

Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen

Leitlinie der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA)

MARGOT HENZGEN¹, STEFAN VIETHS,² IMKE REESE³, STEPHAN ERDMANN⁴, THOMAS FUCHS⁵, LOTHAR JÄGER⁶, JÖRG KLEINE-TEBBE⁷, UTE LEPP⁸, BODO NIGGEMANN⁹, JOACHIM SALOGA¹⁰, INES VIELUF¹¹, TORSTEN ZUBERBIER¹², THOMAS WERFEL¹³

¹Klinik für Innere Medizin I, Friedrich-Schiller-Universität, Jena; ²Paul-Ehrlich-Institut, Langen; ³Ernährungspraxis, Schwerpunkt Allergologie, München; ⁴Hautklinik, Universität Aachen; ⁵Hautklinik, Georg-August-Universität, Göttingen; ⁶Emeritus, Friedrich-Schiller-Universität, Jena; ⁷Allergie- und Asthmazentrum, Berlin; ⁸Herz-Lungen-Praxis, Stade; ⁹Universitätskinderklinik, Charité, Berlin; ¹⁰Universitätsklinik, Mainz; ¹¹Fachklinik, Borkum; ¹²Universitätsklinik, Charité, Berlin; ¹³Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Medizinische Hochschule Hannover

Food allergies by immunologic cross-reactions

Schlüsselwörter

Kreuzreaktion
– immunologische Tests
– pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie
– DBPCFC – Immuntherapie

Zusammenfassung

Grundlage für die Mehrzahl IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien im Erwachsenenalter sind kreuzreagierende Allergene. Ähnliche Molekülstrukturen in Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen bedingen die Bildung kreuzreagierender IgE-Antikörper. Damit wird infolge der Sensibilisierung gegen ein Kreuzallergen, meist primär ein Inhalationsallergen, ein ganzes Spektrum an Sensibilisierungen ausgelöst, und bereits der Erstkontakt mit dem Nahrungsmittel kann eine anaphylaktische Reaktion provozieren. Die größte Bedeutung haben pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien, wobei die baumpollenassoziierten Allergien am besten untersucht sind.

Für die klinische Praxis reicht es nicht aus, mittels immunologischer Tests eine Kreuzreaktion nachzuweisen, sondern es muss zwischen einer Sensibilisierung ohne klinische Relevanz und einer klinischen

Manifestation der Allergie unterschieden werden, weswegen bei unklarer Anamnese die Durchführung oraler Provokationstests notwendig wird.

Dass baumpollenassoziierte Nahrungsmittelallergien durch die spezifische Immuntherapie mit Baumpollen eine Besserung erfahren können, zeigen einige offene Studien an Baumpollenallergikern. Wenigstens 50% dieser Patienten mit zusätzlichen Symptomen auf Nahrungsmittel beobachteten unter der Immuntherapie neben einer Besserung der polleninduzierten Beschwerden auch einen positiven Einfluss auf die Nahrungsmittelallergie. Allerdings stehen plazebokontrollierte Studien aus.

Angesichts der Zunahme der Pollenallergien, der Verschiebung des Sensibilisierungsspektrums und einer Änderung unserer Essgewohnheiten muss mit neuen, bisher unbekanntem Kreuzreaktionen gerechnet werden.

Summary

In adults, the majority of IgE-mediated food allergies is caused by cross-reacting allergen molecular structures that are present in inhalant as well as

food allergens. On the one hand, synthesis of IgE stimulated by a cross-reactive allergen in pollen can result in a diverse pattern of sensitizations against various foods. On the other hand, even anaphylactic reactions may occur after first consumption of a food containing a cross-reactive allergen.

In clinical practice, it is not sufficient to detect cross-reactivities by immunologic assays. Clinically relevant sensitizations have to be distinguished from clinically irrelevant IgE responses. Hence, in

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Priv.-Doz. Dr. Margot Henzgen
Pneumologie und Allergologie, Klinik für Innere Medizin I
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena
E-Mail: Margot.Henzgen@med.uni-jena.de

Stand

16. August 2004

cases of unclear history oral challenge tests are necessary.

A few open studies have demonstrated the therapeutic potential in pollen-related food allergy: in at least 50% of the cases, tree pollen immunotherapy led to an improvement of associated food

allergies. However, these results have to be confirmed in placebo-controlled studies.

As we are facing an increase of pollen allergies, a shift in sensitization patterns and changes in nutritional habits, the occurrence of new, so far unknown cross-reactions is expected.

Key words

Cross-reaction – immunologic assays – pollen-associated food allergy – DBPCFC – immunotherapy

Einleitung

Nahrungsmittel als Auslöser allergischer Reaktionen gewinnen zunehmend an Bedeutung, Nahrungsmittelallergien treten im Erwachsenenalter zu 60% kombiniert mit einer Inhalationsallergie auf [22]. Obwohl wenige epidemiologische Daten vorliegen, kann heute nicht mehr daran gezweifelt werden, dass parallel zum Anstieg der Pollenallergie eine Zunahme der sog. pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien zu verzeichnen ist. In den 70er und 80er Jahren wurden vermehrt die Symptome eines „oralen Allergiesyndroms“ bei Birkenpollenallergie beobachtet [19, 21, 56]. Aber auch im Zusammenhang mit anderen Inhalationsallergien wurden im In- und Ausland Nahrungsmittelallergien registriert [68]. Nachdem anfänglich das Phänomen des gemeinsamen Auftretens von Inhalations- und Nahrungsmittelallergie lediglich beschrieben wurde, folgten ab den 80er Jahren zunehmend immunologische Untersuchungen zur Aufklärung des Pathomechanismus [28]. Mit Verbesserung der Extrakterstellung aus instabilen Nahrungsmittelallergenen für Forschungszwecke, der Einführung der Immunoblottechnik, der RAST-Hemmung sowie der Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper konnten kreuzreagierende Strukturen sowohl in Inhalations- als auch Nahrungsmittelallergenen als Ursache gefunden werden [13, 48, 50, 51, 58, 59].

Ziele der vorliegenden Leitlinie sollten sein:

1. die Darstellung häufiger und selten vorkommender Krankheitsbilder,
2. die Erläuterung der molekularen Grundlagen der Kreuzreaktionen und
3. die Formulierung von Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen und zur Therapie.

Klinischer und immunologischer Hintergrund

Häufigkeiten von Nahrungsmittelallergien durch Kreuzreaktionen

In Tabelle 1 sind drei Beispiele von Inhalationsallergien dargestellt, die häufig mit IgE-vermittelten Reaktionen nach dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel einhergehen. Bei einem Teil sind die kreuzreagierenden Allergene schon identifiziert, bei anderen steht der Nachweis noch aus. Die angegebenen Häufigkeiten dienen lediglich zur orientierenden Einschätzung der Wertigkeit der einzelnen Nahrungsmittel als Allergen, da die Zahlen sowohl

hinsichtlich der Sensibilisierung als auch der klinischen Manifestation erheblich schwanken. Wichtige Ursachen dafür sind geografisch unterschiedliche Allergenexpositionen und regionale Ernährungsgewohnheiten, die bei einer Gegenüberstellung von Studien verschiedener Autoren berücksichtigt werden müssen und die Formulierung allgemeiner Richtlinien erschweren [12, 14, 66].

Immunologische Kreuzreaktionen sind bei Jugendlichen und Erwachsenen die häufigste Ursache für Nahrungsmittelallergien.

