

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Angefertigt unter der Leitung von: Prof. Ralf S. Müller

Patch Test und Allergen-spezifische Serumantikörper als Diagnostika bei der Futterunverträglichkeit des Hundes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Simone Bethlehem
aus Hofheim am Taunus

München 2011

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kienzle

Tag der Promotion: 30. Juli 2011

Für meine Eltern und meinen Michel

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	4
1.	Nahrungsmittelallergie beim Menschen.....	4
1.1.	Nomenklatur.....	4
1.2.	Epidemiologie	6
1.3.	Ätiopathogenese	8
1.3.1.	Darmschranke.....	9
1.3.2.	Orale Toleranz.....	10
1.3.3.	Immunreaktionen auf Nahrungsmittelallergene.....	13
1.3.4.	Nahrungsmittelallergene	15
1.4.	Klinik.....	16
1.4.1.	Gastrointestinale Symptome	17
1.4.2.	Dermatologische Symptome	21
1.4.3.	Respiratorische Symptome.....	23
1.4.4.	Anaphylaxis.....	24
1.4.5.	Sonstige Symptome.....	24
1.5.	Diagnostik	25
1.5.1.	Skin Prick Test	26
1.5.2.	Nahrungsmittelspezifische Immunglobuline E	28
1.5.3.	Orale Provokationstests.....	29
1.5.4.	Eliminationsdiät mit anschließender Provokation.....	32
1.5.5.	Wissenschaftlich nicht anerkannte diagnostische Tests.....	32
1.6.	Therapie.....	34
1.6.1.	Vermeidung, Eliminationsdiät	34
1.6.2.	Allergenspezifische Therapien	35
1.6.3.	Nicht-allergenspezifische Therapien.....	41
2.	Futterunverträglichkeit beim Hund	43
2.1.	Nomenklatur.....	43
2.2.	Epidemiologie	44
2.3.	Ätiopathogenese	46
2.3.1.	Darmschranke.....	47
2.3.2.	Orale Toleranz.....	51

2.3.3.	Immunreaktionen auf Futtermittelantigene	53
2.3.4.	Futtermittelallergene	56
2.4.	Klinik.....	58
2.4.1.	Gastrointestinale Symptome	59
2.4.2.	Dermatologische Symptome	62
2.4.3.	Sonstige Symptome.....	64
2.5.	Diagnostik	64
2.5.1.	Eliminationsdiät, Provokation.....	65
2.5.2.	Intradermaltest.....	80
2.5.3.	Futterspezifische Immunglobuline E	80
2.5.4.	Futterspezifische Immunglobuline G	82
2.6.	Therapie.....	83
3.	Patch Test.....	85
3.1.	Mensch	86
3.2.	Hund	90
III.	MATERIAL UND METHODEN	93
1.	Material	93
1.1.	Hunde	93
1.2.	Patch Test	93
1.2.1.	Testkammern	93
1.2.2.	Allergene	93
1.2.3.	Verbandsmaterial	94
2.	Methode.....	94
2.1.	Einschlusskriterien	95
2.2.	Ausschlusskriterien	95
2.3.	Patch Test Design.....	96
2.4.	Eliminationsdiät, Provokation.....	99
2.5.	Laboruntersuchungen	100
2.6.	Statistik.....	103
IV.	ERGEBNISSE	104
1.	Anamnestische Patientendaten	104
1.1.	Anzahl der untersuchten Hunde	104
1.2.	Geschlechtsverteilung	104

1.3.	Altersverteilung	105
1.4.	Rasseverteilung	106
1.5.	Futter	107
1.6.	Symptome.....	107
2.	Untersuchungsdaten	108
2.1.	Patch Test	108
2.1.1.	Allgemein	108
2.1.1.1.	Versuchsgruppe	109
2.1.1.2.	Kontrollgruppe	110
2.1.2.	Läsionen	110
2.1.2.1.	Versuchsgruppe	111
2.1.2.2.	Kontrollgruppe	111
2.1.3.	Ablesezeitpunkt	111
2.1.3.1.	Versuchsgruppe	113
2.1.3.2.	Kontrollgruppe	113
2.1.4.	Einzelallergene	113
2.1.4.1.	Fleisch und Fisch.....	114
2.1.4.1.1.	Rind	114
2.1.4.1.2.	Huhn	115
2.1.4.1.3.	Schwein	117
2.1.4.1.4.	Lamm	118
2.1.4.1.5.	Fisch	120
2.1.4.1.6.	Pute.....	121
2.1.4.2.	Kohlenhydrate	123
2.1.4.2.1.	Mais	123
2.1.4.2.2.	Weizen.....	124
2.1.4.2.3.	Kartoffel	124
2.2.	Eliminationsdiät	124
2.2.1.	Art der Eliminationsdiät	125
2.2.2.	Dauer der Eliminationsdiät.....	126
2.2.3.	Ansprechen auf die Eliminationsdiät	126
2.3.	Sequentielle Provokation (Versuchsgruppe), Futteranalyse (Kontrollgruppe)	127
2.3.1.	Allgemein	127

2.3.1.1.	Versuchsgruppe	127
2.3.1.2.	Kontrollgruppe	128
2.3.2.	Einzelallergene	128
2.3.2.1.	Fleisch und Fisch.....	128
2.3.2.1.1.	Rind	128
2.3.2.1.2.	Huhn	128
2.3.2.1.3.	Schwein	129
2.3.2.1.4.	Lamm	129
2.3.2.1.5.	Fisch	129
2.3.2.1.6.	Pute.....	129
2.3.2.2.	Kohlenhydrate	130
2.3.2.2.1.	Mais	130
2.3.2.2.2.	Weizen.....	130
2.3.2.2.3.	Kartoffel	130
2.4.	Futterspezifische Immunglobuline E	131
2.5.	Futterspezifische Immunglobuline G	131
3.	Auswertung	132
3.1.	Vergleich der Provokation mit dem Patch Test	132
3.1.1.	Allgemein	132
3.1.2.	Ablesezeitpunkt.....	134
3.1.2.1.	24 Stunden.....	134
3.1.2.2.	48 Stunden.....	135
3.1.2.3.	72 Stunden.....	135
3.1.3.	Einzelallergene	136
3.1.3.1.	Fleisch und Fisch.....	136
3.1.3.1.1.	Rind	137
3.1.3.1.2.	Huhn	138
3.1.3.1.3.	Schwein	138
3.1.3.1.4.	Lamm	139
3.1.3.1.5.	Fisch	140
3.1.3.1.6.	Pute.....	141
3.1.3.2.	Kohlenhydrate	142
3.1.3.2.1.	Mais.....	142
3.1.3.2.2.	Weizen.....	143

3.1.3.2.3.	Kartoffel	143
3.2.	Vergleich der Provokation mit den futterspezifischen Antikörpern	144
3.2.1.	Provokation und futterspezifische Immunglobuline E.....	144
3.2.2.	Provokation und futterspezifische Immunglobuline G	145
3.3.	Vergleich der Provokation mit den Kombinationen der Einzeltests	145
3.3.1.	Provokation, futterspezifische Immunglobuline E und G.....	146
3.3.1.1.	UND-Kombination.....	146
3.3.1.2.	ODER-Kombination.....	146
3.3.2.	Provokation, Patch Test, futterspezifische Immunglobuline E.....	146
3.3.2.1.	UND-Kombination.....	147
3.3.2.2.	ODER-Kombination.....	147
3.3.3.	Provokation, Patch Test, futterspezifische Immunglobuline G.....	147
3.3.3.1.	UND-Kombination.....	147
3.3.3.2.	ODER-Kombination.....	148
3.3.4.	Provokation, Patch Test, futterspezifische Immunglobuline E und G	148
3.3.4.1.	UND-Kombinationen	148
3.3.4.1.1.	Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E <u>UND</u> G	148
3.3.4.1.2.	Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E <u>ODER</u> G.....	149
3.3.4.2.	ODER-Kombination.....	149
V.	DISKUSSION	150
1.	Anamnestische Patientendaten	150
1.1.	Geschlechtsverteilung	150
1.2.	Rasseverteilung	150
1.3.	Symptome: Beginn, Art, Lokalisation.....	150
2.	Untersuchungsdaten	151
2.1.	Eliminationsdiät	151
2.2.	Provokation	154
2.3.	Patch Test bei atopischen Hunden im Vergleich zu gesunden Hunden...	154
2.4.	Futterspezifische Immunglobuline E	156
2.5.	Futterspezifische Immunglobuline G	159
3.	Einsatz des Patch Tests zur Diagnosefindung der Futterunverträglichkeit beim Hund.....	161
3.1.	Patch Test als alleiniges Diagnostikum.....	162

3.1.1.	Allgemein	162
3.1.2.	Einzelallergene	164
3.2.	Patch Test in Kombination mit Messung der futterspezifischen Immunglobuline E.....	165
3.3.	Patch Test in Kombination mit Messung der futterspezifischen Immunglobuline G	166
3.4.	Patch Test in Kombination mit Messung der futterspezifischen Immunglobuline E und G.....	167
4.	Schlussfolgerung.....	167
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	169
VII.	SUMMARY.....	171
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	173
IX.	ANHANG	194
	Anhang 1: Testprotokoll Patch Test.....	194
	Anhang 2: Fragebogen Besitzer.....	195
	Anhang 3: Juckreizskala	196
	Anhang 4: Vorherige Futtermittel der Hunde	197
	Versuchsgruppe.....	197
	Kontrollgruppe	200
	Anhang 5: Reaktionen der Hunde der Versuchsgruppe im Patch Test.....	201
	Reaktionen auf Rind, Huhn und Schwein	202
	Reaktionen auf Lamm, Fisch und Pute	203
	Reaktionen auf Mais, Weizen, Kartoffel und Vaseline.....	204
	Anhang 6: Eliminationsdiät	205
	Anhang 7: Provokation (Versuchsgruppe) und Futteranalyse (Kontrollgruppe).....	207
	Anhang 8: Futterspezifische Immunglobuline E.....	208
	Verteilung der Reaktionsklassen in der Versuchsgruppe.....	208
	Verteilung der Reaktionsklassen in der Kontrollgruppe	209
	Anhang 9: Futterspezifischen Immunglobuline G	210
	Verteilung der Reaktionsklassen in der Versuchsgruppe.....	210

Verteilung der Reaktionsklassen in der Kontrollgruppe	211
X. DANKSAGUNG	212

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACVD	American College of Veterinary Dermatology/ Amerikanisches College für Veterinärdermatologie
AD	Atopische Dermatitis
AG	Antigen
AK	Antikörper
APT	Atopy Patch Test
AS	Aminosäuren
AU	Arbitrary Unit
B-Zellen	B-Lymphozyten
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
cm	Zentimeter
DBPCFC	Double-blind, placebo-controlled food challenge/ Doppelblinder, plazebo-kontrollierter oraler Provokationstest
Dr.	Doktor
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ Europäische Akademie für Allergologie und Immunologie
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay/ Enzymgekoppelten Immunadsorptionstests
etc.	et cetera
FC	Food Challenge
FoxP3	Forkhead Box P3/ Forkhead-Box-Protein P3
g	Gramm
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue/ Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe
GIT	Gastrointestinaltrakt
GSE	Glutensensitive Enteropathie
h	Stunde
i. d. R.	in der Regel

