeutische Nutzen bei Atopikern überprüft, da diese eine erhöhte Sensitivität auf Histamin aufweisen (Lessof et al., 1990; Pollock et al., 1991, in: Wantke et al., 1993, S. 512).

Patienten

Insgesamt nahmen an der Studie 100 Patienten teil. Die Beschwerdeanamnese bestand bereits seit mindestens sechs Monaten. Die Patienten unterteilten sich in sechs Gruppen, die in Tabelle 23 veranschaulicht werden.

Tabelle 23: Gruppenübersicht der teilnehmenden Patienten

Gruppe	Erkrankung	Patienten- anzahl	Geschlecht		Durchschnitts- alter
			männlich	weiblich	
1	Nahrungsmittel- oder Weinunverträglichkeit	15	4	11	40,7 J.
2	allergisches Asthma bronchiale/Bronchitis	10	2	8	41,5 J.
3	chronische Kopfschmerzen oder Migräne	25	7	18	36,2 J.
4	rezidivierende Urtikaria	24	10	14	26,4 J.
5	allergische und idiopathische Rhinopathie	18	10	8	37,7 J.
6	atopisches Ekzem	8	2	6	11,1 J.

Da diese Diplomarbeit den Einfluss von Histamin auf den Hautzustand von Patienten mit atopischem bzw. nicht-atopischem Ekzem untersucht, werden die Ergebnisse der anderen, in dieser Studien integrierten, Patienten nicht im Einzelnen erläutert.

Mit Hilfe von Hautpricktests und RAST wurden alle Patienten auf nutritive und inhalative Allergene überprüft sowie das Gesamt-IgE mit PRIST bestimmt. In der Gruppe der Ekzempatienten lagen teilweise Sensibilisierungen gegen nutritive und inhalative Allergene vor.

Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine nicht-experimentelle Untersuchung. Es wurde eine histaminfreie Diät durchgeführt und deren Nutzen durch einen Vorher-Nachher-Vergleich beurteilt.

Studiendurchführung

Die Patienten mussten die histaminfreie Diät (Tabelle 24) für einen Zeitraum von vier Wochen eingehalten. Die Durchführung erfolgte unter Selbstkontrolle der Patienten.

Tabelle 24: Diätliste der histaminfreien Diät

Lebensmittelgruppe	zu meidende Lebensmittel
Fisch	Thunfisch, Sardine, Sardellen
Käse	Emmentaler, Harzer Käse, Gouda holländisch, Stilton englisch, Tilsiter, Camembert, Cheddar, Monte Nero
Wurst	Osso collo, Salami, Westfälischer Schinken, Knappseer, Heuringensalami
Gemüse	Sauerkraut, Spinat, Tomaten
Wein	Rotwein, Weißwein, Sekt, Bier

(modifiziert nach Wantke et al., 1993, S. 513)

Die bedarfsmäßige Anwendung, der vorher bestehenden Medikationen, blieb während des Studienverlaufs bestehen. Dies sollte eine bessere Vergleichbarkeit gewährleisten, da die Studie die Bedeutung der histaminfreien Diät als unterstützende Therapie untersuchte.

Die Patienten wurden angewiesen einen Beschwerdekalendar zu führen. Zur Beurteilung des Erfolges der Diät wurden die Symptome vor und nach der vierwöchigen histaminfreien Diät miteinander verglichen. Aufgeführt wurden die Beschwerdeintensität (Symptommhäufigkeit pro Woche mit Intensität und Dauer) und der Medikamentenverbrauch pro Woche. Eine Reduktion der Beschwerden bzw. des Medikamentenverbrauchs um mehr als 50 % wurde als Besserung gewertet.

Ergebnisse

In der Gruppe der Ekzempatienten ergab sich keine Totalremission. Zwei Patienten zeigten eine Besserung der Beschwerden von über 50 % und bei sechs Patienten führte die histaminfreie Diät zu keinem Therapieerfolg. Für die Ekzem-Gruppe ergab sich somit ein Therapieerfolg von 25 % (2/8 Patienten).

Vier der acht Ekzempatienten berichteten von Diätfehlern, die eine Juckreizverstärkung nach wenigen Stunden verursachten und eine Ekzemverschlechterung am nächsten Tag zur Folge hatten.

Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine nicht-experimentelle Studie. Sie beobachtete die Auswirkung einer histaminfreien Diät bei Patienten mit vermuteter histaminbedingter Lebensmittelintoleranz und Patienten mit unterschiedlichen atopischen Erkrankungen. Der Erfolg der Diät wurde auf Grund eines Vorher-Nachher-Vergleichs der Symptome ermittelt.

Es wurden keine Provokationstests mit Histamin zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt. Somit muss der Studie ein geringerer Aussagewert zugeschrieben werden, als es mit einer doppelblinden placebokontrollierten Provokation der Fall wäre.

Die histaminfreie Diät wurde von den Patienten eigenverantwortlich durchgeführt. Diese Vorgehensweise begünstigt das Auftreten von Diätfehlern und kann somit eine Verfälschung der Ergebnisse zur Folge haben.

Die Patienten erhielten eine Diätliste mit den zu meidenden Lebensmitteln. Die Diät wird als histaminfrei bezeichnet, wobei eine absolute Histaminfreiheit kaum erreicht werden kann, da Histamin in vielen Lebensmittel zumindest in geringen

Mengen enthalten ist. Außerdem erscheint die Auflistung der Lebensmittel lückenhaft. Beispielhaft soll hierbei der Käse genannt werden, dieser kann je nach Reifungsgrad hohe Mengen Histamin enthalten. Die Einschränkung der Sortenauswahl erscheint eher willkürlich. Andere Autoren erlauben bei ähnlichen Diätformen lediglich Rahmfrischkäse (Behr-Völtzer et al., 2006, S. 112). Auf diese Weise wird ein Histamingehalt von unter 5 mg/kg Lebensmittel eingehalten.

Bei vier der acht Ekzempatienten kam es zu Diätfehlern, die zu einer Verstärkung des Juckreizes und zu einer Ekzemverschlechterung am nächsten Tag geführt haben. Die Autoren der Studie interpretieren daraus, „daß alimentäres Histamin eine wesentliche klinische Bedeutung besitzt.“

Eine klinische Bedeutung von Histamin ist zwar nicht auszuschließen, kann jedoch auf Grund des hierbei verwendeten Studiendesigns nicht ausreichend bestätigt werden. Es besteht weiterer Studienbedarf, um die Bedeutung von Histamin auf das Ekzem beurteilen zu können.

6.3.2 Fiedler, E.-W. et al. (2005):

Ernährungs- und Ekzemerkrankungen – Bedeutung von exogen zugeführtem Histamin bei Patienten mit atopischer Dermatitis

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung von oral aufgenommenem Histamin auf den Hautzustand bei Patienten mit atopischem Ekzem zu klären.

Patienten

An der Studie nahmen 36 Patienten mit atopischem Ekzem teil. Zum Alter und Geschlecht der Patienten sind keine Angaben gemacht worden.

Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Untersuchung. Nach einer vorbereitenden histaminfreien Diät wurden die Patienten doppelblind placebokontrolliert mit Histamin provoziert.