Inhalationsallergene als Wegbereiter einer Nahrungsmittelallergie

Im Gegensatz zur klassischen Nahrungsmittelallergie mit einer gastrointestinalen Sensibilisierung

Tabelle 1. Häufige Nahrungsmittelallergien aufgrund von Kreuzreaktionen

Inhalationsallergene NMA (%)	Nahrungsmittel	Sensibilisierung NM (%)	Manifeste Allergie NM (%)
Baumpollen (30–93%) ^{1,2}	Apfel	80–90	50–65
	Haselnuss	70–80	40–60
	Pfirsich, Nektarine	K. A.	20–30
	Kirsche	K. A.	20–25
	Kiwi	K. A.	10
	Karotte	K. A.	9
	Sellerie	50	0–20
	Kartoffel	K. A.	7
	Soja ⁴	70	10
	Beifußpollen (16–27%) ¹	Sellerie	52
Mango		K. A.	29
Gewürze		45	14
Sonnenblumensamen		K. A.	14
Weintraube		K. A.	14
Litschi		K. A.	7
Karotte		K. A.	K. A.
Naturlatex (17–42%) ³	Banane	30–40	15–20
	Avocado	45–55	7–15
	Kartoffel	0–40	0–15
	Tomate	25–45	4–8
	Kiwi	15–20	2–17
	Ananas	20	4

¹Ergebnisse eigener Untersuchungen; ²[48]; ³[12, 14]; ⁴[42]; NMA, Nahrungsmittelallergie; NM, Nahrungsmittel; K. A., keine Angabe

gegen vorwiegend stabile Nahrungsmittelallergene geht man bei Kreuzreaktionen davon aus, dass die primäre Sensibilisierung durch das Inhalationsallergen erfolgt. Damit variieren die pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien (pNMA) entsprechend der auftretenden Pollenspezies und erschweren den Vergleich unterschiedlicher geografischer Regionen des mittel- bzw. südeuropäischen Raumes bezüglich der Bedeutung einzelner Allergene. Von klinischer Bedeutung ist, dass bereits der erstmalige Verzehr des die Allergenstrukturen enthaltenden Nahrungsmittels, bedingt durch kreuzreagierende Antikörper, allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock auslösen kann [31, 38].

Widersprüchliche Angaben, welche Pollenallergene mit welchem Nahrungsmittel assoziiert sind, beruhen auf der Tatsache, dass heute bei den meisten Pollinotikern Mehrfachsensibilisierungen auf verschiedene Pollenarten bestehen und damit das Spektrum assoziierter Reaktionen sehr vielfältig sein kann. Eine sichere Zuordnung ist aber nur anhand immunologischer Untersuchungen auf kreuzreagierende Strukturen unter Verwendung von Seren monosensibilisierter Pollenallergiker möglich.

Bei Nahrungsmittelallergien durch Kreuzreaktionen kann bereits der Erstkontakt mit dem Nahrungsmittel zu allergischen Symptomen führen.

Birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Baumpollenassoziierte Nahrungsmittelallergien haben aufgrund ihrer Häufigkeit die größte Bedeutung. Das Sensibilisierungsspektrum hat sich wahrscheinlich infolge der klimatischen Veränderungen in den letzten 10 bis 15 Jahren zugunsten der Baumpollen (Birke, Hasel, Erle) verschoben [45], wobei die Birkenpollen für die Kreuzsensibilisierung entscheidend sind. Mit dieser Verschiebung hat die Unverträglichkeit auf Äpfel und Nüsse, die in unseren Breiten häufig bei einer Birkenpollenallergie beobachtet wird, zugenommen.

Neben den lokalen Reizerscheinungen im Mund-Rachen-Bereich während bzw. nach dem Verzehr von frischem Obst, Nüssen und Sellerie sowie Karotten (Tab. 1), als orales Allergiesyndrom (OAS) bezeichnet, können ebenso rhinokonjunktivale, gastrointestinale und asthmatische Beschwerden auftreten. Außerdem kann sich eine Neurodermitis verschlechtern [16, 49, 63]. Es wurden aber auch schwerere Formen eines OAS bzw. anaphylaktische Reaktionen z.B. nach Nüssen, Möhren und Soja [38, 42] beschrieben.

Typisch ist, dass mit dem Garen die vorwiegend hitzeinstabilen Allergene zerstört und somit in den meisten Fällen vertragen werden. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass z.B. geringe Mengen an nicht inaktivierten pollenassoziierten Allergenen in gerösteten Haselnüssen [53] und gekochtem Sellerie [5] bei hochsensibilisierten Patienten noch Symptome auslösen können [7].

Als hauptverantwortliches „Leitallergen“ wurden das Majorallergen der Birke, Bet v 1, und seine verwandten Allergene in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft identifiziert.

Auch bei birkenpollenassoziierten Nahrungsmittelallergien gibt es schwere allergische Reaktionen, und nicht in jedem Fall werden die Allergene durch Erhitzen zerstört.

Birken-Beifuß-Sellerie-Syndrom

Auf der Grundlage der relativ häufigen gleichzeitigen Sensibilisierung gegen Birken- und Beifußpollen in Kombination mit einer Sellerieallergie sollte das Birken-Beifuß-Sellerie-Syndrom extra genannt werden. Die 1985 von Wüthrich [65] als „Sellerie-Karotten-Beifuß-Gewürz-Syndrom“ beschriebene Allergenverwandtschaft wurde 1996 von Bauer et al. [10] auf der Basis von Immunoblotuntersuchungen präzisiert. Serologisch wurden drei Gruppen von Allergenkomponenten gefunden: Bet v 1, Bet v 2 und Proteine mit einem Molekulargewicht von 46–60 kD. Homologe von Bet v 1 und Bet v 2 finden sich in vielen Lebensmitteln. Bei dem kürzlich in Sellerie identifizierten Api g 5 [26] handelt es sich um ein kreuzreaktives Glykoprotein, das den 40- bis 60-kD-Strukturen der Pollen entsprechen könnte.

Birken- und Beifußpollenallergie treten nicht selten gemeinsam auf und sind häufig mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten verbunden.

Beifußpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie

Beifußpollen haben als Träger von Kreuzallergenen für die Sensibilisierung auf pflanzliche Nahrungsmittel auch dann eine große Bedeutung, wenn nicht gleichzeitig eine Birkenpollensensibilisierung vorliegt. Über den Sensibilisierungsgrad in Deutschland gibt es jedoch keine systematischen Untersuchungen [46]. Die mit der Beifußpollenallergie einhergehenden Reaktionen auf spezifische Nahrungsmittel sind seltener als bei der Baumpollenallergie, dafür aber zum Teil schwerer.

Inzwischen wurden zahlreiche Assoziationen auf der Grundlage von Kreuzreaktivitäten beobachtet, ohne dass derzeit kontrollierte Studien zu ausschließlich beifußpollenassoziierten Nahrungsmittelallergien vorliegen, z. B. Fälle von isolierter Kreuzsensibilisierung gegen Beifußpollen und Sellerie ohne Birkenpollensensibilisierung [66]. Einige detaillierte klinische Berichte liegen jedoch vor: So wurde mittels DBPCFC bei einigen isolierten Sellerie-Beifuß-Allergikern die Aktualität der Sensibilisierung bestätigt [8]. Ferner reagierten Beifußpollenallergiker nach dem Verzehr von Mango [31], Weintrauben, Litschi, Sonnenblumensamen, Pistazien und Kohl allergisch. Die zugrunde liegenden IgE-Bindungen gegen das Nahrungsmittel konnten mit Allergenen von Beifußpollen gehemmt werden, aber die Identifizierung der verantwortlichen Kreuzallergene steht noch aus. Sie wird erschwert durch das seltene Auftreten einer – mit Nahrungsmittelallergien verbundenen – Monosensibilisierung gegen Beifußpollen.