IBD	Inflammatory Bowel Disease/ Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
IDT	Intradermaltest
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
kU/l	kiloUnits/l/ Kilo-Einheiten/Liter
max.	maximal
mg/ml	Milligramm/Milliliter
MHC	Major Histocompatibility Complex/ Haupthistokompatibilitätskomplex
min.	Minuten
mm	Millimeter
M-Zellen	Microfold Cells
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
n. d.	nicht durchgeführt
NPV	Negative Predictive Value/ Negativer Vorhersagewert
OAS	Orales Allergiesyndrom
OFC	Open Food Challenge/ nicht-verblindeter oraler Provokationstest
OIT	Orale Immuntherapie
PLEP	Protein-Losing Enteropathy/ Enterale Eiweißverlustsyndrom
PLNP	Protein-Losing Nephropathy/ Proteinverlust Nephropathie
PMN	Polymorphnukleäre neutrophile Granulozyten
PPV	Positive Predictive Value/ Positiver Vorhersagewert
Prof.	Professor
PT	Patch Test

s. o.	siehe oben
SCWT	Soft Coated Wheaten Terrier
SIT	Subkutane Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SPT	Skin Prick Test
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming Growth Factor/ Wachstumsfaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
T-Zellen	T-Lymphozyten
T _H 1-Lymphozyten	T-Helferzellen vom Typ I
T _H 2-Lymphozyten	T-Helferzellen vom Typ II
u. a.	unter anderem
UK	United Kingdom
Univ.	Universitäts
USA	United States of America
v. a.	vor allem
WAO	World Allergy Organization
z. B.	zum Beispiel
zw.	zwischen

I. EINLEITUNG

Die Sammelbezeichnung "Futterunverträglichkeit" wird für unerwünschte und unvorhersehbare Effekte verwendet, die durch aufgenommene Futtermittelallergene verursacht werden. Diese Reaktionen können in zwei Gruppen unterteilt werden: Futtermittelallergie und Futtermittelintoleranz. Während die Futtermittelallergie auf einem immunologischen Mechanismus basiert, ist bei der Futtermittelintoleranz das Immunsystem nicht beteiligt. Die Pathogenese ist in den meisten Fällen jedoch unbekannt, so dass der Begriff „Futterunverträglichkeit“ in der Regel (i. d. R.) die korrektere Bezeichnung ist.

Die genaue Inzidenz der Futterunverträglichkeit beim Hund ist nicht bekannt. Die Angaben in der Literatur variieren (VERLINDEN et al., 2006) und schwanken zwischen (zw.) 14,0 % (DENIS & PARADIS, 1994) und 33,0 % (VROOM, 1995). Die meisten Autoren stimmen jedoch überein, dass die Diagnose der Futtermittelallergie in der allgemeinen Praxis selten gestellt wird (VERLINDEN et al., 2006). Eine Prädilektion bezüglich Alter, Geschlecht (KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008) oder Rasse (VERLINDEN et al., 2006) ist nicht feststellbar. Betroffene Organsysteme beim Hund können die Haut, der Gastrointestinaltrakt (GIT) oder beides sein. Das am häufigsten vorkommende dermatologische Symptom im Zusammenhang mit einer Futterunverträglichkeit ist ein nicht-saisonaler Juckreiz, der generalisiert oder auf bestimmte Körperregionen begrenzt sein kann (Gesicht, Ohren, Pfoten, Achseln, Inguinal- oder Perinealregion) (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS & PARADIS, 1994). Bei manchen Tieren ist eine Otitis externa (HARVEY, 1993; ROSSER, 1993) oder eine rezidivierende Pyodermie (mit oder ohne Juckreiz) die einzige klinische Präsentation (VERLINDEN et al., 2006).

Grundsätzlich sind die Symptome nicht von denen der Atopischen Dermatitis (AD) aufgrund einer Umweltallergie zu unterscheiden (AUGUST, 1985; CARLOTTI et al., 1990; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DEBOER & HILLIER, 2001; VERLINDEN et al., 2006). Daher ist in der veterinärmedizinischen Dermatologie die Aufdeckung möglicher Futterunverträglichkeiten ein wichtiger Bestandteil im Rahmen einer sorgfältigen

diagnostischen Allergieaufarbeitung.

In der Vergangenheit wurde versucht, serologische Tests für die Diagnosefindung zu entwickeln, doch keiner dieser Tests konnte sicher eine Futterunverträglichkeit vorhersagen (JEFFERS et al., 1991; MUELLER & TSOHALIS, 1998). Bis heute ist die einzige zuverlässige Methode ein Fütterungsversuch. Dieser besteht aus einer Eliminationsdiät, die über einen bestimmten Zeitraum gefüttert wird und einer anschließenden Provokation mit dem vorherigen Futter des Hundes, falls sich die klinische Symptomatik während der Eliminationsdiät verbessert. Die optimale Eliminationsdiät ist eine selbstgekochte Kombination, bestehend aus einer Protein- und einer Kohlenhydratquelle, die dem Hund zuvor noch nie gefüttert wurde (KENNIS, 2006). Bezüglich der Dauer der Eliminationsdiät wurden früher drei Wochen (WALTON, 1967; WHITE, 1986; ACKERMANN, 1988; MULLER et al., 1989; JEFFERS et al., 1991) empfohlen, in neueren Publikationen hat sich diese Zeitdauer auf mittlerweile sogar acht bis zehn Wochen verlängert (ROSSER, 1993; SCOTT et al., 2000). Kommt es während der Eliminationsdiät zu einer signifikanten Besserung der Symptome, wird im Anschluss eine Provokation mit dem vorherigen Futter des Hundes durchgeführt. Sollte das Futter der Auslöser der Symptome gewesen sein, tritt innerhalb weniger Stunden bis drei Tagen ein Rückfall ein (WALTON, 1967; JEFFERS et al., 1991; ROSSER, 1993; FADOK, 1994). In Einzelfällen kann dies auch bis zu 14 Tage dauern (WHITE, 1986). Die Diagnose der Futterunverträglichkeit gilt als sicher, wenn die Wiedereinführung der Eliminationsdiät eine erneute klinische Verbesserung bewirkt. Bei Hunden mit rezidivierenden Pyodermien, einer gleichzeitigen Umweltallergie oder schnell und häufig wechselnden klinischen Symptomen ist es schwieriger, das Ansprechen klinischer Zeichen auf den Fütterungsversuch zu beurteilen (MUELLER & TSOHALIS, 1998). Zudem ist ein großes Problem für das Erlangen einer sicheren Diagnose die oft unzureichende Kooperation des Besitzers. Gründe dafür können die hohen Kosten, lange Zubereitungszeit der Eliminationsdiät oder eine Abneigung gegen die ausgewählten Diätkomponenten sein. Manchen Besitzern scheint es zudem unmöglich, dem Hund andere Futtermittel vorzuenthalten (KENNIS, 2006). Des Weiteren können Probleme wie mangelhafte Schmackhaftigkeit der Eliminationsdiät, Durchfall oder Obstipation auftreten (MUELLER & TSOHALIS, 1998). Ein alternativer Test für die diagnostische Aufarbeitung einer

Futterunverträglichkeit beim Hund wäre daher von großem Nutzen und eine Erleichterung für Tierarzt, Besitzer und Patient.

In der Humanmedizin beschäftigen sich immer mehr Studien mit der Eignung des Patch Tests (PT) für die Diagnostik der Nahrungsmittelallergie (LIPOZENCIC & WOLF, 2010; SICHERER & SAMPSON, 2010). Besonders interessant scheint sein Einsatz bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel zu sein, die zeitlich verzögert nach dem Verzehr des Nahrungsmittels auftreten, wie zum Beispiel (z. B.) bei der AD (MEHL et al., 2006). Auch der Ansatz, die Resultate des PT mit einem anderen Einzeltest wie dem Skin Prick Test (SPT) und/oder der Messung der nahrungsmittelspezifischen Immunglobuline E (IgE) zu kombinieren, scheint vielversprechend zu sein (ROEHR et al., 2001).

Das Ziel dieser Studie war die Evaluierung des PT als diagnostisches Werkzeug bei der Aufarbeitung der Futterunverträglichkeit des Hundes. Es wurde untersucht, ob der PT alleine oder in Kombination mit der Messung futterspezifischer IgE und Immunglobuline G (IgG) einen Fütterungsversuch ersetzen kann.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Nahrungsmittelallergie beim Menschen

Unter den Begriff der Nahrungsmittelallergie beim Menschen fallen alle unerwünschten immunologischen Reaktionen auf Nahrungsmittelantigene. Die klinische Symptomatik betrifft hauptsächlich die Haut, den GIT sowie den Respirationstrakt. Die Diagnostik umfasst eine genaue Anamnese, Laboruntersuchungen und in vielen Fällen einen oralen Provokationstest (SICHERER & SAMPSON, 2010).