Studiendurchführung

Zu Beginn der Untersuchung führten die Patienten eine 14-tägige histaminfreie Diät durch. In der zweiten Diätwoche wurden die Patienten zweimal mit Histamin und einmal mit einem Placebo doppelblind provoziert. Die dabei verwendeten Dosierungen sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

Tabelle 25: Provokationsablauf

Substanz	Dosierung
Histamin-di-hydrochlorid	0,75 mg/kg Körpergewicht
Histamin-di-hydrochlorid	1,5 mg/kg Körpergewicht
Mannit/Siliciumdioxid (als Placebo)	

Um die doppelte Verblindung zu gewährleisten, stellte die Klinikapotheke die verschiedenen Dosierungen in Kapselform her. Der Zeitraum zwischen den Provokationen betrug mindestens 24 Stunden.

Ekzemverschlechterungen und andere Reaktionen wurden mit Hilfe des SCORAD-Score dokumentiert. Als Besserung des Hautzustandes wurde die Abnahme um mehr als zehn SCORAD-Punkte gewertet.

Ergebnisse

Während der histaminfreien Diät kam es bei 18 Patienten zu einer Besserung des Hautzustandes. Bei den anderen 18 Patienten konnte keine Ekzemverbesserung festgestellt werden. In der zweiten Diätwoche wurden die oralen Provokationen durchgeführt.

Auf die erste Exposition mit 0,75 mg/kg Körpergewicht Histamin reagierten acht der 36 Patienten mit einer Ekzemverschlechterung. Bei sieben der 36 Patienten traten „systemische Reaktionen wie Flush, Tachykardie, Übelkeit, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen“ auf. Diese waren bei drei Patienten so stark ausgeprägt, dass sie an der zweiten Provokation nicht teilnahmen.

Die zweite Provokation mit dem doppelten Histamingehalt führte bei drei weiteren Patienten zu Ekzemverschlechterungen. Außerdem nahmen zwei Patienten, die bereits bei der ersten Provokation mit einer Ekzemverschlechterung reagiert hatten, an der Reexposition teil. Dabei bestätigte sich die Reaktion auf Histamin erneut. Zusätzlich traten bei 14 der 33 Patienten nach der zweiten oralen Provokation systemische Reaktionen auf. Die Symptome begannen fünf bis zehn Minuten nach Exposition und dauerten etwa 15 Minuten.

Die insgesamt elf Patienten mit Ekzemverschlechterung unterteilten sich in sieben Diätansprecher und vier Nicht-Diätansprecher.

Diskussion

Das Studiendesign ist positiv zu bewerten, da auf die diätetische Intervention der histaminfreien Diät eine doppelblinde placebokontrollierte orale Provokation folgte. Die histaminfreie Diät wurde in der Studie nicht näher durch eine Diätliste o.ä. dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass bei der klinischen Untersuchung im Gegensatz zur Selbstkontrolle der Patienten die von Diätfehlern stark minimiert wurde.

Tritt bei Reduktion des vermuteten, ekzemauslösenden Stoffes (Histamin) eine Besserung des Hautzustandes ein, macht es die Substanz als möglichen Einflussfaktor wahrscheinlicher. Wobei trotz Ausbleiben einer Ekzemverbesserung Histamin als Ursache nicht automatisch ausgeschlossen werden kann. Dies zeigen die Ergebnisse, dass vier Patienten aus der Gruppe der Nicht-Diätansprecher auf die Provokation mit einer Ekzemverschlechterung reagierten. Eine vorbereitende Diät bewirkt außerdem, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Provokation eine identische Histaminzufuhr aus der Nahrung und somit die gleiche Basis haben.

Zu bemängeln ist, dass bei der Darstellung der Ergebnisse lediglich die Reaktionen der Histaminprovokationen aufgeführt worden sind. Die Resultate der Placeboexposition bleiben unerwähnt, was die Interpretation der Ergebnisse einschränkt. Aus dem Fehlen der Angaben kann nicht automatisch auf ein Ausbleiben einer positiven Reaktion geschlossen werden.

Die Angaben zum zeitlichen Ablauf des Auftretens der Symptome scheinen auf die systemischen Reaktionen bezogen zu sein. Zu den Ekzemverschlechterungen werden keine weiteren spezifischen Angaben gemacht.

In der Darstellung der Ergebnisse ergaben sich Unklarheiten. Die erste Provokation führte bei acht der 36 Patienten zu Ekzemverschlechterungen. Dies ist sowohl im Text wie auch in einem Diagramm erwähnt. Im weiteren Text wird jedoch von „zwei der sechs Patienten, die auf die erste Provokation [...] reagierten“ gesprochen.

Außerdem ergaben sich nach der zweiten Histaminprovokation bei „14 von 33 Patienten systemische Reaktionen“. Es führten jedoch nur zwei der acht Patienten, die auf die erste Histaminprovokation reagierten, eine Reexposition durch. Die Teilnehmerzahl der zweiten Exposition kann somit maximal 30 betragen haben. Unklar ist, ob die drei Patienten, die auf Grund von starken systemischen Reaktionen von der zweiten Provokation ausgeschlossen worden, mit den nicht teilnehmenden Ekzemverschlechterungspatienten identisch waren. Ansonsten wäre die Teilnehmeranzahl der zweiten Provokation weiter reduziert und kann nicht mit den angegebenen 33 Teilnehmern übereinstimmen.

6.3.3 Maintz, L. et al. (2005):

Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema

Ziel der Studie

Es war das Ziel dieser Studie, die Bedeutung einer Histaminintoleranz (HIT) für Patienten mit atopischem Ekzem zu untersuchen. Die Symptome der HIT wurden dabei mit dem Diaminoxidase(DAO)-Serumspiegel in Verbindung gebracht und mit Werten von HIT-Patienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Patienten

An der Studie nahmen 360 Probanden teil. Sie untergliederten sich in drei Gruppen, wie es der Tabelle 26 zu entnehmen ist.

Tabelle 26: Gruppenübersicht der teilnehmenden Patienten

Patientengruppen	Patienten- anzahl	Geschlecht		Alter (Durchschnitt)
		männlich	weiblich	
atopisches Ekzem	162	50	106	14-86 J. (31,4 J.)
HIT ohne Ekzem	124	23	101	6-75 J. (48,4 J.)
gesunde Freiwillige als Kontrollgruppe	85	25	57	17-63 J. (30,6 J.)

Neben den 162 Ekzempatienten nahmen zu Kontrollzwecken 85 gesunde Personen und 124 Patienten mit klinischen Anzeichen von HIT ohne atopisches Ekzem teil. Die HIT-Patienten definierten sich durch das Vorliegen von zwei oder mehr Symptomen einer HIT, bei denen eine histaminfreie Diät zur Symptombesserung führte.

Der atopische Status sowie der Schweregrad der Erkrankung wurden entsprechend dem Diepgen Score (Diepgen et al, 1989, in: Maintz et al., 2006, S. 1107), den Kriterien nach Bos (Bos et al., 1998, in: Maintz et al., 2006, S. 1107), den Kriterien nach Hanifin und Rajka (1980, in: Maintz et al., 2006, S. 1107) sowie dem SCORAD (1993, in: Maintz et al., 2006, S. 1107) ermittelt.

Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Verglichen wurden verschiedene Blutparameter von Ekzempatienten mit denen von Patienten mit HIT und einer gesunden Kontrollgruppe.

Einige Ekzempatienten nahmen an einer diätetischen Intervention teil, wobei deren Nutzen durch einen Vorher-Nachher-Vergleich der Blutparameter sowie der HIT-Symptome und dem Schweregrad des Ekzems beurteilt wurde.

Studiendurchführung

Um die Häufigkeit von HIT bei den Ekzempatienten zu analysieren, wurden die klassischen Symptome einer HIT mit Hilfe eines Standardfragebogens ausgewertet.

In-Vitro-Untersuchungen

Die DAO-Aktivität wurde bestimmt und Werte unter 3 U/mL als reduziert beurteilt (Jarisch, 2004, in: Maintz et al., 2006, S. 1107).

Laut anderen Studien kann ein Mangel an Vitamin B₆ (Ionescu et al, 1989, in: Maintz et al., 2006, S. 1108), Kupfer und Zink (Elmore et al., 2002, in: Maintz et al., 2006, S. 1108) zu einer verringerten Histamin-Abbaukapazität führen. Um einen solchen Mangel als Ursache auszuschließen, wurden der Vitamin B₆-Plasmaspiegel sowie die Kupfer- und Zink-Serumspiegel parallel zur DAO-Aktivität bei einem Teil der Patienten (21 Ekzempatienten, 18 HIT-Patienten, 16 Kontrollpersonen) bestimmt.

Des Weiteren wurden der Histamin-Plasmaspiegel, das Gesamt-IgE und das spezifische IgE von diversen Allergenen ermittelt.

Histaminfreie Diät

Eine Untergruppe der Ekzempatienten mit HIT und niedriger DAO-Aktivität (n = 17) nahm an einer Ernährungsberatung teil. Danach folgte eine zweiwöchige histaminfreie Diät, die mit einer oralen Antihistaminika-Medikation einmal täglich kombiniert wurde.

Während der Diät wurden die Symptome der HIT und des Ekzems mit Hilfe eines standardisierten Ernährungstagebuchs dokumentiert. Vor Beginn und nach der Diät erfolgte die Auswertung mit dem objektiven und subjektiven SCORAD.

Der objektive SCORAD beurteilte das Ausmaß und die Schwere des Ekzems. Der subjektive SCORAD beinhaltete Pruritus sowie Schlaflosigkeit. Bei fünf Patienten wurde die DAO-Aktivität vor und nach der Diät verglichen.

Ergebnisse

Die Auswertung der HIT-Symptome ergab, dass bei den Ekzempatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmte Symptome signifikant häufiger auftraten (Tabelle 27). Insgesamt ließ sich bei 31 der 162 Ekzempatienten eine HIT nachweisen.

Tabelle 27: HIT-Symptome der Patienten

	HIT-Symptome
signifikant häufiger bei Ekzempatienten als in der Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Kopfschmerzen • prämenstruelle Kopfschmerzen • Dysmenorrhö • Flush • gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Krämpfe, Meteorismus • Intoleranz auf histaminreiche oder -freisetzende Nahrung und Alkohol
kein signifikanter Unterschied zwischen Ekzempatienten und Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelintoleranz • urtikarieller Dermographismus • positive Familiengeschichte

In-vitro-Untersuchungen

Die Analyse der DAO-Serumspiegel ergab signifikant geringere Werte bei den Ekzempatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle 28).

Tabelle 28: DAO-Aktivität der Patienten

	Gesamtanzahl	niedrige DAO		normale DAO	
	n	n	%	n	%
Ekzempatienten	162	31	19	131	81
HIT-Patienten ohne Ekzem	124	25	20	99	80
gesunde Kontrollgruppe	85	0	0	85	100

(modifiziert nach: Maintz et al., 2006, S. 1108)

Es konnte kein Mangel an Vitamin B₆, Kupfer und Zink festgestellt werden. Die Werte wichen nicht signifikant von denen der gesunden Kontrollpersonen und der HIT-Patienten ab.

Der Histamin-Plasmaspiegel bei Patienten mit HIT und Ekzempatienten war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Außerdem hatten Ekzempatienten mit Symptomen einer HIT und geringer DAO-Aktivität höhere Histamin-Plasmaspiegel als Ekzempatienten ohne HIT. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Ekzempatienten mit niedriger DAO-Aktivität wiesen im Vergleich zu denen mit normalen DAO-Werten signifikant häufiger Sensibilisierungen gegen Lebensmittelallergene auf. Diese Häufung ließ sich auch beim Auftreten von Kopfschmerzen und gastrointestinalen Symptomen nachweisen.

Histaminfreie Diät

Nach zweiwöchiger histaminfreier Diät und zusätzlicher Medikation mit Antihistaminika trat bei den meisten Ekzempatienten eine signifikante Besserung der HIT-Symptome (Kopfschmerzen, Flush und gastrointestinale Symptome) ein. Außerdem wurde eine signifikante Reduktion des objektiven sowie subjektiven SCORAD beobachtet. Als Folge der Diät erhöhte sich die DAO-Aktivität bei drei von fünf Patienten, während sie bei zwei Patienten unverändert blieb.

Diskussion

Die vorliegende Studie hat auf Grund der hohen Teilnehmerzahl und der Gruppeneinteilung der Patienten eine gute Aussagekraft. Durch das Studiendesign wurde ein Vergleich verschiedener Blutparameter zwischen Ekzempatienten, Patienten mit HIT und gesunden Kontrollpersonen ermöglicht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass eine HIT für die Ekzempatienten von Bedeutung war. Sie wiesen reduzierte DAO-Serumspiegel und daraus resultierende erhöhte Histamin-Plasmaspiegel auf. In der Kontrollgruppe gab es keine Probanden mit einer reduzierten DAO-Aktivität.

Da HIT bei Ekzempatienten häufig in Verbindung mit Nahrungsmittelallergien auftritt, ist eine präzise Auswertung der Symptome und der kausalen Faktoren für die Diagnostik besonders wichtig (Maintz et al., 2006, S. 1110).

Patienten mit reduzierter DAO profitierten durch eine histaminfreie Diät in Kombination mit medikamentöser Behandlung mit Antihistaminika. Dies betraf sowohl die HIT-spezifischen wie auch die Ekzem-spezifischen Symptome.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Aussage von Steinbrecher et al., dass die Einschränkung der Histaminzufuhr eine Zunahme der DAO-Aktivität bewirkt. Als Begründung wird hierbei die Regeneration der DAO-produzierenden Enterozyten des Jejunums genannt (2005, in: Maintz et al., 2006, S. 1110).

Als Therapie schlagen die Autoren der Studie zwei Möglichkeiten vor:

Die Histaminzufuhr und der Histamin-Plasmaspiegel sollen durch diätetische Intervention kombiniert mit oralen Antihistaminika reduziert werden.

Der Vorteil dieser Maßnahme konnte in der Studie durch einen Anstieg der DAO-Serumspiegel bei drei von fünf Patienten belegt werden und erscheint somit sinnvoll.