Das klinische Erscheinungsbild umfasst die gesamte Bandbreite der Manifestationen einer IgE-vermittelten Reaktion mit zum Teil dramatischem Verlauf. Nicht selten sind die Allergene Bestandteil verarbeiteter Nahrungsmittel (sog. versteckte Allergene) und bleiben infolge mangelhafter Deklaration unbekannt.

Als Kreuzallergen wird neben dem Profilin, welches als Homologes in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln zu finden ist, das Majorallergen des Beifußes Art v 1 diskutiert [10, 29]. Experimentelle Befunde zur Identifizierung von Homologen dieses Allergens in Nahrungsmitteln fehlen.

Die isolierte Beifußpollenallergie ist als Ursache von zum Teil schweren Nahrungsmittelallergien in Betracht zu ziehen.

Gräserpollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Gräserpollenassoziierte Nahrungsmittelallergien haben nur eine untergeordnete Bedeutung und werden viel seltener als die oben genannten Formen beobachtet (Tab. 2). Die häufige Sensibilisierung auf Getreide und andere Nahrungsmittel bei Gräserpollenallergie hat nur selten eine klinische Relevanz. Bei Verzehr von nicht verbackenem Mehl kann nicht ausgeschlossen werden, dass allergische Reaktionen auftreten. Fallberichte und kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor. In Südeuropa treten häufiger Tomatenallergien in Kombination mit Gräserpollenallergien auf.

Auf der Grundlage einer Gräserpollenallergie treten nur selten Nahrungsmittelallergien auf.

Naturlatexassoziiertes Fruchtaggiesyndrom

Seit Anfang der 90er Jahre nahm die Bedeutung des Naturlatex (Latex) durch häufigere berufliche und private Exposition als Kontakt- und Inhalationsallergen zu. Das sog. Latex-Frucht-Syndrom stellt eine weitere Form einer durch Kreuzreaktionen vermittelten Lebensmittelallergie dar, die während der letzten Jahre zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Risikogruppen, die eine Latexallergie erwerben, sind vor allem medizinisches Personal, Arbeiter in Latexfabriken und Patienten mit multiplen operativen Eingriffen. Die Latexallergie äußert sich meist in Form einer Kontakturtikaria oder mit respiratorischen Beschwerden bei Einatmung von latexbeladenen Partikeln (Stärke, Staub).

Nach anfänglichen Einzelfallbeobachtungen wurden Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene bei Latexallergie systematisch untersucht, sie führen allerdings nicht häufig zu klinischen manifesten Symptomen [12, 14].

Patienten mit Latexsensibilisierung können Allergien auf Avocado, Banane, Kiwi sowie weitere Lebensmittel entwickeln (Tab. 1). Das unterschiedliche Spektrum der infrage kommenden Früchte hängt von den Essgewohnheiten ab [12, 14]. In einer Studie an 137 Patienten mit einer gut dokumentierten Latexallergie wurden die Seren auf spezifische IgE-Antikörper gegen Früchte untersucht. Fruchtspezifische IgE-Antikörper wurden in 69% der Seren gefunden; 42% der Patienten berichteten über allergische Symptome nach Aufnahme bestimmter Lebensmittel [14]. Umgekehrt hatten Patienten mit der Anamnese einer Fruchtaggie, jedoch ohne Risikofaktor für eine Latexsensibilisierung zu 86% latexspezifische IgE-Antikörper, und 11% reagierten auch klinisch bei Latexexposition [27]. Am häufigsten werden auch hier Lokalreaktionen im Sinne eines OAS beobachtet. Es wurde berichtet, dass in ca. 10% der Fälle die latexassoziierte Lebensmittelall-

Tabelle 2. Seltene Nahrungsmittelallergien aufgrund von Kreuzreaktionen

Inhalationsallergen	Nahrungsmittelallergen
Gräser- und Getreidepollen	Mehle, Kleie, Tomate, Hülsenfrüchte
<i>Ficus benjamina</i>	Feige
Vogelallergen	Ei, Geflügelfleisch, Innereien
Tierepidermis	Kuhmilch, Fleisch, Innereien
Hausstaubmilbe	Krusten- und Weichtiere

ergie in Form einer Anaphylaxie (schwere, lebensbedrohliche, generalisierte Soforttypreaktion) verläuft.

Inzwischen sind die wichtigsten Allergene im Latex identifiziert. Strukturverwandte Allergene in Nahrungsmitteln sind in unterschiedlichem Maße für Kreuzreaktionen verantwortlich.

Das „Latex-Frucht-Syndrom“ ist eine weitere häufige Form der durch Kreuzreaktionen ausgelösten Nahrungsmittelallergie.

Andere Kreuzallergien

Selten werden bei Tierhaarallergien allergische Reaktionen auf entsprechende Nahrungsmittelprodukte [47, 68] von dieser Tierpezies beobachtet (Tab. 2). Bei der Hausstaubmilbenallergie werden assoziierte Nahrungsmittelreaktionen gegenüber Krusten- und Weichtieren beschrieben [39]. *Ficus benjamina*, eine beliebte Zimmerpflanze in Wohnungen und öffentlichen Gebäuden, gibt Allergene in die Raumluft ab. Damit ist die Entwicklung einer Inhalationsallergie möglich, die mit allergischen Reaktionen nach Verzehr von Feigen einhergehen kann. Kreuzreagierende Epitope wurden identifiziert [25, 43].

Aber auch innerhalb der Gruppe der „klassischen“, vorwiegend stabilen Nahrungsmittelallergene gibt es kreuzreagierende Strukturen, die für die Vielfältigkeit von Nahrungsmittelreaktionen verantwortlich sind, so z. B. zwischen Haselnuss und anderen Nüssen, Erdnuss und anderen Leguminosen, Kuh- und Ziegenmilch, Kabeljau und anderen Fischarten sowie zwischen unterschiedlichen Arten von Krustentieren [35].

Molekulare Grundlagen der Kreuzreaktionen

Allgemeines

Kreuzreaktionen von IgE-Antikörpern basieren auf der Reaktivität mit homologen Strukturen, die mit dem eigentlichen Auslöser der IgE-Antwort, dem Immunogen, Ähnlichkeit besitzen. Bei Proteinen

gleicher Funktion können die Strukturen auch zwischen Organismen, die nur eine geringe phylogenetische Verwandtschaft aufweisen, noch hoch konserviert und damit auch kreuzreaktiv sein. Beispiele dafür sind die Profiline, die in sämtlichen eukaryontischen Zellen an der Regulation der Aktinpolymerisation beteiligt sind, oder auch die Tropomyosine, Regulatoren der Muskelkontraktion. Vielfach wird die Meinung vertreten, dass klinisch relevante Kreuzreaktionen bei Proteinen mit einer Aminosäure-Sequenzidentität von weniger als 50% nicht mehr zu erwarten sind. Dies wird aber durch den Befund widerlegt, dass z. B. die Hauptallergene Api g 1 aus Sellerie und Dau c 1 aus Karotte weniger als 40% Sequenzidentität mit Bet v 1 aus Birkenpollen aufweisen. Es ist daher davon auszugehen, dass in Einzelfällen auch klinisch relevante Kreuzreaktionen zwischen solchermaßen gering verwandten Proteinen auftreten können.