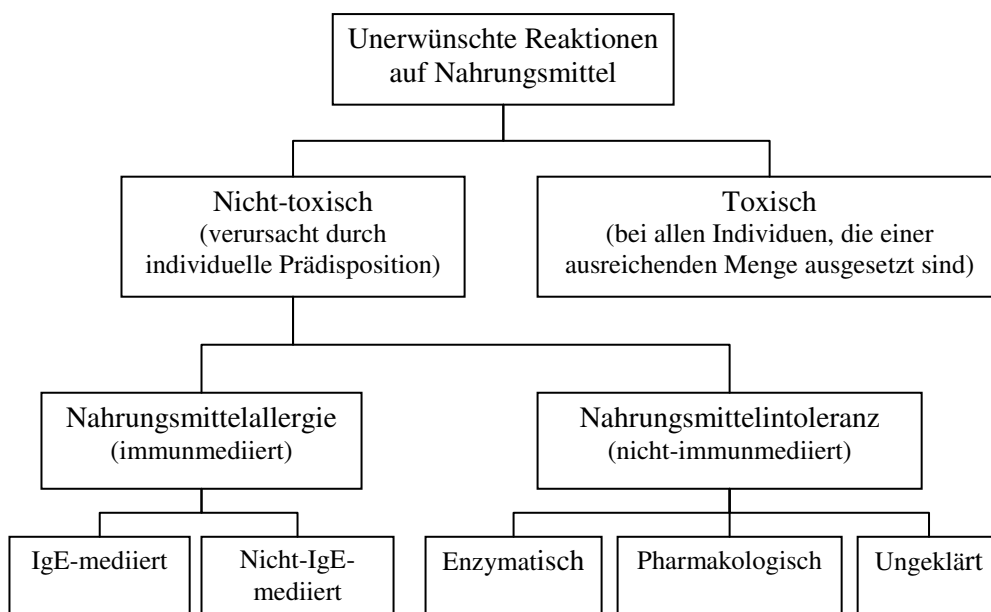
1.1. Nomenklatur

In der Medizin ist ähnlich wie in technischen Bereichen eine einheitliche Definition von Termini notwendig, um deren richtigen Gebrauch und somit ein Gespräch zw. Fachleuten zu ermöglichen. Dies gilt auch für das Gebiet der Allergologie und Immunologie. Vor zehn Jahren wurde daher von der Europäischen Akademie für Allergologie und Immunologie (EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology) ein Positionspapier veröffentlicht, das eine Klassifikation der unerwünschten Reaktionen auf Nahrungsmittel beinhaltet (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995):

- 1) Toxische unerwünschte Reaktionen (diese treten bei jedem Individuum auf, vorausgesetzt die aufgenommene Menge ist groß genug)
- 2) Nicht-toxische unerwünschte Reaktionen (diese sind abhängig von der individuellen Anfälligkeit für ein bestimmtes Nahrungsmittel)
 - a. Immunmediert (Nahrungsmittelallergie)
 - i. IgE-mediert
 - ii. Nicht-IgE-mediert
 - b. Nicht-immunmediert (Nahrungsmittelunverträglichkeit)
 - i. Enzymatisch (z. B. Lactase-Mangel)
 - ii. Pharmakologisch (abnormale Reaktion auf Substanzen wie z. B. vasoaktive Amine, die normalerweise in manchen Nahrungsmitteln enthalten sind)

iii. Undefiniert (z. B. Nahrungsmittelzusatzstoffe-unverträglichkeit)

Im zweiten Positionspapier der EAACI aus dem Jahre 2001 wird empfohlen die „Nicht-immunmedierten unerwünschten Reaktionen“ auf Nahrungsmittel als „Nicht-allergische Nahrungsmittelüberempfindlichkeit“ zu bezeichnen (JOHANSSON et al., 2001). Als „Anaphylaxis“ wird eine schwere, lebensbedrohliche, generalisierte oder systemische Überempfindlichkeitsreaktion bezeichnet (JOHANSSON et al., 2001). Da zw. den United States of America (USA) (Abbildung [Abb.] 1a) und Europa (Abb. 1b) bezüglich der Nomenklatur und Klassifikation von unerwünschten Reaktionen auf Nahrungsmittel noch Unterschiede existieren, gibt es eine Adaption des Positionspapiers der EAACI von 2001 von einem Spezialkomitee der World Allergy Organization (WAO), um dem Ziel einer einheitlichen Nomenklatur für Allergie näherzukommen (JOHANSSON et al., 2004). Dieses Dokument legt fest, dass der Terminus „Nahrungsmittelallergie“ zutreffend ist, wenn immunologische Mechanismen zu Grunde liegen. Der Begriff „IgE-medierte Nahrungsmittelallergie“ soll verwendet werden, wenn IgE die Reaktion verursacht. Alle anderen Reaktionen sollen als „Nicht-allergische Nahrungsmittelüberempfindlichkeiten“ bezeichnet werden (JOHANSSON et al., 2004).



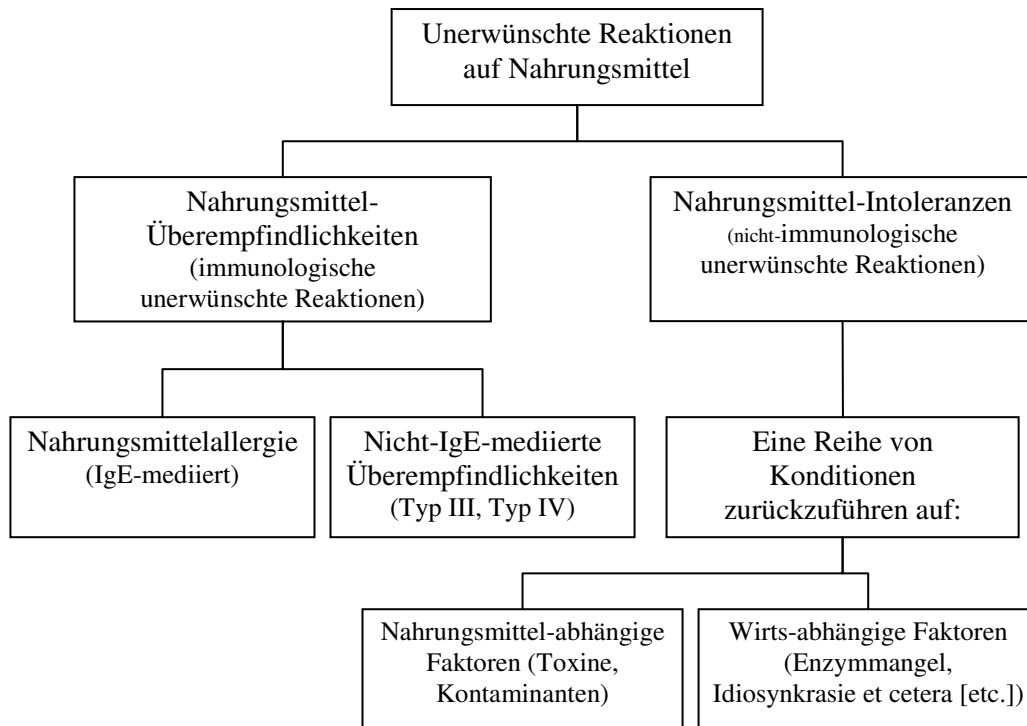


Abb. 1: Am häufigsten verwendete Klassifikation und Terminologie der Nahrungsmittelallergie in (a) Europa und (b) USA nach Asero 2007 (ASERO et al., 2007)

1.2. Epidemiologie

In einem vor kurzem erschienenen Übersichtsartikel bezüglich der Nahrungsmittelallergie, wird die Prävalenz in westlichen Ländern bei Kleinkindern mit circa (ca.) 5,0 % angegeben, bei Erwachsenen mit ca. 3,0 – 4,0 % (SICHERER & SAMPSON, 2010). Dabei ist es schwierig genaue Prävalenzzahlen festzulegen, da Studien fehlen, die zuverlässige diagnostische Methoden wie einen oralen Provokationstest, bei nicht selektierten Populationen anwenden (SICHERER & SAMPSON, 2010). Eine Metaanalyse von 51 Studien mit dem Fokus auf selbstberichtete allergische Symptome nach dem Verzehr von Milch, Eiern, Fisch und Meeresfrüchten, gibt eine Prävalenz zw. 3,0 und 35,0 % an. Lediglich sechs der 51 Studien beinhalteten einen oralen Provokationstest mit daraus resultierenden Prävalenzzahlen zw. 1,0 und 10,8 % (RONA et al., 2007). Eine weitere Metaanalyse von 36 populationsbasierenden Studien mit dem Fokus auf Allergien gegen Früchte und Gemüse (ausgenommen Erdnüsse), schätzt die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie auf Früchte und Nüsse auf 0,1 – 4,3 %, auf Gemüse zw. 0,1 und 1,4 % und weniger als 1,0 % auf Weizen, Soja und Sesam

(ZUIDMEER et al., 2008).

Generell wird die Ansicht vertreten, dass die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie vor allem (v. a.) in den Industrieländern in den letzten 10 – 15 Jahren zugenommen hat (SICHERER & SAMPSON, 2009). Das bestätigen Studien aus dem United Kingdom (UK), die zeigen, dass die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern um mehr als das zweifache angestiegen ist und momentan bei über 1,0 % liegt (GRUNDY et al., 2002; HOURIHANE et al., 2007). Einem Bericht aus dem Jahre 2008 von mehreren Zentren für Krankheitsbekämpfung und Prävention in den USA zufolge, ist die Nahrungsmittelallergie bei Kindern in den Jahren 1997 – 2007 um 18,0 % angestiegen und beläuft sich aktuell auf 3,9 % (BRANUM & LUKACS, 2009). Studien, die sich mit den Gründen der ansteigenden Prävalenz und Persistenz der Nahrungsmittelallergie, v. a. gegen Erdnüsse, beschäftigen, berücksichtigen dabei die Hygienehypothese, Veränderungen in der Zusammenstellung der Ernährung inklusive Antioxidantien, Fetten, Nährstoffen wie Vitamin D, den Nutzen von Antazida, die Lebensmittelverarbeitung und unterschiedliche Expositionen mit Nahrungsmittelallergenen (sowohl den Zeitpunkt als auch die Art der Exposition betreffend) und deren Einfluss auf die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie (SICHERER & SAMPSON, 2010). Der Zeitpunkt der Exposition mit dem Nahrungsmittelallergen scheint im Falle der Erdnuss eine Rolle bei dem Risiko einer Allergieentwicklung zu spielen. Es steht im Raum, dass der Verzehr von Erdnüssen in der frühen Kindheit vor einer späteren Erdnussallergie schützen könnte. Dies lässt eine Studie vermuten, die den monatlichen durchschnittlichen Verzehr von Erdnüssen bei jüdischen Kindern im Alter von 8 – 14 Monaten in England und Israel miteinander verglich. Während die Kinder in England durchschnittlich monatlich 0,0 Gramm (g) verzehrten, nahmen die israelischen Kinder durchschnittlich 7,1 g Erdnüsse zu sich. Die Prävalenz für Erdnussallergie lag in der israelischen Kohorte bei 0,17 %, während sie in der englischen Kohorte zehn Mal höher war (1,85 %) (DU TOIT et al., 2008). Es werden allerdings randomisierte, kontrollierte Studien benötigt, um die Hypothese zu stützen, dass ein früher Verzehr von Erdnüssen vor einer Erdnussallergie schützt (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Die Nahrungsmittelallergie wird von vielen Faktoren bestimmt, z. B. den lokalen Essgewohnheiten und dem Alter (SICHERER & SAMPSON, 2010). Wenn es sich um eine IgE-medierte Nahrungsmittelallergie handelt, so ist deren Prognose

abhängig vom Alter, in dem die Diagnose gestellt wurde, den klinischen Symptomen, der Konzentration der nahrungsmittelspezifischen IgE und v. a. dem auslösenden Allergen. Nahrungsmittelallergien, die oft im Alter zurückgehen, sind Allergien gegen Milch, Soja, Eier und Weizen (EIGENMANN et al., 2008). Bisherige Studien geben an, dass dies bei Kindern bis spätestens zum dritten Lebensjahr erfolgt, doch neueste Studien zeigen, dass bis zum vierten Lebensjahr nur 11,0 % der Ei- und 19,0 % der Milchallergien nachlassen. Allerdings gehen bis zum 16. Lebensjahr bei 80,0 % der Betroffenen diese beiden Allergien zurück (SAVAGE et al., 2007; SKRIPAK et al., 2007).