Die zweite Maßnahme besteht in der Substitution der fehlenden Enzyme oder der Co-Faktoren (Vitamin B₆, Kupfer, Zink, Vitamin C), die die Enzymaktivität fördern (Maintz et al., 2006, S. 1111). Hierbei ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie keinen Mangel der Co-Faktoren ergeben haben. Es besteht somit keine Begründung für eine Substitution dieser Substanzen. Vitamin C wird an dieser Stelle erstmalig als Co-Faktor benannt. Eine Untersuchung hat dazu im Rahmen der Studie nicht stattgefunden, so dass eine Aussage über die Relevanz des Vitamin fraglich erscheint.

7 Zusammenfassende Abschlussdiskussion

Diese Diplomarbeit hatte sich das Ziel gesetzt, anhand von Studien die Bedeutung von Zusatzstoffen, Aromastoffe und biogenen Aminen für das Ekzem zu ermitteln. Dazu wurden pro Substanzgruppe drei Studien ausgewählt und analysiert. Die Untersuchungen ergaben teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse, die in diesem Kapitel einander gegenüber gestellt und abschließend diskutiert werden.

Zusatzstoffe

In der Studie von Van Bever et al. (1989) wurden sechs Kinder nach der Durchführung einer Elementardiät mit vier Zusatzstoffen (ein Farbstoff, zwei Konservierungsstoffe und ein Geschmacksverstärker) doppelblind placebokontrolliert provoziert. Jedes Kind reagierte auf mindestens eine der Substanzen. Bei einem Drittel bis der Hälfte der Kinder zeigten sich positive Reaktionen auf jeden einzelnen Zusatzstoff. Die Nachuntersuchungen zeigten eine deutliche Verbesserung durch Einhaltung einer individuellen Eliminationsdiät. Auch wenn die Ergebnisse auf Grund des geringen Kollektives nicht überbewertet werden sollten, zeigen sich doch klare Tendenzen einer Relevanz bestimmter Zusatzstoffe für das Ekzem.

Gutgesell et al. (1997) untersuchten 25 erwachsene Ekzempatienten. Nach einer standardisierten Diät erfolgte zunächst eine offene Provokation mit insgesamt zehn Farbstoffen und drei Konservierungsstoffen. Es ergaben sich bei drei Teilnehmern positive Reaktionen. Zwei der Patienten wiederholten die Provokationstests unter doppelblinden placebokontrollierten Bedingungen, wobei sich die Reaktionen nicht bestätigen ließen. Die einzige Patientin, die als Reaktion eine Ekzemverschlechterung aufwies, verweigerte die Reexposition. Nach den Ergebnissen dieser Studie haben Farb- und Konservierungsstoffe keine Relevanz für das Ekzem bei Erwachsenen. Eine Bedeutung kann im Einzelfall aber nicht ganz ausgeschlossen werden, da eine Reexposition verweigert wurde und somit kein eindeutiges Ergebnis zu erhalten war.

An der Studie von Worm et al. (2000) nahmen 50 erwachsene Ekzempatienten teil. Von der pseudoallergenarmen Diät profitierten 26 Patienten. Der Erfolg der Diät wurde zunächst mit offenen Provokationstests und bei positiver Reaktion mit doppelblinden placebokontrollierten Tests überprüft. Getestet wurde dabei auf Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Geschmacksverstärker sowie natürlich vorkommende Salizylsäure. Die doppelblinden placebokontrollierten Tests ergaben sechs positive Reaktionen. Daraus lässt sich schließen, dass bei einem geringen Anteil der Ekzempatienten Zusatzstoffe eine Bedeutung haben können. Der recht hohe Anteil von Patienten, die mit einer Besserung des Hautzustandes auf die pseudoallergenarme Diät reagierten, kann u.a. auf einen Placeboeffekt zurückgeführt werden (Ehlers et al., 1995, in: Worm et al., 2000, S. 412). Eine Besserung des Hautzustandes ist dabei schon durch eine gute Betreuung ohne Intervention zu erreichen. Außerdem scheint die parallele Reduktion von pollenassozierten Nahrungsmitteln in der pseudoallergenarmen Diät eine weitere Rolle bei den Patienten dieser Studie gespielt zu haben.

Ein eventueller Einflussfaktor für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien könnte in der Wahl des Kollektives liegen. Die Studien von Gutgesell et al. (1997) und Worm et al. (2000) mit ausschließlich erwachsenen Ekzempatienten ergaben keine bzw. eine geringe Relevanz von Zusatzstoffen auf das Ekzem. Van Bever et al. (1989) konnten trotz des kleinen Kollektives zeigen, dass Zusatzstoffe eine Bedeutung bei Kindern mit Ekzem haben können. Eine weitere Untersuchung von Fuglsang et al. (1994) konnte mit deutlich höherer Teilnehmerzahl die Bedeutung von Zusatzstoffen als Triggerfaktor bei Kindern bestätigen. Diese fiel jedoch deutlich geringer als bei Van Bever et al. aus. Insgesamt nahmen an der Untersuchung 335 Kinder mit atopischen Erkrankungen teil. 29 % von ihnen litten unter einem Ekzem. Dabei reagierten 7 % auf die offenen Provokationen und 2 % der Kinder auf die doppelblinden placebokontrollierten Provokationen. Da die Ergebnisse von Fuglsang et al. jedoch nicht spezifisch nach den verschiedenen atopischen Erkrankungen untergliedert sind, wurde die Studie im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht näher dargestellt.

Aromastoffe

In der Studie von Veien et al. (1985) unterzogen sich 210 Ekzempatienten der doppelblinden placebokontrollierten Provokation mit Perubalsam. 45 Teilnehmer zeigten eindeutige Ergebnisse mit positiver Reaktion auf Perubalsam und negativer Reaktion auf Placebo. 31 von ihnen hielten einen Monat eine Eliminationsdiät ein. Bei 16 Patienten führte diese Intervention zu einer Besserung des Ekzems. Dieses Ergebnis gibt Hinweise darauf, dass die Aufnahme von Perubalsam/-inhaltsstoffen das Ekzem beeinflussen kann. Es ist jedoch zu kritisieren, dass die Reaktionen von den Patienten eigenständig interpretiert wurden. Die Aussagekraft der Studienergebnisse würde durch eine Auswertung von Fachpersonal gestärkt werden.

Kanny et al. (1994) untersuchten bei elf Kindern die Bedeutung von Aromastoffen auf das Ekzem. Sie wurden unter doppelblinden placebokontrollierten Bedingungen mit Perubalsam, Vanille sowie Vanillin provoziert. Neun Kinder zeigten eine positive Reaktion und erhielten eine individuelle Eliminationsdiät kombiniert mit einer medikamentösen Behandlung. Die Nachuntersuchungen ergaben nach drei Monaten Besserungen (n = 5) bzw. ein Abklingen des Ekzems (n = 2). Nach neun Monaten zeigten vier Kinder Rückfälle, die jedoch auf einen Abbruch bzw. eingeschränkte Einhaltung der Diät zurückgeführt wurden. Auch wenn die Ergebnisse Tendenzen zeigen, dass ein Einfluss von Aromastoffen auf das Ekzem bei Kindern gegeben sein kann, wird der Aussagewert der Studie durch einige Details gemindert. An der Studie nahm nur ein geringes Kollektiv teil. Viele Kinder wiesen Sensibilisierungen auf verschiedene Allergene auf, die in der Eliminationsdiät ebenfalls verboten waren. Außerdem kann keine genaue Aussage über das Wirkungsmaß der parallel durchgeführten medikamentösen Behandlung getroffen werden, so dass eine Aussage über den Einfluss von Aromastoffen fraglich ist.