Lebensmittel pflanzlicher Herkunft

In Mitteleuropa kommen sämtliche gut charakterisierten kreuzreaktiven Allergenfamilien von Pollen und pflanzlichen Lebensmitteln in Birkenpollen vor. Hingegen wurden artspezifische kreuzreagierende Allergene in Beifuß- und Gräserpollen bisher nicht identifiziert.

Bis heute wurden sieben Birkenallergene (Tab. 3) beschrieben [15, 18, 20, 36, 41, 52, 60]. Drei dieser allergenen Birkenproteine, Bet v 1, Bet v 2 und Bet v 6, werden für die Kreuzreaktion zu pflanzlichen Lebensmitteln verantwortlich gemacht, während für Bet v 7 und Bet v 8 eine Kreuzreaktion zu homologen Lebensmittelproteinen wahrscheinlich, aber nicht definitiv belegt ist. Eine Übersicht über birkenpollenassoziierte Lebensmittelallergene, die vollständig sequenziert und rekombinant hergestellt wurden, gibt Tabelle 4. Zudem finden sich IgE-Antikörper gegen Kohlenhydratanteile pflanzlicher Glykoproteine, sog. N-Glykane, bei 10–20% der Patienten mit einer Pollenallergie [23]. Diese IgE-Antikörper sind hoch kreuzreaktiv mit fast allen pflanzlichen Nah-

Tabelle 3. Birkenpollenallergene

	Bet v 1	Bet v 2	Bet v 3	Bet v 4	Bet v 6	Bet v 7	Bet v 8
MW (kD)	17	14	24	9	35	18	65,3
Homologie	PRP	Profilin	Kalmodulin	Kalzium bindendes Pollenallergen	IFR/IRL	Cyclophilin	Pektinesterase
Kreuzreaktion zu NM	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Wahrscheinlich	Wahrscheinlich
Häufigkeit der Sensibilisierung bei Birkenpollenallergie (%)	> 90	10–20	10	20	10	21	?

MW, Molekulargewicht; NM, Nahrungsmittel; PRP, „pathogenesis-related proteins“; IFR, Isoflavon-Reduktase; IRL, Isoflavon-Reduktase-ähnliches Protein

Tabelle 4. Homologe Allergene in Birkenpollen und Lebensmitteln, die vollständig sequenziert und als rekombinante Allergene beschrieben sind

Birkenpollenallergen	Lebensmittelallergen
Bet v 1	Api g 1.01 (Sellerie)
	Cor a 1.04 (Haselnuss)
	Dau c 1.01 (Karotte)
	Gly m 4 (Soja)
	Mal d 1 (Apfel)
	Pru ar 1 (Aprikose)
	Pru av 1 (Kirsche)
	Pyr c 1 (Birne)
Bet v 2 (Birkenpollenprofilin)	Ana c 1 (Ananas)
	Api g 4 (Sellerie)
	Ara h 5 (Erdnuss)
	Cor a 2 (Haselnuss)
	Dau c 1 (Karotte)
	Gly m 3 (Sojabohne)
	Lit c 1 (Litschi)
	Lyc e 1 (Tomate)
	Mus xp 1 (Banane)
	Pru av 4 (Kirsche)
Pyr c 4 (Birne)	
Bet v 6	Pyr c 5 (Birne)

rungsmitteln. Manche Autoren sind der Auffassung, dass diese Antikörper grundsätzlich eine geringe biologische Aktivität hätten und somit keine klinisch relevante Nahrungsmittelallergie auslösen könnten [57]. Einige aktuelle Studien, in denen gereinigte Glykoproteine in Mediatorfreisetzungstests eingesetzt wurden, lassen eine klinische Relevanz dieser IgE-Antworten bei einer Untergruppe der gegen Nahrungsmittel und Pollen Sensibilisierten jedoch möglich erscheinen [17, 23, 34], so dass auf diesem Gebiet weitere Forschungsarbeiten erforderlich sind, die eine enge Kooperation zwischen Klinik und molekularer Allergologie erfordern.

Als Kandidat für isoliert beifußpollenassoziierte Reaktionen kommt Art v 1, das Hauptallergen aus Beifuß, infrage. Das Glykoprotein wurde kürzlich im Detail charakterisiert [33]. Allerdings wurden bislang keine Homologen des Art v 1 in Nahrungsmitteln gefunden. Ebenso gibt es bislang wenig Daten über die molekularen Grundlagen von Kreuzreaktionen zwischen nicht pollenassoziierten Lebensmitteln wie z. B. verschiedenen Leguminosen.

Naturlatex enthält zahlreiche allergene Proteine mit Molekulargewichten zwischen 5 und 100 kD. Von den in Tabelle 5 zusammengefassten Latexallergenen werden heute fünf als potenziell kreuzreaktiv mit Nahrungsmitteln in Betracht gezogen, wenn Prohevein und Hevein als gemeinsames Allergen angesehen werden [61].

Lebensmittel tierischer Herkunft

Die Kreuzreaktionen zwischen unterschiedlichen Fischarten gehen vermutlich im Wesentlichen auf Parvalbumine zurück. Es handelt sich dabei um Kalzium bindende Proteine aus der Kalmodulin-gruppe. Untereinander verwandte Tropomyosine verursachen die bei Garnelenallergikern festzustellenden Kreuzreaktionen, die manchmal auch eine Kreuzreaktion zum Tropomyosin der Hausstaubmilbe einschließen können [4]. Im Fall von Milch und Fleisch werden Rinderserumalbumin und -immunglobulin [3] als kreuzreagierende Allergene genannt. Diese Reaktivität ist allerdings hitzelabil.

Im Fall der Allergie gegen Hühnerei sensibilisieren sich Kinder hauptsächlich oral gegen Proteine aus dem Eiklar. Im Gegensatz dazu ist bei Erwachsenen das sog. Vogel-Ei-Syndrom zu beobachten, bei dem die Sensibilisierung meist primär inhalativ auf Federn und Kot von Ziervögeln erfolgt und sich in der Folge aufgrund einer Kreuzreaktion zwischen Vogelfedern bzw. -kot und Allergenen des Eigelbs eine Nahrungsmittelallergie gegen Eigelb entwickelt. Dabei spielt das α -Livetin (Hühner-Serumalbumin, Gad c 5) eine entscheidende Rolle [55, 68].

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen von Diagnostik und Therapie

Diagnostisches Vorgehen

Da das Sensibilisierungsmuster gegen häufige allergieauslösende Pollen mit standardisierten Extrakten im Hauttest recht zuverlässig bestimmt werden kann, lassen sich daraus bei Verdacht auf eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie Rückschlüsse auf infrage kommende Nahrungsmittel ziehen.

Im klinischen Alltag sind es im Wesentlichen drei Varianten, die unterschiedliche Vorgehensweisen nahe legen:

Variante 1:

Diagnose in der Regel aus Pollen- und Nahrungsmittelallergieanamnese + Bestätigung durch Hauttest mit Pollen

Treten bei typischer Anamnese einer Inhalationsallergie zusätzlich allergische Reaktionen durch den Verzehr entsprechend kreuzreagierender Nahrungsmittel auf (Birke – Apfel, Beifuß – Gewürze), so reicht es in der Regel aus, die Pollensensibilisierung im Hauttest zu bestätigen.