Eine Allergie gegen Erdnüsse wird normalerweise als dauerhafte Allergie angesehen, kann jedoch bei 20,0 % der Kinder im Schulalter zurückgehen. Ein erneutes Auftreten ist möglich, insbesondere bei Patienten, die den oralen Provokationstest toleriert haben, aber anschließend nicht weiter Erdnüsse zu sich genommen haben (SICHERER & SAMPSON, 2010).

1.3. Ätiopathogenese

Der GIT stellt die größte Oberfläche und das größte immunologische Organ im menschlichen Körper dar und besteht aus einer einzelligen Schicht von säulenförmigen intestinalen Epithelzellen, die die innenliegende sterile Umgebung von der äußeren Welt trennt (CHEHADE & MAYER, 2005). Jeden Tag ist der GIT mehr Antigenen (AG) ausgesetzt als irgendein anderer Teil des Körpers und muss zw. invasiven Organismen und harmlosen AG wie Nahrungsmittelproteinen oder symbiotischer Darmflora klar unterscheiden. Eine aktive starke Immunabwehr ist notwendig, um die Schleimhautoberfläche des Darms gegen Pathogene zu schützen, doch wäre es verheerend wenn diese sich auch gegen nicht-pathogene Stoffe richten würde. Das Resultat wären dann Überempfindlichkeiten gegen AG aus der Nahrung oder gegen symbiotische Darmbakterien, was zu einer entzündlichen Funktionsstörung wie z. B. der Zöliakie führen könnte (MOWAT, 2003). Deswegen ist die normale Reaktion auf ein harmloses AG im Darm die Induktion einer lokalen und systemischen immunologischen Toleranz, bekannt als orale Toleranz (STROBEL & MOWAT, 1998; MOWAT, 2003).

Für die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie gibt es mehrere Theorien. Sie könnte Folge einer Lücke in der oralen Toleranz gegenüber verzehrten

Nahrungsmitteln oder das Resultat einer Sensibilisierung gegen Allergene sein, deren Exposition nicht über den GIT, sondern über den Respirationstrakt erfolgt (CHEHADE & MAYER, 2005; SICHERER & SAMPSON, 2006). Des Weiteren spielt die Darmbarriere eine entscheidende Rolle. Eine Außerkraftsetzung dieser wichtigen komplexen Struktur könnte ebenso eine Nahrungsmittelallergie begünstigen (CHEHADE & MAYER, 2005; SICHERER & SAMPSON, 2006).

1.3.1. Darmschranke

Die Darmschranke ist eine komplexe physiologische Barriere, die aus einer einzelnen Lage von Epithelialzellen besteht, die durch enge Zellverbindungen miteinander verknüpft sind. Um die Funktion eines Schutzwalls bewerkstelligen zu können, setzt sie sich aus immunologischen und nicht-immunologischen Bestandteilen zusammen.

Zu den nicht-immunologischen Komponenten zählt die dicke Mukusschicht, die über dem einschichtigen Epithel liegt und Partikel, Bakterien und Viren abfängt. Sogenannte Trefoil-Faktoren werden von schleimproduzierenden Zellen des Magens und des Darms produziert und fördern die Stärkung und Wiederherstellung dieser Schleimhautbarriere. Zusätzlich helfen Enzyme der epithelialen Bürstensaummembran, Gallensalze und extreme pH-Werte, Pathogene zu zerstören und die Immunogenität von AG zu reduzieren (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Immunologische Komponenten der Darmschranke sind Zellen und Faktoren des angeborenen (Polymorphnukleäre neutrophile Granulozyten [PMN], Makrophagen, natürliche Killerzellen, Epithelialzellen, Toll-like-Rezeptoren) und des erworbenen Immunsystems (intraepitheliale Lymphozyten, Lymphozyten in der Lamina propria, Peyer-Platten, sekretorisches Immunglobulin A [IgA], Zytokine) (SICHERER & SAMPSON, 2010). Bei den Peyer-Platten handelt es sich um lymphoide Aggregate von B-Zell-Follikeln, umgeben von CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten (T-Zellen) sowie anderen Zellen aus der gleichen Abstammungslinie (z. B. Makrophagen) (JYONOUCHI, 2008). Die B-Lymphozyten (B-Zellen) sind für die Produktion von IgA zuständig. Bei einem passenden Signal wandern die B-Zellen zu den Mesenteriallymphknoten. Dort reifen sie zu Plasmazellen, die in die Lamina propria wandern, wo sie sich weiter differenzieren und IgA-Dimere sezernieren (CHEHADE & MAYER, 2005).

Immunglobulin A bindet Bakterien und Viren und verhindert somit deren Anhaftung an das Darmepithel (MAYER, 2003).

Eine Veränderung in der Permeabilität der intestinalen Schleimhautbarriere führt zu einer ansteigenden Exposition mit intakten Proteinen und könnte eine Sensibilisierung gegen ein Nahrungsmittelprotein fördern, sowie die Schwere der Reaktionen auf Nahrungsmittel steigern (GROSCWITZ & HOGAN, 2009). Beim Neugeborenen ist diese Barriere noch unreif und durchlässiger als beim Erwachsenen (JYONOUCHI, 2008). Doch auch im ausgereiften Darm können ca. 2,0 % der aufgenommenen Nahrungsmittelantigene in der „immunologisch“ intakten Form aufgenommen und anschließend in den Körper transportiert werden (HUSBY et al., 1985). In einer Serie von Experimenten, die Walzer und Mitarbeiter vor 75 Jahren durchführten, wurden gesunde Freiwillige sensibilisiert, indem ihnen Serum von Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie oral verabreicht wurde. Damit wurde demonstriert, dass immunologisch intakte AG die gesunde Schleimhautbarriere im Darm passieren können, um sich dann im Körper zu verteilen und lokale Mastzellen zu aktivieren (SICHERER & SAMPSON, 2010). Zusätzlich gibt es jedoch beim Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen signifikante Unterschiede in der Magensäure, der Aktivität der Verdauungsenzyme, der intestinalen Motilität und der Menge des schützenden Mukus (JYONOUCHI, 2008). Bis zum vierten Lebensjahr ist das System der sekretorischen IgA noch nicht vollständig entwickelt (CHEHADE & MAYER, 2005). Diese Unreife könnte eine Rolle spielen bei der ansteigenden Prävalenz von gastrointestinalen Infektionen und Nahrungsmittelallergien in den ersten Lebensjahren (SICHERER & SAMPSON, 2010).

1.3.2. Orale Toleranz

Der Begriff der oralen Toleranz wurde 1946 von Chase definiert (CHASE, 1946). Es handelt sich dabei um den Zustand einer aktiven Hemmung des Immunsystems auf ein AG, nach vorheriger Exposition mit diesem AG über den oralen Weg (CHEHADE & MAYER, 2005). Antigenpräsentierende Zellen, inklusive der intestinalen Epithelzellen, dendritischen Zellen und regulatorischen T-Zellen, sind essentiell für die Entwicklung einer oralen Toleranz (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Mit der Nahrung aufgenommene Proteine und deren konformative Epitope

werden durch Magensäure und luminale Verdauungsenzyme abgebaut und zerstört. Dabei gehen oft immunogene Oberflächenstrukturen verloren. Proteine, die nicht verdaut und verarbeitet werden, nehmen Kontakt mit dem Epithel und somit dem Immunsystem der Schleimhaut auf. Es gibt drei mögliche Wege, wie AG im Darm aufgenommen werden können (BURKS et al., 2008) und zwar mit Hilfe von:

1) Dendritischen Zellen

Dendritische Zellen findet man in der Lamina propria, den Peyer-Platten und den Mesenteriallymphknoten (CHEHADE & MAYER, 2005). Sie können ihre Fortsätze direkt durch das Epithel ins Darmlumen strecken und so das AG abtasten und aufnehmen (CHEHADE & MAYER, 2005; BURKS et al., 2008). Dabei zerstören die Fortsätze nicht die Verbindungen zw. den Epithelialzellen (CHEHADE & MAYER, 2005).

2) Microfold Cells (M-Zellen)

M-Zellen befinden sich oberhalb der Peyer-Platten und können korpuskuläre AG aufnehmen, die sie dann den dendritischen Zellen in der subepithelialen Kuppel-Region der Peyer-Platten zuführen (CHEHADE & MAYER, 2005; BURKS et al., 2008).

3) Intestinalen Epithelzellen

Lösliche AG können die Epithelzellen parazellulär oder transzellulär durchqueren (BURKS et al., 2008). Durch Endozytose aufgenommen, wird das AG in kleinen Vesikeln und größeren Phagosomen transportiert und bei Verschmelzung von Phagosom und Lysosom zum Phagolysosom verdaut. Danach noch intakte Moleküle werden per Exozytose in den extrazellulären Raum ausgeschieden, wo sie von z. B. Makrophagen aufgenommen werden können. Die intestinalen Epithelzellen fungieren aber auch als nicht-professionelle antigenpräsentierende Zellen, indem sie durch Endozytose aufgenommene AG an ihrer basolateralen Membran mit Hilfe eines Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC = Major Histocompatibility Complex) II T-Zellen präsentieren (CHEHADE & MAYER, 2005).

Eine Interaktion des Nahrungsmittelantigens mit einer der genannten antigenpräsentierenden Zellen soll dazu führen, dass regulatorische T-Zellen

aktiviert werden. Dies bewirkt normalerweise die Suppression einer Immunreaktion (BURKS et al., 2008). Verschiedene Arten von regulatorischen T-Zellen werden mit der intestinalen Immunität in Zusammenhang gebracht:

- T_H3-Zellen: eine Population von CD4⁺ Zellen, bewirken eine Suppression durch Sekretion des Transformierenden Wachstumsfaktors β (TGF β = Transforming Growth Factor β)
- T_R1-Zellen: eine Population von CD4⁺ Zellen, bewirken eine Suppression durch Sekretion des Interleukin (IL)-10
- CD4⁺ CD25⁺ Zellen: bewirken eine Suppression wahrscheinlich über TGF- β , gebunden an ihre Zelloberfläche
- CD8⁺ Zellen
- natürliche Killer T-Zellen (CHEHADE & MAYER, 2005).

Es gibt zwei grundsätzliche Effektormechanismen um eine aktive Toleranz zu induzieren: aktive Suppression durch regulatorische T-Zellen oder klonale Anergie bzw. Zerstörung von Effektor T-Zellen (BURKS et al., 2008). Die Menge des aufgenommenen AG ist der bestimmende Faktor für die beiden Toleranzmechanismen (FRIEDMAN & WEINER, 1994).