An der Studie von Niinimäki (1995) nahmen 29 Patienten mit nachgewiesener Allergie auf Perubalsam teil. Bei ihnen wurden Patch-Tests sowie doppelblinde placebokontrollierte Provokationstests auf Perubalsam und Gewürze durchgeführt. Der Einfluss dieser Substanzen auf den Hautzustand sollte untersucht werden, außerdem wurde mit Hilfe der Patch-Tests vor und nach den oralen Provokationen

getestet, ob die orale Zufuhr die Kontaktsensitivität reduziert. Bei 22 Patienten ergaben sich zu Beginn positive Patch-Tests. Acht von ihnen reagierten ebenfalls auf die oralen Provokationen mit den aktiven Substanzen (Perubalsam und Gewürze) und negativ auf Placebo. Der Unterschied zwischen den Reaktionen auf die aktiven Substanzen und das Placebo war statistisch nicht signifikant. Auf die anschließenden Patch-Tests ergaben sich sowohl Verbesserung wie auch Verschlechterungen des Ekzems. Der Unterschied war auch hierbei statistisch nicht signifikant.

Die Studienergebnisse von Veien et al. (1985) weisen Tendenzen einer möglichen Relevanz von Aromastoffen auf das Ekzem auf. Diese werden durch die Ergebnisse von Niinimäki (1995) zum Teil gestützt, wobei die Reaktivität zwischen aktiven Substanzen und Placebo nicht signifikant war. Der Aussagewert von Kanny et al. (1994) ist eher fraglich, da der Einfluss der medikamentösen Behandlung nicht beurteilt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die dargestellten Studien auf Grund der Durchführung und der erhaltenen Ergebnisse keine klare Relevanz von Aromastoffen für das Ekzem belegen können. Um den „Goldstandard“ der Diagnostik von Pseudoallergien einzuhalten, sollte vor sowie während der Provokationstests eine Eliminationsdiät eingehalten werden. Bei den drei aufgeführten Aromastoff-Studien wurde dies nicht berücksichtigt.

Weitere Studien sind erforderlich, um den Einfluss von Aromastoffen als Triggerfaktor des Ekzems zu überprüfen.

Biogene Amine

Wantke et al. (1993) untersuchten bei insgesamt 100 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen die Auswirkung einer histaminfreien Ernährung. Acht dieser Patienten litten an einem Ekzem. Bei zwei von ihnen führte die diätetische Intervention zu einer Verbesserung. Da im Anschluss keine orale Provokation mit Histamin durchgeführt wurde, konnte der Nutzen der Diät nicht neutral bestätigt werden. Auftretende Diätfehler führten zwar bei der Hälfte der Patienten zu Juckreiz und Ekzemverschlechterungen, dabei kann jedoch ein

Placeboeffekt nicht ausgeschlossen werden. Der Aussagewert der Studie muss auf Grund der geringen Teilnehmerzahl von Ekzempatienten sowie einer lückenhaften Diätliste als gering betrachtet werden.

36 Ekzempatienten nahmen an der Studie von Fiedler et al. (2005) teil und führten zu Beginn eine histaminfreie Diät durch. Die Hälfte der Patienten zeigte eine Symptomverbesserung, bei den anderen 18 Patienten blieben die Symptome bestehen. Es folgte eine doppelblinde placebokontrollierte Provokation mit zwei verschiedenen Dosierungen von Histamin. Bei elf Patienten kam es zu Ekzemverschlechterungen. Sieben von ihnen hatten vorher von der Diät profitiert, die anderen vier zeigten keine Besserungen durch die diätetische Intervention.

Laut den Ergebnissen der Studie scheint Histamin einen Einfluss auf das Ekzem bei einem hohen Anteil der betroffenen Patienten zu haben. Die Ursache, ob z.B. parallel eine Histaminintoleranz vorlag, ist durch weitere Studien zu klären.

An einer Studie von Maintz et al. (2005) nahmen insgesamt 360 Probanden teil, die sich in Ekzempatienten, Patienten mit Histaminintoleranz sowie gesunde Personen als Kontrollgruppe unterteilten. Verglichen wurden der DAO-Serumspiegel, der Histamin-Plasmaspiegel sowie die auftretenden Symptome. Bei 31 von 162 Ekzempatienten ließ sich eine HIT mit einem erhöhten Histamin-Plasmaspiegel sowie einer reduzierten DAO-Aktivität nachweisen. 17 von ihnen führten eine zweiwöchige histaminfreie Diät durch und bekamen zusätzlich Antihistaminika. Die diätetische Intervention führte zu einer signifikanten Besserung des SCORAD sowie der HIT-Symptome. Bei fünf dieser Patienten wurde die DAO-Aktivität vor und nach der Diät miteinander verglichen. Drei Patienten wiesen eine Erhöhung nach der Diät auf.

Diese Studie gibt eindeutige Hinweise auf ein vermehrtes Vorliegen einer HIT bei Ekzempatienten, was die Relevanz von Histamin für das Ekzem begründet.

Die dargestellten Studien zur Beurteilung der Relevanz von biogenen Aminen für das Ekzem beziehen sich ausschließlich auf Histamin. Unerwähnt bleibt dabei die Tatsache, dass eine vermehrte Aufnahme von anderen biogenen Aminen zu einem Additionseffekt führt, wodurch ebenfalls Symptome ausgelöst werden können (Bischoff et al., 1998, in: Hartmann, 2000, S. 24).

Gesamtbetrachtung

Die dargestellten Studien haben sehr unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Als Ursache für die Abweichungen vermutet die Verfasserin der Diplomarbeit zum Teil die Wahl des Kollektives, die Vorgehensweise bei der Durchführung der Studien sowie die Bedingungen bei der Auswertung der Ergebnisse.

Weitere Studien sind erforderlich, damit klare Aussagen über die Relevanz von Pseudoallergenen für das Ekzem gemacht werden können. Um valide Ergebnisse zu erhalten, wird die Methode des Positionspapiers von DGAI und ÄDA „Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe“ (Werfel et al., 2000, S. 572 ff.) empfohlen, die in Kapitel 3.2 dargestellt ist.

Die Analyse der Studien zur Thematik der Zusatzstoffe, Aromastoffe und biogenen Aminen hat gezeigt, dass neben diesen Pseudoallergenen parallel häufig weitere Substanzen einen Einfluss auf das Ekzem haben. Teilweise lagen IgE-vermittelte und/oder pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien vor. Thematisiert wurde dabei nicht, dass z.B. Gewürze oder Alkohol die Absorption von Pseudoallergenen im Darm fördern (Jäger et al., 2002, S. 12), so dass auch ihnen eine Bedeutung zugeschrieben werden kann.