Im Einzelfall kann ergänzend eine Hauttestung mit frischen Nahrungsmitteln erfolgen. Bei der baumpollenassoziierten Obst-, Gemüse- und Nussallergie hat sich der Prick-zu-Prick-Test bewährt. Dabei wird mit der Pricklanzette zunächst in das zu testende Nahrungsmittel gestochen und

Tabelle 5. Naturlatexallergene und deren mögliche Kreuzreaktion mit Nahrungsmittelallergenen

Allergen/Homologie	Masse (kD)	Biologische Funktion	Bedeutung als Naturlatexallergen	Kreuzreaktion mit Lebensmitteln
Hev b 1 (REF)	14,6	Fest assoziiert mit Gummipartikeln, spielt eine Rolle bei der Elongation von Gummi	Minor/Major	Kein Hinweis
Hev b 2 (Endo-1,3-β-Glucanase)	36	Klasse-2-PRP	Major/Minor	Ja
Hev b 3 (Homolog zu REF)	23	Assoziiert mit Gummipartikeln; Funktion unbekannt	Minor	Kein Hinweis
Hev b 4 (Mikroheliexkomponente)	100–115	Strukturstabilisierung	Minor	Kein Hinweis
Hev b 5	16	Funktion unbekannt; 47% Sequenzhomologie zu Kiwiprotein pKIWI501	Major	Möglich
Hev b 6.01 (Prohevein)	20	2-Domänen-Protein, wird prozessiert in eine N-terminale Domäne (Hevein) und eine C-terminale Domäne	Major	Ja
Hev b 6.02 (Hevein)	4,7	Homologie zu verschiedenen Chitin bindenden Proteinen, möglicherweise in die Koagulation von Latex involviert	Major	Ja
Hev b 6.03 (C-Domäne von Prohevein)	14	Homologie mit wundinduzierbaren Proteinen der Kartoffel (WIN1, WIN2)	K. A.	Möglich
Hev b 7 (patatinähnliches Protein)	46	Homologie zu Speicherproteinen von Solanaceae	Minor	Ja
Hev b 8 (Profilin)	14	Regulation der Aktinpolymerisation; Membran-Zytoskelett-Kommunikation	Minor	Ja
Hev b 9 (Enolase)	51	Glykolyse und Glukoneogenese (Glyzerat-2-Phosphat/Phosphoenolpyruvat)	Minor	Kein Hinweis
Hev b 10 (Mn-Superoxid-Dismutase)	26	Dismutation von Superoxidradikalen (Zellschutz)	Minor	Kein Hinweis
Hev b 11 (Klasse-I-Chitinase)	30–45	Endoglykosidischer Abbau von Zellwandbestandteilen (Chitin) von Pathogenen (Insekten, Pilze): Pflanzenabwehrprotein	Minor	Möglich
Hev b 12 (Lipidtransferprotein)	9,3	Lipidtransfer und Lipidaustausch zwischen Membranen; Pflanzenabwehrprotein	Major	Möglich
Hev b 13 (Esterase)	42	Nicht bekannt	Major	Kein Hinweis

REF, „rubber elongation factor“; PRP, „pathogenesis-related peptide“; K. A., keine Angabe

anschließend in die Haut des Patienten. Bei der Testung beispielsweise von Äpfeln können wegen unterschiedlichen Allergengehalts die Testreaktionen in Abhängigkeit von der Apfelsorte und der Dauer der Lagerung differieren. Gut geeignet aufgrund hoher allergener Potenz sind z. B. „Golden Delicious“, „Granny Smith“, „Braeburn“ und „Jonagold“. Für andere Obstsorten liegen keine Daten vor. Es müssen aber ähnliche Abhängigkeiten vermutet werden. In kommerziellen Extrakten ist oft kein ausreichender Allergengehalt zu erwarten. Einige Nahrungsmittel, wie z. B. Tomate und Paprika, verursachen irritative Hauttestreaktionen und sind für den Nativtest nicht geeignet [37]. Bei Sellerie, Karotte und Nüssen ist in der obigen Konstellation ein positiver Hauttest mit kommerziellen Extrakten zum Nachweis einer Sensibilisierung verwertbar, ein negativer Test nicht. Auch bei Krustentieren können die verfügbaren Extrakte mit ausreichender Allergenstabilität verwendet werden.

Zusätzliche In-vitro-Untersuchungen zum spezifischen IgE-Nachweis sind in der Regel nicht erforderlich.

Variante 2:

Diagnose aus Nahrungsmittelallergianamnese + Hauttest mit Pollen und Nahrungsmitteln, In-vitro-Test + ggf. Provokation bei Befunddiskrepanz

Kann der Patient spezielle Nahrungsmittel als Ursache für typische allergische Symptome identifizieren, ohne dass gleichzeitig saisonale, pollenbedingte Beschwerden angegeben werden, sollte sowohl mit Pollen als auch Nahrungsmitteln unter Berücksichtigung der oben genannten Besonderheiten an der Haut getestet werden. Eine In-vitro-Untersuchung bzw. eine orale Provokation kann bei diskrepanten Befunden notwendig sein.

Variante 3:

Diagnose aus Verdacht auf Nahrungsmittelallergie + Hauttest- und In-vitro-Test mit Pollen und wichtigen Nahrungsmittelallergenen + ggf. Provokation

Im schwierigsten Fall klagt der Patient über allergische Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme, wobei mehrere, möglicherweise pollenassoziierte Nahrungsmittel bzw. versteckte Allergene infrage kommen. Auch hier sind Hauttest und spezifische IgE-Bestimmung mit den Pollen- und wichtigsten Nahrungsmittelallergenen sinnvoll. Bei Nachweis einer Sensibilisierung und anamnestisch gesicherter anaphylaktischer Reaktion muss die Notwendigkeit einer oralen Provokation, ggf. unter stationären Bedingungen, geprüft werden [44].

Besteht der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie infolge Kreuzreaktionen mit anderen Inhalationsallergenen, so sollte generell sowohl mit dem Inhalations- als auch dem Nahrungsmittelallergen getestet werden.

Besonderheiten der In-vitro-Diagnostik

Besonderheiten der In-vitro-Diagnostik bei Nahrungsmittelallergie sind im Positionspapier der DGAI von 2001 ausführlich dargestellt [37]. Einerseits ist die Sensitivität bei pflanzlichen Allergenen durch die Allergeninstabilität sehr unterschiedlich, andererseits sind positive Antikörperwerte durch Kreuzsensibilisierung häufig klinisch nicht relevant. Bei einer systemischen Reaktion auf Nahrungsmittel sollte in jedem Fall eine Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper gegen die verdächtigsten Nahrungsmittel erfolgen. Im Gegensatz dazu ist eine Screeningtestung aller als Kreuzallergene infrage kommenden Nahrungsmittel nicht vertretbar.

Der Nachweis von spezifischem IgE gegen pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene sollte bei Patienten mit systemischen Reaktionen immer erfolgen.

Diskrepanz zwischen immunologischem Nachweis und klinischer Relevanz

Bei der Bewertung von Sensibilisierungen gegen Kreuzallergene wird eine klinisch relevante Kreuzreaktion von einer Sensibilisierung unterschieden. Es ist davon auszugehen, dass Sensibilisierungen gegen kreuzreagierende Allergene mittels Hauttest oder/und Antikörpernachweis viel häufiger sind, als dass diese mit entsprechenden klinischen Symptomen einhergehen [7, 62, 67]. Auch das Ausmaß

der Hautreaktion oder die Höhe des Antikörpertiters lässt gegenwärtig nur bedingt Schlüsse auf eine manifeste Nahrungsmittelallergie zu. Bei fehlender eindeutiger Anamnese bleibt als alleinige Klärungsmöglichkeit die orale Provokation, die somit einen besonderen Stellenwert für die Diagnosesicherung besitzt. Zu berücksichtigen ist auch, dass aufgrund der teilweise immer noch mangelnden Allergenqualität nicht selten auch falsch negative Hauttests und In-vitro-Tests auftreten.