Niedrige Dosen des AG begünstigen eine Low-dose Toleranz getragen von regulatorischen T-Zellen. Diese antigenspezifischen regulatorischen Zellen wandern zum einen in die lymphoiden Organe, um die Generierung von Effektorzellen zu hemmen, zum anderen in die Zielorgane, um dort Zytokine zu sezernieren. Die Immunantwort wird unterdrückt durch lösliche oder oberflächen-gebundene Zytokine wie IL-4, IL-10 oder TGF- β .

Werden hohe Dosen des AG aufgenommen, wird eine High-dose Toleranz in Form einer Anergie oder Zerstörung von Effektor T-Zellen begünstigt. Eine Anergie kann entstehen durch die Bindung des AG an den T-Zell Rezeptor der Effektor T-Zelle und das gleichzeitige Fehlen von costimulatorischen Signalen. Eine klonale Zerstörung der Effektor T-Zellen erfolgt durch eine FAS-medierte Apoptose (CD95) (BURKS et al., 2008).

Der Grund für eine mangelhafte Entwicklung der oralen Toleranz ist noch nicht vollständig erforscht (EIGENMANN et al., 2008). Wahrscheinlich führen Defekte

in der Aktivität der regulatorischen T-Zellen zu einer Nahrungsmittelallergie (BURKS et al., 2008). Auch Mutationen in der nicht-codierenden Region des Gens für den Transkriptionsfaktor Forkhead-Box-Protein P3 (FoxP3 = Forkhead Box P3) werden mit der Entstehung einer Nahrungsmittelallergie in Verbindung gebracht. Man geht davon aus, dass der FoxP3 Transkriptionsfaktor hilft, die Reaktion von T-Helferzellen vom Typ I (T_H1-Lymphozyten) und Typ II (T_H2-Lymphozyten) zu blockieren (BURKS et al., 2008). Studien mit Mäusen, die in einer keimfreien Umgebung aufgezogen wurden, zeigten, dass sie keine orale Toleranz entwickeln konnten. Daher wird eine Beteiligung der symbiotischen Darmflora bei der Induktion der oralen Toleranz vermutet (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Eine Sensibilisierung muss nicht zwingend über den oralen Weg ablaufen, sondern kann auch unter Umgehung der oralen Toleranz andere Routen wählen, z. B. über den Respirationstrakt. In Mausmodellen führt die epikutane Applikation von Nahrungsmittelproteinen zu einer systemischen allergischen Reaktion nach der oralen Aufnahme dieser Proteine (SICHERER & SAMPSON, 2010). Auch Daten aus der Humanmedizin belegen eine mögliche Sensibilisierung über die Haut (SICHERER & SAMPSON, 2009). Nach einer Studie von Lack und Mitarbeitern gibt es keinen Beweis für ein erhöhtes Risiko der Erdnussallergie, wenn die Mutter während der Schwangerschaft und der Zeit des Stillens Erdnüsse zu sich nimmt (LACK, 2008). Jedoch ist das Vorkommen der Erdnussallergie assoziiert mit dem Gebrauch von Säuglingshautcreme, die Erdnussöl enthält und bei Kindern mit einer AD verwendet wird (SICHERER & SAMPSON, 2009). Ein Schaden der Hautbarriere bietet einen Zugang für die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene in der Umwelt und wird zunehmend als potentieller Weg gesehen auf dem Nahrungsmittelallergene die orale Toleranz umgehen können (SICHERER & SAMPSON, 2010).

1.3.3. Immunreaktionen auf Nahrungsmittelallergene

Allergische Reaktionen sind das Ergebnis einer Dysregulation des Immunsystems. Sowohl aus konzeptioneller als auch aus diagnostischer Sicht ist es hilfreich, allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, die demzufolge auf einer Immunpathologie basieren, in drei Gruppen zu unterteilen: IgE-medierte Reaktionen, zell-medierte Reaktionen (nicht-IgE-medierte Reaktionen) und gemischte Reaktionen mit Beteiligung von IgE und Immunzellen (SICHERER &

SAMPSON, 2009).

Treten die Symptome akut kurz nach dem Verzehr des Nahrungsmittels auf, handelt es sich typischerweise um IgE-medierte Reaktionen (SICHERER & SAMPSON, 2010). Wie bereits erwähnt wird das Allergen von antigenpräsentierenden Zellen (siehe oben [s. o.]) aufgenommen und naiven T-Zellen (inaktivierten T-Zellen) dargeboten. Die Art der antigenpräsentierenden Zelle und weitere Stimuli entscheiden über die Differenzierung der naiven T-Zelle. Diese kann sich entweder zu einem Phänotyp entwickeln, der eine allergische Sensibilisierung auslöst (Th2-Zelle) oder zu einer regulatorischen T-Zelle, die eine Toleranz bewirkt (HERZ, 2008). T-Helferzellen vom Typ II sind nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft für IgE-medierte Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich (SICHERER & SAMPSON, 2010). Sie sezernieren unter anderem (u. a.) IL-4, IL-5 und IL-13. Diese Zytokine stimulieren die B-Zellen, Antikörper (AK) der Subklasse IgE zu produzieren und fördern die Reifung und Rekrutierung von weiteren Effektorzellen wie den eosinophilen und neutrophilen Granulozyten (HERZ, 2008). Die nahrungsmittelspezifischen IgE besetzen Gewebemastzellen und basophile Granulozyten im Blut. Dieser Zustand wird als „Sensibilisierung“ bezeichnet (SICHERER & SAMPSON, 2010). Nach erneuter Exposition mit dem auslösenden Nahrungsmittel kommt es dann durch Bindung des Allergens zur Vernetzung der IgE auf der Oberfläche von Mastzellen. Dies bewirkt eine Ausschüttung von Histamin als Auslöser der allergischen Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp) (HERZ, 2008).

Die Immunpathologie unerwünschter Reaktionen auf Nahrungsmittel, die nicht-IgE-mediert sind, ist bis heute nicht vollständig erforscht (EIGENMANN et al., 2008). Eine wichtige Rolle scheinen T-Zellen und eosinophile Granulozyten zu spielen (EIGENMANN et al., 2008; SICHERER & SAMPSON, 2010). Es handelt sich meistens um subakute oder chronische Fehlfunktionen des Immunsystems (SICHERER & SAMPSON, 2010). Die T-Zellen scheinen bestimmte Zielorgane aufzusuchen, was erklären könnte, dass eine Nahrungsmittelallergie sich als AD oder mit gastrointestinalen Symptomen präsentieren kann, obwohl grundsätzlich eine systemische Entzündungsreaktion möglich wäre. Bei Patienten mit AD aufgrund einer Nahrungsmittelallergie findet man eine erhöhte Produktion von nahrungsmittelspezifischen-T-Zellen, die den Haut-Ziel-Rezeptor „kutanes

Lymphozyten Antigen“ (Cutaneous Lymphocyte Antigen) tragen (SICHERER & SAMPSON, 2010). Auch der Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und TGF- β scheinen bei der Pathogenese nicht-IgE-mediierter, durch Nahrungsmittel ausgelöster, gastrointestinaler Funktionsstörungen beteiligt zu sein. Bei Kleinkindern mit dem Nahrungsprotein-induzierten Enterocolitis-Syndrom scheint TNF- α der Auslöser zu sein, der in einer Kultur von mononukleären Zellen des Blutes der Kleinkinder nach Provokation mit Nahrungsmittelproteinen vermehrt gebildet wird. In Biopsien des Duodenums der betroffenen Kinder können zudem mehr TNF- α als TGF- β angefärbt werden. Es sind mehr Studien notwendig, um die immunologische Basis dieser Krankheit zu erforschen, doch die bisherigen Beobachtungen lassen vermuten, dass ein Defizit von TGF- β und eine exzessive Sekretion von TNF- α ein wichtiger Faktor in der Pathogenese sein könnte (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Die Rolle anderer Immunglobulinklassen im Zusammenhang mit einer Nahrungsmittelallergie ist nicht eindeutig. Auch gesunde Menschen ohne Nahrungsmittelallergie haben häufig eine niedrige Konzentration von nahrungsmittelspezifischen IgG, Immunglobulin M (IgM) und IgA. Nach Einführung eines Nahrungsmittels in die Ernährung kann der Spiegel der nahrungsmittelspezifischen IgG steigen, fällt dann aber normalerweise ab, obwohl das Nahrungsmittel weiter aufgenommen wird (HUSBY, 2000; SICHERER & SAMPSON, 2010). Patienten mit verschiedenen entzündlichen Darmkrankheiten, wie z. B. Zöliakie haben häufig hohe Konzentrationen von nahrungsmittelspezifischen IgG und IgM, aber es gibt keinen Beweis, dass diese AK pathologisch sind (SICHERER & SAMPSON, 2010).

1.3.4. Nahrungsmittelallergene

Eine allergische Reaktion kann grundsätzlich von jedem Nahrungsmittel ausgelöst werden. Trotzdem gibt es „Hauptallergene“, die für die Mehrzahl der Nahrungsmittelallergien verantwortlich sind: Hühnerei, Kuhmilch, Nüsse (v. a. Erdnüsse), Fisch, Krustentiere, Weizen und Soja (SICHERER & SAMPSON, 2010). Eine Allergie auf Zusatzstoffe in Lebensmitteln ist eher ungewöhnlich (BJORKSTEN, 2001). Die wichtigsten Nahrungsmittelallergene haben viele gemeinsame Eigenschaften: es handelt sich um wasserlösliche Glykoproteine, ihre Größe schwankt zw. 10,00 – 70,00 Kilodalton (kDa), sie sind relativ stabil gegenüber Hitze, Säure und Proteasen (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Die Art der Zubereitung eines Nahrungsmittels scheint ebenfalls relevant zu sein. Neueste Studien vermuten, dass 70,0 – 80,0 % der Kinder mit einer Milch- oder Eiallergie die gebackene und damit hitzedenaturierte Form des Proteins tolerieren (LEMON-MULE et al., 2008; NOWAK-WEGRZYN et al., 2008). Auch bei der Erdnussallergie könnte die Art der Zubereitung Einfluss auf die Allergenität der Erdnussproteine haben. Die höhere Prävalenz der Erdnussallergien in den westlichen Ländern im Vergleich zu beispielsweise China könnte durch die unterschiedlichen Essgewohnheiten zu erklären sein. Während Erdnüsse in China v. a. gekocht oder gebraten verzehrt werden, werden sie in den westlichen Ländern hauptsächlich geröstet (SICHERER & SAMPSON, 2007). Die hohen Temperaturen beim Rösten von ca. 180° Celsius (C) führen zu einer Maillard-Reaktion, die sowohl die Stabilität als auch die Allergenität der Erdnussproteine zu erhöhen scheint (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Zwei neue Studien lassen vermuten, dass der Kohlenhydratanteil bestimmter Glykoproteine eine signifikante Rolle bei der Allergenität der Nahrungsmittelproteine spielen könnte. Erkenntnissen von Shreffler und Mitarbeitern aus dem Jahre 2006 zufolge, stimuliert nur die glykolysierte Form von Ara h 1 (einem wichtigen Erdnussallergen) über die Aktivierung von dendritischen Zellen die Reifung von T_H2-Lymphozyten (SHREFFLER et al., 2006). Commins und Mitarbeiter untersuchten im Jahre 2009 24 Erwachsene, die vorberichtlich Angioödem, Urtikaria oder Anaphylaxis drei bis sechs Stunden nach dem Verzehr von Rind, Lamm oder Schwein zeigten. Diese Patienten hatten einen positiven SPT sowie spezifische IgE gegen Galactose- α -1,3-galactose, den Kohlenhydratanteil der Glykoproteine (COMMINS et al., 2009). Dies ist der erste Bericht von spezifischen IgE, die sich gegen Kohlenhydrate richten und klinische Symptome auslösen (SICHERER & SAMPSON, 2010).