Die rein intrinsische Form des Ekzems wurde in den vorliegenden Studien nicht spezifisch betrachtet. Eine Untersuchung von Fölster-Holst et al. (2006) mit 259 Ekzempatienten ergab einen Anteil der intrinsischen Form von 5,4 %. Interessant wäre eine Betrachtung der Relevanz von Pseudoallergenen bei Patienten mit einer ausschließlich intrinsischen Form des Ekzems.

Zusammenfassung

Das Ekzem gehört zu den chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen mit einem rezidiven Verlauf. Es ist durch eine trockene Haut mit Juckreiz sowie Entzündungsprozessen gekennzeichnet. Eine genetische Disposition in Verbindung mit verschiedenen Triggerfaktoren bilden die Grundlage des Ekzems. Häufig tritt es zusammen mit anderen atopischen Erkrankungen auf. Bei der allergischen Form können Antikörper im Blut nachgewiesen werden. Der Nachweis verläuft bei einigen Patienten negativ. In diesem Fall werden Pseudoallergene als Ursache vermutet. Pseudoallergien können von Zusatzstoffen, natürlichen sowie künstlichen Aromastoffen und biogenen Aminen ausgelöst werden.

Die Intention dieser Diplomarbeit ist es, die Relevanz von Pseudoallergenen für das Ekzem zu überprüfen. Dazu werden einleitend die Grundlagen zum Ekzem und den Pseudoallergien aufgeführt. Darauf folgt die Vorstellung der Zusatzstoffe, Aromastoffe und der biogenen Amine als potentiell ekzemauslösende Faktoren. Im Mittelpunkt der Arbeit steht die Darstellung und Analyse von Studien zur Thematik von Pseudoallergien beim Ekzem. Dazu werden pro Substanzgruppe drei Studien aufgeführt und die Vorgehensweise sowie die Ergebnisse diskutiert.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorgestellten Studien teilweise unterschiedliche Ergebnisse erbracht haben. Um valide Resultate zu erhalten, ist eine präzise Vorgehensweise in der Diagnostik der Pseudoallergien besonders wichtig. Die einzige Methode zum Nachweis der Bedeutung von Pseudoallergenen stellt die orale doppelblinde placebokontrollierte Provokation nach vorangegangener Eliminationsdiät dar. Diese Vorgehensweise wird ausführlich erläutert (vgl. 3.2) und für weitere Studien empfohlen, die notwendig sind, um eine Bedeutung der Pseudoallergene zu klären.

Abstract

The eczema is a chronic-inflammatory skin disease with a recurrent development. It is characterized by dry skin with itching as well as inflammations. Genetic dispositions in combination with different trigger factors basically cause eczema. It often occurs along with other atopic diseases. The allergic form can be proved by looking for certain anti-bodies in blood samples. With some patients the test for anti-bodies is negative. In this case pseudoallergens are assumed as a cause. Pseudoallergic reactions can be triggered off by food additives, natural and artificial flavours and biogenic amines.

The intention of this thesis is to examine the relevance of pseudoallergens for the eczema. In the introduction the causes of eczema and pseudoallergic reactions are explained. In the following part food additives, flavours and the biogenic amines as potential triggerfactors are looked at. The focus lies on the description and the analysis of studies that deal with pseudoallergies in combination with eczema. In addition, three studies are listed for each substance and then the proceedings as well as the results are discussed.

To sum up, it can be said that the presented studies produced partly different results. In order to receive valid results, a precise proceeding is particularly important in the diagnosis of the pseudoallergies. The only method for the proof of pseudoallergens represents the oral double-blind placebo-controlled provocation after an elimination diet. This proceeding is described in detail and recommended for further studies which are necessary in order to clarify the significance of the described pseudoallergens.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der neuen Nomenklatur	7
Abbildung 2: Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebensmittel.....	12
Abbildung 3: Diagnostische Vorgehensweise bei unpräzisiertem Verdacht auf Nahrungsmittel-Pseudoallergie.....	14
Abbildung 4: Benzol.....	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Triggerfaktoren des Ekzems	8
Tabelle 2: Expositionsprotokoll bei „nicht-präzisiertem Verdacht“ auf eine Pseudo-Allergie	17
Tabelle 3: Lebensmitteladditiva, die Intoleranzreaktionen auslösen können....	20
Tabelle 4: Histamingehalt verschiedener Lebensmittel	23
Tabelle 5: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen und Härtegraden	26
Tabelle 6: Zusatzstoffe zur Provokation	30
Tabelle 7: positive Reaktionen auf Zusatzstoffe	31
Tabelle 8: Diät der Patienten zur Expositionstestung	35
Tabelle 9: Durchführung der Exposition	35
Tabelle 10: Pseudoallergene für Provokationstests (verblindet in Gelatinekapseln).....	40
Tabelle 11: Hautstatus und Serumparameter	41
Tabelle 12: Übersicht der oralen Provokationstests.....	42
Tabelle 13: Diätliste – Nahrungsmittel, die verdächtigt werden, Balsame zu enthalten.....	46
Tabelle 14: Ergebnisse der oralen Provokationstests mit Perubalsam	47
Tabelle 15: Dosierung der Provokationssubstanzen.....	51
Tabelle 16: Positive Reaktionen auf orale Provokationstest	53
Tabelle 17: Zeitliche Verzögerung der Reaktionen	53
Tabelle 18: Ergebnisse des ersten Patch-Tests.....	56
Tabelle 19: Dosierung der Substanzen zur oralen Provokation	58

Tabelle 20: Ergebnisse des Patch-Tests mit Perubalsam (*)	59
Tabelle 21: Positive Reaktionen auf orale Provokationstests.....	60
Tabelle 22: Gegenüberstellung der Ergebnisse des zweiten und dritten Patch- Tests mit Perubalsam	61
Tabelle 23: Gruppenübersicht der teilnehmenden Patienten	63
Tabelle 24: Diätliste der histaminfreien Diät.....	64
Tabelle 25: Provokationsablauf.....	67
Tabelle 26: Gruppenübersicht der teilnehmenden Patienten	70
Tabelle 27: HIT-Symptome der Patienten	72
Tabelle 28: DAO-Aktivität der Patienten.....	72

Literaturverzeichnis

Monographien/Sammelwerke

Aid (Hrsg.): Die Zutatenliste – Kleines Lexikon der Zusatzstoffe, Bonn (aid Infodienst), 2005

Aid; DGE (Hrsg.): Lebensmittelallergie Neurodermitis – Was darf mein Kind essen?, Bonn (aid Infodienst), 2003

AromV §1 (2) Begriffsbestimmungen; Fundstelle: BGBl I 1981, 1625, 1677; Stand: neugefasst durch Bek. v. 02.05.2006 I 1127

AromV Anlage 1 Bezeichnungen und Begriffsbestimmungen für Aromen; Fundstelle des Originaltextes: BGBl. I 2006, 1132; Stand: neugefasst durch Bek. v. 02.05.2006 I 1127

Baltes, W.: Lebensmittelchemie, Berlin (Springer Verlag), 2000

Behr-Völtzer, C.; Hamm, M.; Vieluf, D. et al.: Diät bei Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen, München (Urban & Vogel), 2006