Bisher liegen keine Kenntnisse darüber vor, welche Faktoren für den Übergang von der Sensibilisierung zum Auftreten klinischer Kreuzreaktionen nach Nahrungsaufnahme verantwortlich sind [1]. Vermutungen, dass nur bei stärkeren, durch Pollenflug verursachten saisonalen Beschwerden pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien auftreten, haben sich nicht bestätigt.

Ebenso kann das zeitlich unterschiedliche Auftreten von Pollinosis und der Nahrungsmittelallergie nicht erklärt werden. Neben der häufig auftretenden gleichzeitigen Manifestation von Pollen- und Nahrungsmittelallergie kommt es bei einem Teil der Patienten erst nach vorbestehender Pollenallergie zu einer Reaktion auf Nahrungsmittel. Auch kann die Sensibilisierung gegen die Pollenallergene klinisch stumm bleiben und nur die Sensibilisierung auf kreuzreagierende Nahrungsmittel klinisch relevant werden.

Der immunologische Nachweis einer Kreuzreaktion muss nicht mit einer klinischen Manifestation einhergehen.

Stellenwert der oralen Provokation

Eine sichere Differenzierung zwischen klinisch relevanter Nahrungsmittelallergie und stummer Sensibilisierung ist bei nicht eindeutiger Anamnese nur mittels einer oralen Provokation möglich [54]. Die von Ballmer-Weber et al. [5, 6, 8, 9] mehrfach in Studien beschriebene doppelblinde, plazebokontrollierte Provokation mit nativem allergenen Nahrungsmittel in zwei Stufen ist dafür eine geeignete Methode.

Die Grundlage sind zwei Mahlzeiten (z. B. Getränke, Puddings etc.) mit identischer Farbe und Beschaffenheit sowie identischem Geschmack, wobei in der einen das zu prüfende Nahrungsmittel nativ in zerkleinerter Form und vorgeschriebener Menge enthalten ist. Initial wird eine Schleimhautprovokation durchgeführt. Das Vorgehen bei Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Menge an Allergen, die in der Provokationsmahlzeit enthalten sein soll, variiert in Abhängigkeit vom Allergen und von der Anamnese. So sollte z. B. 1 ml Trinklösung 0,14 g Sellerie

Tabelle 6. Vorgehen bei doppelblinder plazebokontrollierter Nahrungsmittelprovokation in zwei Stufen*

	Vorgehen	Ärztliche Beobachtung
Stufe 1: Schleimhautprovokation		
1	Im Abstand von 15 min 5, 10, 20, 40 ml der Verummahlzeit 1 min im Mund belassen, ausspucken	OAS (Irritationen und Schwellungen von Mund und Rachen) oder objektive allergische Symptome
2	Nach einem Intervall von 1 h im Abstand von 15 min 5, 10, 20, 40 ml der Plazebomahlzeit 1 min im Mund belassen, ausspucken	Keine Reaktion zu erwarten
3	Bewertung: Positiv, wenn subjektive Symptome (OAS) zu drei Zeiten oder bei objektiven allergischen Symptomen unter Allergenprovokation bei negativer Plazeboreaktion	
Stufe 2: systemische Provokation		
1	Im Abstand von 15 min 10, 20, 40, 80 ml Allergengetränk schlucken	OAS, Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Angioödem, Erbrechen, Durchfall, Atemnot, RR-Abfall
2	Nach einem Intervall von 24 h im Abstand von 15 min 10, 20, 40, 80 ml Plazebogetränk schlucken	Keine Reaktion zu erwarten
3	Bewertung: positiv, wenn Symptome zu drei Zeiten unter Allergenprovokation bei negativer Plazeboreaktion	

*Reihenfolge bezüglich Verum- und Plazebomahlzeit wird von unabhängiger Person bestimmt. Allergenverdünnung sowie Anzahl der Einzelgaben hängen von der Anamnese ab. Bestehen anamnestisch bei offenem Verzehr der Allergene keinerlei Symptome im Mund-Rachen-Bereich, sondern z. B. lediglich kutane Symptome, kann auf Stufe 1 verzichtet werden. OAS, orales Allergiesyndrom

enthalten. Auf die konkreten publizierten Dosierungsempfehlungen wird hingewiesen [5, 6, 8, 9]. Bei klassischen Nahrungsmitteln können diese be-

deutend geringer sein. Sind die Symptome der ersten Phase nicht eindeutig, wird in einem zweiten Schritt eine systemische Provokation durchgeführt, bei der die Mahlzeiten geschluckt werden. Der Abstand zwischen Verum- und Plazebogabe beträgt dabei 24 h. Erfasst werden sowohl subjektive (OAS, Juckreiz etc.) als auch objektive Zeichen der allergischen Reaktion wie Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Angioödem, Durchfall, Erbrechen, Atemnot und Blutdruckabfall, die nur bei der Verum-, nicht jedoch bei der Plazebogabe auftreten dürfen.

Wie einleitend erwähnt, können kreuzreagierende Allergene in Pollen auch für die Auslösung bzw. Zunahme einer atopischen Dermatitis oder gastrointestinaler Symptome verantwortlich sein. Diagnostisches Vorgehen und Stellenwert der Provokation in diesen Fällen weichen von dem beschriebenen Vorgehen ab; hier sind ggf. repetitive Provokationen notwendig [49, 64] (Abb. 1).

Zum Nachweis einer klinisch relevanten Kreuzallergie kann eine orale Provokation unumgänglich sein.

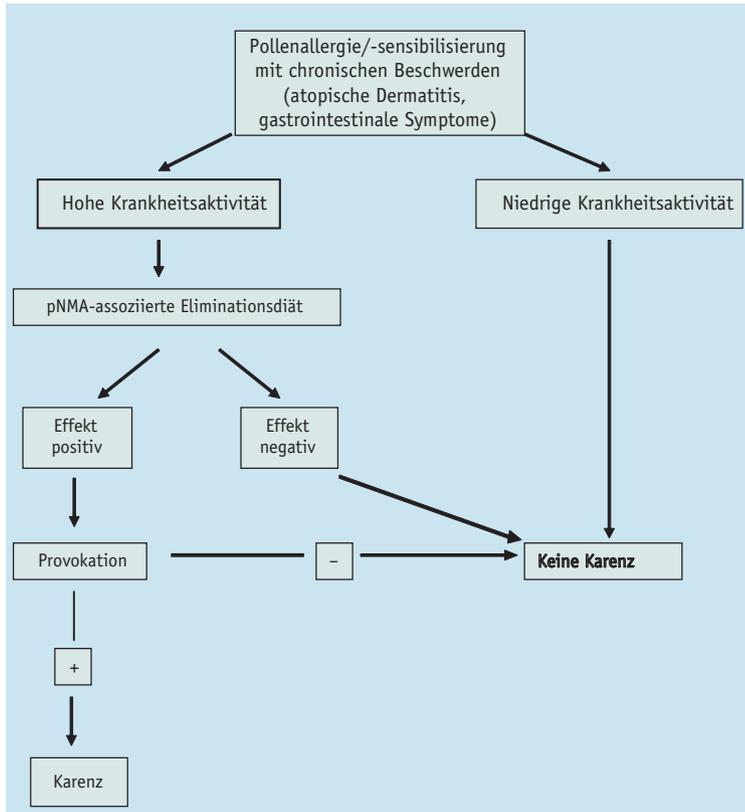


Abbildung 1. Vorgehen bei atopischer Dermatitis oder gastrointestinaler Symptomatik mit Verdacht auf pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie (pNMA)

Therapeutische Konsequenzen unter Kenntnis der Kreuzreaktionen

Aufgrund der notwendigen Unterscheidung zwischen latenter Sensibilisierung und klinischer Manifestation ist es nicht gerechtfertigt, dass Patienten mit einer Pollenallergie und der Möglichkeit einer kreuzreaktiven Nahrungsmittelallergie auf diese Nahrungsmittel pauschal verzichten müssen, da die beschriebenen Assoziationen zwar möglich, aber nicht obligat sind. Nur wenn die mögliche Kreuzre-

aktion mit klinischen Symptomen einhergeht, ist eine Allergenkarenz angezeigt. Gegebenenfalls sollte eine Überprüfung mit oraler Provokation erfolgen.