1.4. Klinik

Reaktionen, die durch Nahrungsmittel hervorgerufen werden, sind für eine Vielzahl von Symptomen verantwortlich. Sie können den GIT, die Haut, den Respirationstrakt (SICHERER & SAMPSON, 2010), sowie das kardiovaskuläre System in Form eines anaphylaktischen Schocks betreffen (SICHERER, 2002). Eine Einteilung kann aufgrund des immunologischen Mechanismus und des Zielorgans erfolgen (SICHERER & SAMPSON, 2006).

1.4.1. Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Überempfindlichkeitsreaktionen können ausschließlich IgE-mediiert sein, teilweise IgE-mediiert oder ausschließlich zell-mediiert sein. Die Symptome können sich sehr ähneln, jedoch variieren sie üblicherweise in Bezug auf Beginn, Schwere und Persistenz (SAMPSON, 1999). Zu den IgE-mediierten Reaktionen zählt das Orale Allergiesyndrom (OAS). Nicht-IgE-mediierte Reaktionen werden als Nahrungsprotein-induzierte Krankheiten bezeichnet. Die eosinophilen Gastroenteropathien zählen zu den allergischen Reaktionen, die sowohl IgE-mediiert als auch nicht-IgE-mediiert sind (EIGENMANN et al., 2008).

a) Orales Allergiesyndrom

Der Terminus OAS ist definiert als ein Komplex von Symptomen, die durch die Exposition der oralen und pharyngealen Schleimhaut mit einem Nahrungsmittel ausgelöst werden. Die Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und von einem milden Kribbeln an den Lippen, dem Mund und Hals über ein Anschwellen der Lippen und der Zunge bis zu starken Angioödemem der Rachenschleimhaut und lebensbedrohlichen Notfällen gehen (MARI et al., 2005). Es handelt sich dabei um eine lokale IgE-mediierte Reaktion (SAMPSON, 1999), die isoliert auftreten kann oder assoziiert mit dermatologischen oder respiratorischen Symptomen (MARI et al., 2005).

Vor allem beim Erwachsenen stellt sie das häufigste Symptom einer Nahrungsmittelallergie dar (MARI et al., 2005). Der Auslöser für das OAS sind Proteine vegetarischer Nahrungsmittel, die eine Kreuzreaktivität mit Pollenproteinen bestimmter Pflanzen aufweisen (ASERO et al., 2007). Es betrifft daher 40,0 % der Erwachsenen mit einer Pollenallergie, insbesondere auf Pollen von Birke, beifußblättrigem Taubenkraut und Beifuss. Im Falle der Birkenpollenallergie können die Patienten nach der Aufnahme von rohen Kartoffeln, Karotten, Sellerie, Haselnüssen, Kiwi oder Äpfeln oralen Juckreiz zeigen (SAMPSON, 1999). Bei rohen Äpfeln ist eine Kreuzreaktion zw. dem Protein Bet v 1 in Birkenpollen und dem ähnlichen Mal d 1 Protein im Apfel (SICHERER & SAMPSON, 2010) für dieses Phänomen verantwortlich. Gewöhnlich können die genannten Obst- und Gemüsesorten aber in der gekochten Form verzehrt werden, ohne Symptome auszulösen (SAMPSON, 1999).

b) Eosinophile Gastroenteropathien

Definitonsgemäß ist bei diesen Krankheiten mindestens eine Schicht des GIT mit eosinophilen Granulozyten infiltriert (EIGENMANN et al., 2008).

- *Eosinophile Ösophagitis*

Ist die Problematischste aller eosinophilen gastrointestinalen Krankheiten. Sie kommt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor. Bei Kindern äußert sie sich ähnlich wie ein ösophagealer Reflux, bei Erwachsenen kann es zur Dysphagie kommen, die teilweise mit einer Ösophagusstriktur assoziiert ist. Dabei können die Symptome sich über Jahre entwickeln. Regelmäßig berichten die Patienten von Bauchschmerzen und Sodbrennen. Fast 50,0 % der betroffenen Kinder zeigen auch andere allergische Symptome wie Bronchospasmus, allergische Rhinitis oder Ekzeme. Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptome sowie einer Biopsie gestellt. Charakteristisch für diese Krankheit ist, dass sie nicht auf die Therapie mit Säureblockern anspricht (EIGENMANN et al., 2008). Des Weiteren ist eine Dichte von mehr als 15 – 20 eosinophilen Granulozyten/Gesichtsfeld (x 400) in einer Biopsie des Ösophagus kennzeichnend (BERNI CANANI et al., 2008).

- *Eosinophile Gastroenteritis*

Dieser Terminus ist ein Sammelbegriff für Symptome im GIT mit pathologischer Infiltration eosinophiler Granulozyten. Jede Schicht des GIT kann betroffen sein: Mucosa, Muscularis und Serosa. Ist die Mucosa infiltriert, so kann dies in jedem Abschnitt des GIT vorkommen. Eine Infiltration der Serosa oder Muscularis findet man i. d. R. im Dünndarm. Durch die Infiltration der Muscularis kann es zu einer Verdickung und Versteifung und damit zu Obstruktionen kommen, während eine Infiltration der Serosa einen Aszites zur Folge haben kann. Die Symptome sind daher Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, aber auch Völlegefühl, kolikartige Bauchschmerzen, Dysphagie (EIGENMANN et al., 2008), ein schnell einsetzendes Sättigungsgefühl, Hämatemesis oder Wachstumsstörungen (SAMPSON, 1999). Bei ca. 50,0 % der Patienten kommt Atopie in der Anamnese oder in der Familie vor. Männer sind häufiger betroffen als

Frauen (EIGENMANN et al., 2008).

- *Eosinophile Proctocolitis*

Ansonsten muntere und gesunde Säuglinge können unter dieser Krankheit leiden. Über 50,0 % der betroffenen Säuglinge werden gestillt. Sie entwickeln aber keine Allergie gegen die humanen Milchproteine, sondern gegen AG, die von der Mutter aufgenommen werden und somit in die Muttermilch gelangen. Assoziiert mit einer Infiltration der Mucosa kommt es zu Kotverlust, rektaler Blutung und einer ansteigenden Schleimproduktion. Atopische Symptome wie Ekzeme können damit einhergehen (EIGENMANN et al., 2008).

c) Nahrungsprotein-induzierte Krankheiten

- *Zöliakie*

Patienten mit Zöliakie sind empfindlich gegenüber Gliadin, dem alkohollöslichen Anteil des Glutens, dem sogenannten Klebereiweiß im Samen von Weizen, Hafer, Roggen und Gerste (SAMPSON, 1999). Es handelt sich dabei um eine immunologische Reaktion auf Gliadin, so dass Zöliakie eine Form der Nahrungsmittelallergie darstellt (SICHERER & SAMPSON, 2010). Histologisch ist diese Krankheit charakterisiert durch eine erhebliche Atrophie der Darmzotten und eine Hyperplasie der Krypten. Resultat dieser morphologischen Veränderungen ist eine Malabsorption, die sich klinisch als chronischer Durchfall, Steatorrhö, Völlegefühl, Flatulenzen, Gewichtsverlust oder Wachstumsstörung äußert. Orale Ulzerationen und extraintestinale Symptome, sekundär zur Malabsorption, sind nicht selten (SAMPSON, 1999).

- *Nahrungsprotein-induziertes Enterocolitis-Syndrom*

Dieses Syndrom betrifft am häufigsten Säuglinge in den ersten Lebensmonaten und stellt sich als Reizbarkeit des Darms, Erbrechen über einen langen Zeitraum und Durchfall dar. Nicht selten führt dies zu einer Dehydratation (SAMPSON, 1999), die zu einer Hypotension führen kann (SICHERER, 2005). Die Säuglinge können dem Arzt mit Lethargie oder im Schock vorgestellt werden (EIGENMANN et al., 2008). Bei anhaltender Exposition mit dem verursachenden

Nahrungsprotein kann es zu blutigem Durchfall, Anämie, Völlegefühl und Wachstumsstörungen kommen. Ausgelöst werden die Symptome fast immer durch Muttermilchersatznahrung basierend auf Kuhmilch- oder Sojaproteinen. Gelegentlich können aber auch andere Nahrungsproteine verantwortlich sein, die in die Muttermilch übergetreten sind (SAMPSON, 1999). Nach Entfernung des verursachenden Nahrungsmittels verschwinden die Symptome normalerweise, kehren aber bei erneuter Exposition in gleicher Form zurück. Biopsien des Colons zeigen Abszesse in den Krypten und diffuse inflammatorische Zellinfiltrate mit prominenten Plasmazellen (EIGENMANN et al., 2008).

Ein ähnliches Enterocolitis-Syndrom findet man auch bei Kindern verursacht durch eine Überempfindlichkeit auf Ei, Weizen, Reis, Hafer, Nüsse (Erdnuss), Huhn, Pute und Fisch sowie bei Erwachsenen mit einer Hypersensibilität auf Krustentiere (SAMPSON, 1999).

- *Nahrungsprotein-induzierte Proctocolitis*

Diese Form der Nahrungsmittelallergie äußert sich als isolierte rektale Blutung bei ansonsten gesunden Babies (EIGENMANN et al., 2008). Studien zufolge werden ca. 60,0 % der betroffenen Babies gestillt, die restlichen erhalten einen Muttermilchersatz basierend auf Kuhmilch- oder Sojaprotein. Der Blutverlust ist i. d. R. minimal, kann aber in seltenen Fällen zu einer Anämie führen. Die Darmläsionen sind meist auf die Endabschnitte des Dickdarms beschränkt und zeigen lineare Erosionen, ein Ödem der Mucosa mit Infiltration von Eosinophilen im Epithel und der Lamina propria. Bei schweren Fällen findet man in den zerstörten Krypten auch zahlreiche PMN (SAMPSON, 1999).

Neuste Studien betonen, dass bei der Ursachenforschung dieser Krankheit auch andere Ursachen wie z. B. Infektionen oder Entzündungsreaktionen berücksichtigt werden sollten (SICHERER & SAMPSON, 2010).