Jäger, L.; Wüthrich, B.: Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen, München (Urban & Fischer Verlag), 2002

Kissling, S.; Wüthrich, B.: Dermatitis in young adults: personal follow-up 20 years after diagnosis in childhood (1994), **in:** Ring, J.: Angewandte Allergologie, München (Urban & Vogel), 2004

Klaschka, F.; Ring, J.: Systemically induced (hematogenous) contact eczema, (1990) **in:** Behr-Völtzer, C.; Hamm, M.; Vieluf, D. et al.: Diät bei Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen, München (Urban & Vogel), 2006

LFGB §2 (3) Begriffsbestimmungen; Fundstelle: BGBl I 2005, 2618, (3007) vom 1. September 2005; Stand: neugefasst durch Bek. v. 26.04.2006 I 945

Pschyrembel, Willibald: Klinisches Wörterbuch, Berlin (de Gruyter), 2002

Rampf, H.; Sammer, L.: Chemie Grundwissen – Organische Chemie, München (Mentor Verlag), 1999

Ring, J.: Angewandte Allergologie, München (Urban & Vogel), 2004

Stalder, R.; Taieb, A. et al.: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index, (1993), **in**: Ring, J.: Angewandte Allergologie, München (Urban & Vogel), 2004

Zeitschriften/Journals

Bischoff, S. C.; Manns, M. P.: Intoleranzreaktionen durch biogene Amine. Ein eigenständiges Krankheitsbild? (1998), **in**: Hartmann, K.: Biogene Amine, in: Akt Dermatol 26 (2000), S. 23-25

Bos, J.D.; Van Leent, E. J.; Sillevius Smitt, J. H.: The millenium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis (1998), **in**: Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, in: J Allergy Clin Immunol 117: 5 (2006), S. 1106-1112

Chong, S. U.; Worm, M.; Zuberbier, T.: Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis (2002), **in**: Kürzel, R.; Behr-Völtzer, C.; Zick, C.: Ernährungsberatung und diätetische Maßnahmen bei chronischer Urtikaria, in: Allergologie 29: 6 (2006), S. 221-230

Costa, C.; Rilliet, A.; Nicolet, M. et al.: Scoring atopic dermatitis: the simpler the better? (1989), **in**: Worm, M.; Ehlers, I.; Sterry, W. et al.: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis, in: Clin Exp Allergy 30: 3 (2000), S. 407-414

Cronin, E.: Contact dermatitis (1980), **in**: Niinimäki, A.: Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru, in: Contact Dermatitis 33: 2 (1995), S. 78-83

DGE-info (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinien, 9 (2002), S. 134

Diepgen, T. L.; Fartasch, M.; Hornstein, O. P.: Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population (1989), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, *in: J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2006), S. 1106-1112

Ehlers, A.; Stangier, U.; Gieler, U.: Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention (1995), **in:** Worm, M.; Ehlers, I.; Sterry, W. et al.: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis, *in: Clin Exp Allergy* 30: 3 (2000), S. 407-414

Elmore, B. O.; Bollinger, I. A.; Dooley, D. M.: Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization (2002), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, *in: J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2006), S. 1106-1112

Erdmann, S.; Merk, H. F.; Sachs, B.: Intoleranzreaktionen, *in: Dtsch Med Wochenschr*, 128 (2003), S. 1715-1720

Fiedler, E.-M.; Forschner, K.; Focke, M. et al.: Ernährung und Ekzemerkrankungen – Bedeutung von exogen zugeführtem Histamin bei Patienten mit atopischer Dermatitis, *in: Dermatologie in Beruf und Umwelt* 53: 2 (2005), S. 93-96

Fischer, S.; Ring, J.; Abeck, D.: Atopisches Ekzem – Provokationsfaktoren und Möglichkeiten ihrer wirkungsvollen Reduktion bzw. Elimination, *in: Hautarzt* 54 (2003), S. 914-924

Fuglsang, G., Madsen, C.; Halcken, S. et al: Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms, *in: Allergy* 49 (1994), S. 31-37

Gutgesell, C.; Schäkel, K.; Fuchs, T. et al.: Nahrungsmitteladditiva sind kein Schubfaktor der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, *in: Allergologie* 20: 10 (1997), S. 519-521

Hanifin, J. M.: Atopic dermatitis (1988), **in:** Kanny, G.; Hatahet, R.; Moneret-Vautrin, D. A. et al.: Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children, in: *Allergie et Immunol* 26: 6 (1994), S. 204-210

Hanifin, J. M.; Lobitz, W. C.: Newer concepts of atopic dermatitis (1977), **in:** Van Bever, H. P; Docx, M.; Stevens, W. J.: Food and food additives in severe atopic dermatitis, in: *Allergy* 44: 8 (1989), S. 558-594

Hanifin, J. M.; Rajka, G.: Diagnostic features of atopic dermatitis (1980), **in:** Ring, J.: *Angewandte Allergologie*, München (Urban & Vogel), 2004

Hanifin, J. M.; Rajka, G.: Diagnostic features of atopic dermatitis (1980), **in:** Worm M.; Ehlers, I.; Sterry, W. et al.: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis, in: *Clin Exp Allergy* 30: 3 (2000), S. 407-414

Hanifin, J. M.; Rajka, G.: Diagnostic features of atopic dermatitis (1980), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, in: *J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2005), S. 1106-1112

Hartmann, K.: Biogene Amine, in: *Akt Dermatol* 26 (2000), S. 23-25

Ionescu, G.; Kiehl, R.: Cofactor levels of mono- and diamine oxidase in atopic eczema (1989), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, in: *J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2006), S. 1106-1112

Jarisch, R.: Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit (2004), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, in: *J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2006), S. 1106-1112

Johansson, S. G.; Bieber, T.; Dahl, R. et al.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization (2004), **in:** Novak, N.; Bieber, T.: Pathogenese des atopischen Ekzems, in: *JDDG* 3:12 (2005), S. 994-1004

Kanny, G.; Hatahet, R.; Moneret-Vautrin, D. A. et al.: Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children, in: *Allergie et Immunol* 26: 6 (1994), S. 204-210

Kowalski, M. L.; Grzelewska-Rzymowska, i.; Rozniecki, J. et al.: Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics (1984), **in:** Gutgesell, C.; Schäkel, K.; Fuchs, T. et al.: Nahrungsmitteladditiva sind kein Schubfaktor der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, in: *Allergologie* 20: 10 (1997), S. 519-521

Kürzel, R.; Behr-Völtzer, C.; Zick, C.: Ernährungsberatung und diätetische Maßnahmen bei chronischer Urtikaria, in: *Allergologie* 29: 6 (2006), S. 221-230

Lessof, H. M.; Gant, V.; Hinuma, K. et al.: Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity (1990); Pollock, I.; Murdoch, R. D.; Lessof, M. H.: Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects (1991), **in:** Wantke, F.; Götz, M.; Jarisch, R.: Die histaminfreie Diät, in: *Hautarzt* 44 (1993), S. 512-516

Magnusson, B.; Hersle, K.: Patch test methods II. Regional variations of patch test responses (1965), **in:** Niinimäki, A.: Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru, in: *Contact Dermatitis* 33: 2 (1995), S. 78-83

Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, in: *J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2005), S. 1106-1112

Molkhous, S. P.; Dupont, C.: Ketotifen treatment of atopic dermatitis and other food allergy diseases (1989), **in:** Kanny, G.; Hatahet, R.; Moneret-Vautrin, D. A. et al.: Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children, in: *Allergie et Immunol* 26: 6 (1994), S. 204-210

Moneret-Vautrin, D. A.: Food intolerance masquerading as food allergy: false food allergy (1987), **in:** Kanny, G.; Hatahet, R.; Moneret-Vautrin, D. A. et al.: Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children, in: *Allergie et Immunol* 26: 6 (1994), S. 204-210

Niinimäki, A.: Delayed-type allergy to spices (1984), **in:** Niinimäki, A.: Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru, *in: Contact Dermatitis* 33: 2 (1995), S. 78-83

Niinimäki, A.: Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru, *in: Contact Dermatitis* 33: 2 (1995), S. 78-83

Novak, N.; Bieber, T.: Pathogenese des atopischen Ekzems, *in: JDDG* 3:12 (2005), S. 994-1004

Otolani, C.; Brujinzeel-Koomen, C.; Bengtsson, U.: Controversial aspects of adverse reactions to food (1999), **in:** Hartmann, K.: Biogene Amine, *in: Akt Dermatol* 26 (2000), S. 23-25

Schäfer, T.; Ring, J.: Epidemiologie des atopischen Ekzems, *in: Allergologie* 21: 6 (1998), S. 259-271

Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis (1993), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, *in: J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2005), S. 1106-1112

Sjövall, P.; Christensen, O. B.; Möller, H.: Oral hyposensitization in nickel allergy (1987), **in:** Niinimäki, A.: Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru, *in: Contact Dermatitis* 33: 2 (1995), S. 78-83

Steinbrecher, I.; Jarisch, R.: Histamin und Kopfschmerz (2005), **in:** Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.-P. et al.: Evidence for a histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, *in: J Allergy Clin Immunol* 117: 5 (2006), S. 1106-1112

Van Bever, H. P.; Docx, M.; Stevens, W. J.: Food and food additives in severe atopic dermatitis, *in: Allergy* 44: 8 (1989), S. 558-594

Veien, N. K.; Hattel, T.; Justesen, O. et al.: Oral challenge with balsam of Peru, in: Contact Dermatitis 12: 2 (1985), S. 104-107

Wantke, F.; Götz, M.; Jarisch, R.: Die histaminfreie Diät, in: Hautarzt 44 (1993), S. 512-516

Werfel, T.; Wedi, B.; Kleine-Tebbe, J. et al.: Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudo-allergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe – Gemeinsames Positionspapier von DGAI und ÄDA, in: Allergologie 23: 11 (2000), S. 572-579

Worm M.; Ehlers, I.; Sterry, W. et al.: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis, in: Clin Exp Allergy 30: 3 (2000), S. 407-414

Zuberbier, T., Chantraine-Hess, S.; Hartmann, K. et al.: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospectiv study (1995), **in:** Kürzel, R.; Behr-Völtzer, C.; Zick, C.: Ernährungsberatung und diätetische Maßnahmen bei chronischer Urtikaria, in: Allergologie 29: 6 (2006), S. 221-230

Zuberbier, T.; Chantraine-Hess, S.; Hartmann, K. et al.: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospectiv study (1995), **in:** Worm, M.; Ehlers, I.; Sterry, W. et al.: Clinical relevance of food additives in adult patients

Internetquellen

AWMF online

<http://www.rz.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/013-027.htm>; 29.11.2006

Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e.V.

http://www.blm.de/themen/zusatzstoffe/fragen_rund_um_zusatzstoffe.html;
11.03.2007

Deutsches Cochrane Zentrum

<http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>; 20.01.2007

<http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm>; 20.01.2007

DGE

<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=print&sid=188>; 29.11.2006

Lebensmittelallergien und Pseudoallergien

<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=408>; 29.11.2006

Begriffsbestimmung und Abgrenzung von Lebensmittel-Unverträglichkeiten

Wikipedia

<http://de.wikipedia.org/wiki/Benzol>; 11.03.2007

Glossar

Angioödem	schmerzhafte, mehrere Tage anhaltende subkutane Schwellung der Haut und Schleimhaut
Dermographismus	Hautschrift; sichtbare Hautreaktion nach mechanischer Reizung der Haut
Diaminoxidase	synonym Histaminase; Enzym zur oxidativen Desaminierung von Diaminen
Dinatrium Cromoglykat	Mastzellstabilisator
Enterozyten	Darmepithelzellen
ECP	Mediator aus eosinophilen Granulozyten; Messung als Intensitätsmarker einer allergischen Reaktion bzw. des Ekzems (Eosinophil-kationisches Protein)
Erythem	entzündliche Rötung der Haut bedingt durch vermehrte Durchblutung
Exazerbation	Verschlimmerung
Ketotifen	Antihistaminikum; Histamin-H ₁ -Rezeptorenblocker
Kolophonium	Harzprodukt
Leukotrienen	mit den Prostaglandinen verwandte, körpereigene Metaboliten des Arachidonstoffwechsels
Lichenifikationen	flächenhafte Infiltration der Haut mit Vergrößerung der Hautfelderung
PRIST	Verfahren zur Bestimmung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum (Paper Radio Immuno Sorbent Test)
Patch-Test	Hauttestung zum Nachweis einer allergischen Kontaktsensibilisierung; die potentiell allergene Substanz wird verdünnt in geeigneter Trägersubstanz unter Okklusion für 48 Stunden auf der gesunden Haut fixiert

Prick-Test	internationales Standardverfahren im Rahmen der Diagnostik der Allergie von Typ I; Eindrücken eines stumpfen Impfstempels oder Einstechen einer Testlanzette in die Epidermis ohne Blutung nach Aufbringen eines Tropfens allergenhaltiger Lösung
Pruritus	Hautjucken mit zwanghaftem Kratzen
RAST	Radio-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von allergenspezifischem IgE im Serum (Radio-Allergo-Sorbent-Test)
Randomisierung	Zufallszuteilung; Verfahren zur Ausschaltung von systematischen Fehlern oder Einflüssen für die statistische Auswertung
Refraktärphase	Zeit nach Provokation, in der keine erneute Reaktion durch Reexposition ausgelöst werden kann
Remission	(vorübergehendes) Zurückgehen von Krankheitserscheinungen
Rezidiv	Rückfall; Wiederauftreten einer Krankheit nach Abheilung
Rhinitis	Entzündung der Nasenschleimhaut
Rhinokonjunktivitis	Kombination aus Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinitis) und der Bindehaut des Auges (Konjunktivitis); typisch für den Heuschnupfen
Urtikaria	Nesselsucht; flüchtige, stark juckende, schubweise aufschießende (exanthematische) Quaddeleruption, die sich ringförmig, blasig, großflächig, flächenhaft teigig darstellen kann
Vesikel	Bläschen

Eidesstattliche Erklärung

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

Hamburg, 12. März 2007

Bianca Halbe