Nicht allein der Sensibilisierungsnachweis, sondern die Kombination mit klinischen Symptomen rechtfertigt die Karenz eines Nahrungsmittels.

Die symptomatische Therapie orientiert sich an den allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie [40]. Das OAS rechtfertigt die prophylaktische Gabe eines Antihistaminikums vor der Nahrungsaufnahme [40].

Spezifische Immuntherapie: Sie hat eine Bedeutung bei der birkenpollenassoziierten Nahrungsmittelallergie. Hier gibt es aus offenen Studien Hinweise, dass sich unter der Hyposensibilisierung mit Baumpollenextrakten infolge der Kreuzreaktionen bei ca. 50% der Patienten auch die assoziierte Nahrungsmittelallergie bessert [2, 11, 30, 32, 40], wobei der Effekt auch über die Zeit der Immuntherapie hinaus anhält. Eine endgültige

Bewertung der spezifischen Immuntherapie mit Pollenextrakten bei pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie kann allerdings erst nach Vorliegen prospektiver, plazebokontrollierter Studien erfolgen. Patienten mit ausgeprägter Nahrungsmittelallergie, aber ohne klinische Symptome einer Pollenallergie kann bisher keine generelle Empfehlung gegeben werden. Hier sollte der erfahrene Allergologe Krankheitswert und Leidensdruck im Verhältnis zum Risiko und Erfolg der Behandlung abwägen.

Bei beifußpollenassoziierten Nahrungsmittelallergien liegen ähnliche Untersuchungen nicht vor. Insbesondere bei den Nahrungsmittelallergien, bei denen mehrere Kreuzallergene involviert sind, wird wahrscheinlich erst durch den Einsatz rekombinanter Proteine eine positive Beeinflussung der pollenassoziierten Symptome möglich sein.

Je nach Anteil kreuzreagierender Allergene ist bei einer spezifischen Immuntherapie mit Birkenpollen eine Besserung der birkenpollenassoziierten Nahrungsmittelallergie bei ca. 50% der Patienten zu erwarten.

Zusammenfassung für die Praxis

1. Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie kann bei Jugendlichen und Erwachsenen die Berücksichtigung häufiger kreuzreagierender Inhalationsallergene, insbesondere Pollen und Naturlatex, für die Nahrungsmittelallergie-Diagnostik wegweisend sein.
2. Zunehmend polyvalente Sensibilisierungen gegen verschiedene Pollenspezies sind für ein umfangreiches Sensibilisierungsspektrum auf pflanzliche Nahrungsmittel verantwortlich.
3. Reaktionen auf kreuzreagierende Nahrungsmittelallergene sind möglich, aber nicht obligat.
4. Der Nachweis einer Sensibilisierung im Haut- bzw. In-vitro-Test reicht zur Klärung der klinischen Relevanz nicht aus. Die gezielte Anamnese hat einen höheren Stellenwert als die wahllose Testung infragekommender Nahrungsmittel.
5. Bei pflanzlichen Nahrungsmitteln ist in der Regel der Prick-zu-Prick-Test mit Frischmaterial einer Testung mit kommerziell erhältlichen Extrakten überlegen.
6. Bei unklarer Anamnese ist eine gezielte orale Provokation zur Begründung einer Karenzdiät notwendig.
7. Handzettel mit einer der zahlreichen Zusammenstellungen über kreuzreagierende Nahrungsmittel bei Pollenallergie ohne patientenspezifische Erläuterung können keine Grundlage für pauschale Diät-Empfehlungen sein.
8. Die birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie bessert sich unter der spezifischen Immuntherapie mit Birkenpollen bei einem Teil der Patienten.

Literatur

1. Aalberse RC, Akkerdaas JH, Ree R van. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56: 478–90
2. Asero R, Minisini S, Venturini E. Effects of birch pollen specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368–73
3. Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, Reese G, Ibanez MD, Esteban MM, Ownby DR, Schwartz H. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen. *Allergy* 2000; 55: 348–54
4. Ayuso R, Reese G, Leong Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-bind-

- ing cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 38–48
5. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, Lüttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, Kästner M, Vieths S. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 2002; 57: 228–35
 6. Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, Wüthrich B. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 167–73
 7. Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Vieths S. Update: Kreuzreaktivität zwischen Allergenen in Nahrungsmitteln und Birkenpollen. *Allergologie* 2003; 26: 463–73
 8. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D, Heuschmann P, Wüthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 373–8
 9. Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, Fötisch K, Altmann F, Vieths S. Carrot allergy: double-blind, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 301–7
 10. Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, Wüthrich B, Pichler C, Fritsch R, Scheiner O, Kraft D. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1161–70
 11. Baumann K, Roessler F, Müllner G, Pichler WJ, Helbling A. Einfluß der spezifischen, subcutanen Immuntherapie mit Pollenextrakten auf die assoziierte Nahrungsmittelallergie. *Allergologie* 2002; 25: 326–32
 12. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, Chang NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 416–22
 13. Björkstén F, Halmepuro L, Hannuksela M, Lahti A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980; 35: 671–7
 14. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52: 404–10
 15. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, Breitenbach M. The gene coding for the major birch pollen allergen Bet v 1 is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 1998; 8: 1935–8
 16. Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen related food as provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004; 59: 988–94
 17. Bublin M, Radauer C, Wilson IB, Kraft D, Scheiner O, Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K. Cross reactive N glycans of Api g 5, a high molecular weight glycoprotein allergen from celery, are required for immunoglobulin E binding and activation of effector cells from allergic patients. *FASEB J* 2003; 17: 1697–9
 18. Cadot P, Diaz JF, Proost P, Damme J Van, Engelborghs Y, Stevens EA, Ceuppens JL. Purification and characterization of an 18 kd allergen of birch (*Betula verrucosa*) pollen: identification as a cyclophilin. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 286–91
 19. Dreborg ST, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167–72
 20. Engel E, Richter K, Obermeyer G, Briza P, Kungl AJ, Simon B, Auer M, Ebner C, Rheinberger HJ, Breitenbach M, Ferreira F. Immunological and biological properties of Bet v 4, a novel birch pollen allergen with two EF-hand calcium-binding domains. *J Biol Chem* 1997; 272: 28630–7
 21. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 1982; 37: 437–43
 22. Etesamifar J, Wüthrich B. IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie bei 383 Patienten unter Berücksichtigung des oralen Allergie-Syndroms. *Allergologie* 1998; 21: 451–7
 23. Fötisch K, Vieths S. N- and O linked oligosaccharides of allergenic glycoproteins. *Glycoconj J* 2001; 18: 373–90
 24. Fötisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D, Scheurer S, Vieths S. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 889–96
 25. Gandolfo M, Baeza M, Barrio M De. Anaphylaxis after eating figs. *Allergy* 2001; 56: 462–3
 26. Ganglberger E, Radauer C, Grimm R, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, Scheiner O, Jensen-Jarolim E. N-terminal sequences of high molecular weight allergens from celery tuber. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 566–70
 27. Garcia Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit allergic patients. *Allergy* 1998; 53: 532–6
 28. Halmepuro L, Vuontela K, Kalimo KU, Björkstén F. Cross-reactivity of IgE antibodies with allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 74: 235–40
 29. Heiss S, Fischer S, Müller WD, Weber B, Hirschwehr R, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R. Identification of 60 kD cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 938–47
 30. Henzgen M, Rudeschko O, Schlenvoigt G, Herrmann D, Frank E. Immunoparameter der Apfelallergie unter Hyposensibilisierung mit Birkenpollen. In: Wüthrich B, Hrs. *Nahrungsmittel und Allergie 2*. München Deisenhofen: Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle, 2002: 354–66
 31. Henzgen M, Rudeschko O, Schlenvoigt G, Jäger L. Mangoallergie als Ausdruck einer Kreuzreaktion? *Allergologie* 1998; 21: 338–43
 32. Herrmann D, Henzgen M, Frank E, Rudeschko O, Jäger L. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 259–67
 33. Himly M, Jahn Schmid B, Dedic A, Kelemen P, Wopfner N, Altmann F, Ree R van, Briza P, Richter K, Ebner C, Ferreira F. Art v 1, the major allergen of mugwort pollen, is a modular glycoprotein with a defensin-like and a hydroxyproline-rich domain. *FASEB J* 2003; 17: 106–8
 34. Iacovacci P, Afferni C, Buttroni C, Pironi L, Puggioni EM, Orlandi A, Barletta B, Tinghino R, Ariano R, Pazzani RC, Felice G Di, Pini C. Comparison between the native glycosylated and the recombinant Cup a 1 allergen: role of carbohydrates in the histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1620–7
 35. Jäger L, Wüthrich B. *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. München – Jena: Urban & Fischer, 2002
 36. Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, Davin LB, Hausteiner D, Lewis NG, Vieths S. Lignan and isoflavonoid reductases are a new class of cross reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem* 2001; 268: 5310–20
 37. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Jäger L. In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien. *Allergo J* 2001; 10: 333–9
 38. Kleine-Tebbe J, Wangorsch A, Vogel L, Crowell DN, Hausteiner UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR 10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 797–804