- *Nahrungsprotein-induzierte Enteropathie*

Säuglinge und Kinder können unter dieser pleomorphen Krankheit leiden. Am häufigsten wird diese Diagnose in der frühen Kindheit bei

Patienten mit rezidivierendem Durchfall und/oder Erbrechen oder Wachstumsstörungen gestellt (EIGENMANN et al., 2008). Auch in den ersten Lebensmonaten sind solche Symptome möglich (SAMPSON, 1999). Bei Kindern im Schulalter kann zusätzlich noch ein abdominaler Schmerz auftreten (EIGENMANN et al., 2008). Eine Überempfindlichkeit auf Kuhmilch ist bei Kleinkindern der häufigste Grund. Bei älteren Kindern sind Reaktionen auf Soja, Eier, Weizen, Reis, Huhn und Fisch häufig (SAMPSON, 1999).

Charakteristische histologische Veränderung ist eine ungleichmäßige Zottenatrophie mit zellulärem Infiltrat (SAMPSON, 1999). Endoskopisch ist eine Hyperplasie des Duodenums, aber auch eine Gastritis oder Ösophagitis möglich (EIGENMANN et al., 2008).

1.4.2. Dermatologische Symptome

Die Haut scheint bei Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere bei IgE-medierten Reaktionen, am häufigsten betroffen zu sein (SAMPSON, 1999; EIGENMANN et al., 2008).

a) Urtikaria und Angioödem

Die genaue Prävalenz dieser beiden Symptome ist unbekannt, da sie leicht selbst zu diagnostizieren sind und die Patienten keinen Arzt aufsuchen. Sie scheinen aber die häufigsten dermatologischen Symptome einer Nahrungsmittelallergie zu sein (SAMPSON, 1999). Normalerweise treten die Reaktionen innerhalb von zwei Stunden nach Aufnahme des Allergens auf und können isoliert oder mit einer akuten systemischen Reaktion assoziiert sein (EIGENMANN et al., 2008). In manchen Fällen kommt es zu generalisiertem Juckreiz, Erythem oder Wärmegefühl (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995). Es handelt sich dabei um eine IgE-medierte Reaktion, die bei Erwachsenen häufig durch Fisch, Krustentiere, Nüsse (Erdnüsse) und bei Kindern durch Eier, Milch, Nüsse (Erdnüsse), Samen (z. B. Sesam, Mohn) oder Früchte (z. B. Kiwi) ausgelöst wird (SAMPSON, 1999).

Chronische Urtikaria oder Angioödeme (länger als sechs Wochen) sind selten Folge einer Nahrungsmittelallergie (SAMPSON, 1999).

b) Kontaktallergie

Auch eine Kontaktallergie auf Nahrungsmittel ist möglich und kommt hauptsächlich bei beruflicher Exposition vor (SICHERER & SAMPSON, 2010). Auslösende Nahrungsmittel sind oft rohes Fleisch, Fisch, Gemüse, Obst (SAMPSON, 1999), Garnelen oder Mehl (HANNUKSELA & LAHTI, 1977). Chronischer Kontakt kann zu einer Protein-Kontakt-Dermatitis bei Lebensmittelhändlern führen (HJORTH & ROED-PETERSEN, 1976; HAFNER et al., 1992).

c) Atopische Dermatitis

Die AD ist eine Form von Ekzem, die gewöhnlich in der Kindheit beginnt, durch eine typische Verteilung, extremen Juckreiz, chronisch rezidivierenden Verlauf charakterisiert und mit Asthma oder allergischer Rhinitis assoziiert ist (SAMPSON, 1999). Nach einer Studie konnte bei 35,0 – 40,0 % der Kinder mit moderater bis schwerer AD, die zum ersten Mal in der Universitätsklinik vorstellig wurden, eine Nahrungsmittelallergie festgestellt werden (EIGENMANN et al., 2008). Sie ist die häufigste dermatologische Manifestation der Kuhmilch- oder Eiallergie im Säuglingsalter und in der Kindheit (LIPOZENCIC & WOLF, 2010). Bei einer oralen Provokation mit dem verursachenden Nahrungsmittel kommt es innerhalb von Minuten (min.) zum Aufflammen des Ekzems, bei manchen Patienten können die Symptome aber auch erst nach längerer Zeit auftreten (EIGENMANN et al., 2008). Es handelt sich bei der AD immunologisch um eine gemischte Reaktion, die sowohl IgE- als auch zell-mediiert ist (SICHERER & SAMPSON, 2010).

d) Allergische Vaskulitis

Die bisher veröffentlichten Fälle wurden nur durch einmalige orale Provokationen mit Nahrungsmitteln überprüft. Daher sind mehr Studien notwendig, die einen Zusammenhang zw. der Nahrungsaufnahme und einer Vaskulitis untersuchen (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995).

e) Dermatitis herpetiformis (Brocq-Duhring-Syndrom)

Es handelt sich dabei um einen hochgradig juckenden Hautausschlag, der mit einer Zöliakie assoziiert ist und oft irrtümlich der AD zugeordnet wird. Charakteristisch ist, dass dieser Ausschlag chronisch, stark juckend, papulovesikulär und symmetrisch über die Streckmuskeln und das Gesäß verteilt ist. In der Verbindungsschicht zw. Epidermis und Dermis der gesunden und der

nicht gesunden Haut findet man wie bei der Zöliakie körnig (85,0 – 90,0 %) oder bandförmig (10,0 – 15,0 %) angeordnete Ablagerungen von IgA, PMNs und C3. Die Histologie der intestinalen Läsionen ist identisch mit der Histologie bei Zöliakie, wobei die Zottenatrophie und die inflammatorische Infiltration milder und oft klinisch nicht signifikant sind (SAMPSON, 1999).

1.4.3. Respiratorische Symptome

Respiratorische Symptome sind selten alleiniges Symptom einer Nahrungsmittelallergie, sondern üblicherweise vergesellschaftet mit gastrointestinalen oder dermatologischen Symptomen (ASERO et al., 2007). In einer Studie wurden 480 Kinder im Hinblick auf unerwünschte Reaktionen auf Nahrungsmittel untersucht. Sechzehn Prozent der Kinder zeigten respiratorische Symptome (Niesen, Schnupfen, verstopfte Nase, pfeifende Atemgeräusche, Husten oder okuläre Symptome), aber nur bei 2,0 % der Kinder waren die Symptome auf den Respirationstrakt begrenzt (BOCK & ATKINS, 1990). Auch bei einem oralen Provokationstest konnten bei vielen Patienten sowohl Reaktionen im oberen (allergische Rhinokonjunktivitis) als auch im unteren (Bronchospasmus, Asthma) Respirationstrakt ausgelöst werden (JAMES et al., 1994; SAMPSON, 1999).

Asthmatische Reaktionen auf luftübertragene Nahrungsmittelallergene wurden bei empfindlichen Personen beschrieben, die dem Wasserdampf des kochenden Nahrungsmittels ausgesetzt waren (z. B. Fisch (CRESPO et al., 1995), Weichtieren, Krustentieren, Eiern oder Kichererbsen). Die ausgelösten Symptome umfassten Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Larynxödem, Bronchospasmus und selten hypotensiven Schock (SAMPSON, 1999). Dieses Phänomen kann zu einer beruflich bedingten Allergie bei Arbeitern führen, die diesen Allergenen ausgesetzt sind (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995).

Sehr selten kommt es zu einer nahrungsmittel-induzierten Häm siderose (Heiner`s Syndrom). Dabei handelt es sich um eine rezidivierende Pneumonie, assoziiert mit Infiltraten, Häm siderose, gastrointestinalem Blutverlust, Eisenmangelanämie und Wachstumsstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Am häufigsten ist eine Überempfindlichkeit auf Kuhmilch für dieses Syndrom verantwortlich, aber auch Reaktionen auf Eier und Schwein wurden beobachtet. Obwohl regelmäßig eine Eosinophilie sowie komplexbildende IgG im Serum

gefunden werden, ist der zugrunde liegende immunologische Mechanismus immer noch unbekannt (SAMPSON, 1999).

1.4.4. Anaphylaxis

Anaphylaxis wird definiert als schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktion. Nahrungsmittel sind die häufigste Ursache für anaphylaktische Reaktionen, insbesondere bei Kindern. Es ist bewiesen, dass jedes Jahr in den USA 30.000 anaphylaktische Reaktionen ausgelöst durch Nahrungsmittel in den Notaufnahmen behandelt werden und jährlich 150 – 200 Menschen daran sterben. Ähnliche Zahlen existieren auch für Europa (EIGENMANN et al., 2008). Zusätzlich zu den dermatologischen, gastrointestinalen und/oder respiratorischen Symptomen zeigen die Patienten kardiovaskuläre Symptome wie Hypotension, Kollaps und Rhythmusstörungen. Vermutlich wird die Schwere der Klinik durch eine massive Ausschüttung von Mastzellmediatoren verursacht (SAMPSON, 1999). In manchen Fällen können die Symptome zwei bis drei Tage anhalten und nach zwischenzeitlich asymptomatischen Stunden erneut auftreten (SAMPSON et al., 1992).

Eine Sonderform der Anaphylaxis im Rahmen der Nahrungsmittelallergie ist die belastungsinduzierte Anaphylaxis. Diese tritt nur auf, wenn der Patient sich innerhalb von zwei bis vier Stunden nach der Aufnahme des Nahrungsmittels belastet. Tut er das nicht, so kann er das Nahrungsmittel verzehren, ohne Symptome zu zeigen. Die Inzidenz dieser besonderen Form der Anaphylaxis scheint zu steigen, was eventuell durch die zunehmende Popularität von körperlicher Aktivität begründet sein könnte. Üblicherweise haben die betroffenen Personen Asthma oder andere atopische Krankheiten. Dabei sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer, v. a. in einem Alter von Ende Zwanzig bis Mitte Dreißig. Der exakte Mechanismus ist nicht bekannt. Mehrere Nahrungsmittel wie Weizen, Krustentiere, Fisch, Früchte, Milch und Sellerie werden als auslösendes Agens vermutet (SAMPSON, 1999).

1.4.5. Sonstige Symptome

Es gibt bisher keinen Beweis, dass es sich bei Hyperreaktivität, Depression, Migräne, rheumatoider Arthritis, Otitis media, chronischem Erschöpfungssyndrom, Zystitis oder Bettnässen um IgE-medierte Reaktionen handelt, die assoziiert sind mit der Aufnahme eines bestimmten Nahrungsmittels

(BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995). Auch die Beteiligung einer Nahrungsmittelallergie bei Morbus Crohn ist spekulativ, obwohl demonstriert wurde, dass elementare Diäten die Symptome lindern können (SAMPSON, 1999).