39. Kütting B, Brehler R. Überlegungen zur klinischen Relevanz von kreuzreagierenden IgE-Antikörpern zwischen Hausstaubmilben, Mollusken und Krustaceen. *Allergologie* 2002; 25: 321–5
40. Lepp U, Ehlers I, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittel-Allergie. *Allergo J* 2002; 11: 156–62
41. Mahler V, Fischer S, Heiss S, Duchene M, Kraft D, Valenta R. cDNA cloning and characterization of a cross-reactive birch pollen allergen: identification as a pectin esterase. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 64–6
42. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 148–54
43. Mock B, Rudeschko O, Henzgen M, Schlenvoigt G, Jäger L. Feigenallergie. Kreuzreaktionen zu *Ficus benjamina* und Versuch der Allergencharakterisierung. In: Wüthrich B, Hrsg. *Nahrungsmittel und Allergie 2*. München Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2002: 239–46
44. Niggemann B, Kleine-Tebbe J, Saloga J, Sennekamp J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Jäger L. Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 1998; 7: 45–50
45. Oertmann C, Bergmann KC. Die Zunahme des pollen-assoziierten Allergie-Syndroms. *Allergologie* 1997; 20: 611–9
46. Pichler WJ, Stich O. Nahrungsmittelallergie bei Pollensensibilisierung. Teil II: Kreuzreaktionen bei Beifuß-pollen-Sensibilisierung. *Allergologie* 1993; 16: 494–501
47. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, Heras M de las, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat labile inhalant and food allergen implicated in the bird egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754–62
48. Ree R van. Specific IgE without clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1000–1
49. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen related foods trigger atopic dermatitis with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 466–72
50. Rudeschko O, Fahlbusch B, Henzgen M, Schlenvoigt G, Herrmann D, Jäger L. Optimization of apple allergen preparation for in vivo and in vitro diagnostics. *Allergy* 1995; 50: 262–8
51. Rudeschko O, Fahlbusch B, Henzgen M, Schlenvoigt G, Herrmann D, Vieths S, Jäger L. Investigation of the stability of apple allergen extracts. *Allergy* 1995; 50: 575–80
52. Seiberler S, Scheiner D, Kraft D, Lonsdale D, Valenta R. Characterization of a birch pollen allergen, Bet v III, representing a novel class of Ca²⁺ binding proteins: specific expression in mature pollen and dependence of patients' IgE binding on protein-bound Ca²⁺. *EMBO J* 1994; 13: 3481–6
53. Skamstrup Hansen K, Ballmer Weber BK, Lüttkopf D, Stahl Skov P, Wüthrich B, Bindslev Jensen C, Vieths S, Poulsen LK. Roasted hazelnuts – allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 2003; 58: 132–8
54. Skamstrup Hansen K, Vestergaard, Stahl Skov P, Sondergaard Khinchi M, Vieths S, Poulsen LK, Bindslev Jensen C. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001; 56: 109–17
55. Szepefalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D, Ebner H. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 932–42
56. Thiel C. Nahrungsmittelallergie bei Pollinotikern. *Allergologie* 1988; 11: 397–410
57. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, Sillaber S, Valent P, Bettelheim P, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, Scheiner O. Identification of profilin as a novel pollen allergen. IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991; 253: 557–60
58. Vieths S, Aulepp H, Schöning B, Tschirnich R. Untersuchungen zur Apfelallergie bei Birkenpollenallergikern. *Allergologie* 1995; 18: 89–97
59. Vieths S, Jankiewicz A, Schöning, Aulepp H. Apple allergy: the IgE binding potency of apple strains is related to the occurrence of the 18-kDa allergen. *Allergy* 1994; 49: 262–71
60. Vieths S, Schöning B, Petersen A. Characterization of the 18-kDa apple allergen by two dimensional immunoblotting and microsequencing. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 399–404
61. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 935–40
62. Wensing M, Akkerdaas JH, Leeuwen WA van, Stapel SO, Buijnzel-Koomen CAFM, Aalberse RC, Bast BJEG, Knulst AC, Ree R van. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 435–42
63. Werfel T. Skin manifestations in food allergy. *Allergy* 2001; 56: 98–101
64. Werfel T, Fuchs T, Reese I, Erdmann S, Henzgen M, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Zuberbier T. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2002; 11: 386–93 (AWMF-Leitlinienregister Nr. 061/010, www.awmf.de)
65. Wüthrich B, Dietschi R. Das „Sellerie-Karotten-Beifuß-Gewürzdyndrom“: Hauttest- und RAST-Ergebnisse. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115: 358–64
66. Wüthrich B, Stäger J, Johansson SGO. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990; 45: 566–71
67. Wüthrich B, Straumann F. Pollen cross-reactivity. Can we establish a link between the in vitro results and the clinical situation? *Allergy* 1997; 52: 1187–92
68. Wyss M, Huwylar T, Wüthrich B. „Bird-egg“ and „egg-bird-syndrome“. Kreuzsensibilisierung zwischen inhalativen und ingestiven Vogelproteinen. *Allergologie* 1996; 14: 275–8