1.5. Diagnostik

Da es keine pathognomonischen Symptome einer Nahrungsmittelallergie gibt (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995; BAHNA, 2003), kann die Diagnose nicht anhand der Anamnese oder klinischen Untersuchung gestellt werden. Nichtsdestotrotz ist eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung notwendig, um mögliche Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen und eventuell ein auslösendes Nahrungsmittel auszumachen. Dabei sollte in der Vorgeschichte des Patienten auf Details geachtet werden, die einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion auf ein Nahrungsmittel geben. Beispielsweise ist ein Nahrungsmittel, das nur selten verzehrt wird, eher verantwortlich für eine akute Reaktion, als ein Nahrungsmittel, das der Patient regelmäßig zu sich nimmt und bisher tolerierte. Die bereits erwähnten Hauptallergene (z. B. Erdnuss, Milch und Fisch) lösen von Natur aus öfters eine allergische Reaktion aus als andere Nahrungsmittel (SICHERER & SAMPSON, 2010). Es ist wichtig zu wissen, in welchem Alter die Symptome begannen, die Art und Häufigkeit der Symptome, das Befinden bei Vermeidung des verdächtigen Nahrungsmittels sowie die Zeitspanne zw. Nahrungsaufnahme und Beginn der Symptomatik (BAHNA, 2003). Eventuell lässt sich somit in der Anamnese eine pathophysiologische Basis ermitteln. Interessant ist speziell die Frage, ob es sich um eine IgE-medierte Reaktion handeln könnte. Dies würde zu weiteren Tests führen (SICHERER & SAMPSON, 2010), wie dem SPT oder der Messung der spezifischen IgE-Konzentration (EIGENMANN et al., 2008). Beide Tests werden regelmäßig als Screeningtests verwendet. Die Diagnose einer nicht-IgE-medierten Nahrungsmittelallergie wird hauptsächlich anhand der Anamnese und dem wiederholten Auftreten der Symptome nach der Exposition mit dem Nahrungsmittel gestellt. Doch ist es oft schwer, die meist verzögerten Reaktionen im Nachhinein einem bestimmten Nahrungsmittel zuzuordnen zu können. Der SPT ist sehr oft negativ und spezifische IgE nicht messbar (EIGENMANN et al., 2008).

Der Goldstandard in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie ist auch nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft der Food Challenge (FC) in Form eines

doppelblinden, plazebo-kontrollierten oralen Provokationstests (DBPCFC = Double-blind, placebo-controlled Food challenge) (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Der FC ist die einzige Möglichkeit zw. Sensibilisierung und klinischer Allergie zu unterscheiden (EIGENMANN et al., 2008). Die Sensibilisierung ist definiert als das Vorhandensein einer IgE-Antwort als Reaktion des Immunsystems auf die Exposition mit dem Allergen. Als *in vitro* Test eignet sich die Messung der spezifischen IgE im Serum. Ein *in vivo* Test stellt der SPT dar, der die Mastzell-Reaktion auf das Allergen zeigt. Zwar lässt ein positiver SPT zusätzlich vermuten, dass spezifische IgE einen biologischen Effekt auslösen können (z. B. Auslösung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen), doch beweisen der SPT und die Messung der spezifischen IgE lediglich, dass eine Sensibilisierung auf ein bestimmtes Nahrungsmittel vorliegt. Eine Vorhersage bezüglich der Relevanz dieser Sensibilisierung für eine klinische Manifestation können beide Tests nicht treffen. Die klinische Allergie ist definiert als die Entstehung von Symptomen nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln. Dies kann nicht auf Basis einer Sensibilisierung vorausgesagt werden, da es auch Sensibilisierungen auf ein Nahrungsmittel gibt, die zu keiner klinisch manifesten Allergie führen (ASERO et al., 2007).

1.5.1. Skin Prick Test

Der SPT ist ein geeignetes Hilfsmittel, um IgE-mediierte Nahrungsmittelallergien aufzudecken (SICHERER & SAMPSON, 2010), da er verfügbar, einfach durchzuführen sowie günstig ist und ein Ergebnis bereits nach 15 min. abgelesen werden kann (ASERO et al., 2007; BERNI CANANI et al., 2008). Da die Sensitivität des SPT sehr hoch ist (95,0 %, negativer Vorhersagewert [NPV = Negative Predictive Value] > 90,0 %), macht ein negatives Ergebnis (Quaddelgröße < 3,0 Millimeter [mm]) eine IgE-mediierte Reaktivität unwahrscheinlich. Ein positives Ergebnis ist allerdings aufgrund der suboptimalen Spezifität weniger bedeutungsvoll und besagt nicht zwangsläufig, dass dieses Nahrungsmittel der Auslöser der Symptome ist (BERNI CANANI et al., 2008; SICHERER & SAMPSON, 2010). Daher wird in der Wissenschaft die Korrelation zw. der Quaddelgröße im SPT und der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Allergie diskutiert. In Studien wurde versucht, Schwellenwerte für die Quaddelgröße festzulegen, bei deren Überschreitung eine klinische Allergie nur

anhand dieses Testergebnisses diagnostiziert werden kann (SICHERER & SAMPSON, 2010). Als Grenzwert für die Vorhersage eines positiven nicht-verblindeten oralen Provokationstests (OFC = Open Food Challenge) ergibt sich demnach 12,0 mm für α -Lactalbumin, 9,0 mm für Kasein, 10,0 mm für β -Lactoglobulin und 15,0 mm für frische Kuhmilch (CALVANI et al., 2007). Bei Verwendung eines kommerziellen Erdnussextraktes zeigt sich, dass ein OFC nicht notwendig ist bei einem Grenzwert von 7,0 mm (Sensitivität 83,0 %, Spezifität 97,0 %), da der positive Vorhersagewert (PPV = Positive Predictive Value) für einen positiven OFC bei 93,0 % liegt (NOLAN et al., 2007). In einer weiteren Studie wurde das Ergebnis des SPT in Kombination mit den gemessenen Konzentrationen der spezifischen IgE interpretiert. Überschreitet die Größe der Quaddel 15,0 mm und beträgt die IgE-Konzentration mindestens 10,00 Kilo-Einheiten/Liter (kU/l = kiloUnits/l), liegt die Spezifität des SPT bei 100,0 % (WAINSTEIN et al., 2007). Die bisherigen Studien beschränkten sich allerdings nur auf wenige Nahrungsmittel, verwendeten spezielle Techniken und untersuchten nur wenige Populationen. Daher sind mehr Studien notwendig, um die diagnostische Aussagekraft der Quaddelgröße beim SPT für verschiedene Nahrungsmittel, verschiedene Altersgruppen, Krankheiten und Populationen zu eruieren (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Grundsätzlich hängt die diagnostische Genauigkeit des SPT von der Qualität der verwendeten Nahrungsmittelallergenextrakte ab, die im Gegensatz zu den Extrakten der Umweltallergene nicht standardisiert sind. Bei vielen Nahrungsmitteln, v. a. Obst und Gemüse, hat der SPT mit kommerziell erhältlichen Extrakten eine niedrige Sensitivität. Dies äußert sich in einer hohen Anzahl von falsch-negativen Ergebnissen (ASERO et al., 2007). Bei Obst und Gemüse sollten daher frische Nahrungsmittel den kommerziellen Extrakten vorgezogen werden (SICHERER & SAMPSON, 2010). Die Prick-Prick-Technik zeigt bei nativen Nahrungsmitteln bessere Resultate (RANCE et al., 1997). Dabei wird die Lanzette mehrere Male in das Nahrungsmittel gestochen, bevor damit die Haut des Patienten geritzt wird. Diese Technik ist auch dann sinnvoll, wenn die Anamnese und ein negatives SPT Ergebnis mit kommerziellen Extrakten nicht zusammenpassen oder keine kommerziellen Extrakte erhältlich sind. Eine Negativkontrolle mit Vaseline oder dem Lösungsmittel der Extrakte, sowie Histamin 10 Milligramm/Milliliter (mg/ml) als Positivkontrolle, sind bei jedem

SPT notwendig (ASERO et al., 2007).

1.5.2. Nahrungsmittelspezifische Immunglobuline E

Ein Serum-Immuntest für die Bestimmung der nahrungsmittelspezifischen IgE (Begriff Radioallergosorbent test = RAST ist veraltet) kann neben dem SPT helfen, eine IgE-medierte Nahrungsmittelallergie zu beurteilen (SICHERER & SAMPSON, 2010). Ein Abfall der IgE könnte verbunden sein mit dem Rückgang einer Allergie (SHEK et al., 2004). Eine klinische Reaktion auf das entsprechende Nahrungsmittel ist umso wahrscheinlicher, je höher die gemessene Konzentration der spezifischen IgE ist. Eine Aussage bezüglich der Schwere der Reaktion kann allerdings nicht getroffen werden (GARCIA-ARA et al., 2001; BOYANO-MARTINEZ et al., 2002; PERRY et al., 2004; CELIK-BILGILI et al., 2005). Konzentrationswerte, die eine > 95%ige Wahrscheinlichkeit einer klinischen Allergie bedeuten, werden oft als diagnostische Werte angegeben (SICHERER & SAMPSON, 2010). Es wird empfohlen, dass jede Praxis oder Klinik aus praktischen Gründen Cutoff-Werte festlegt (BERNI CANANI et al., 2008). Doch gibt es auch Studien, die den Zusammenhang zw. der Konzentration der nahrungsmittelspezifischen IgE und der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Allergie nicht unterstützen. Bezüglich der Vorhersagewerte dieses Tests existieren in der Literatur unterschiedliche Zahlen, die möglicherweise Nuancen in der Ernährung, dem Alter, den Krankheiten oder auch den Protokollen der oralen Provokationstests widerspiegeln (SICHERER & SAMPSON, 2010). Dabei wird die Sensitivität der Serum-Immuntests im Vergleich zum SPT im Allgemeinen als niedriger eingestuft (CHAPMAN, 2006). Nicht messbare spezifische IgE könnten sogar bei 10,0 – 25,0 % der Fälle mit klinischen Reaktionen assoziiert sein (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Die Messung der Gesamtkonzentration der IgE bringt einigen Autoren zufolge keine zusätzliche Information (EIGENMANN et al., 2008), während andere empfehlen, die Gesamtkonzentration des IgE mit der Konzentration des allergenspezifischen IgE zu vergleichen. Ist die Gesamtkonzentration sehr hoch und die Konzentration der spezifischen IgE eher niedrig, so ist das entsprechende Allergen eventuell klinisch weniger relevant (BAHNA, 2003).

Eine Studie zeigte, dass bestimmte Epitope der Kuhmilchproteine nur von spezifischen IgE von Patienten mit einer persistierenden Milchallergie gebunden

wurden, aber nicht von spezifischen IgE von Patienten mit transienter Allergie (JARVINEN et al., 2002). Dies wurde in einer Folgestudie bestätigt (BEYER et al., 2005). Unterschiede im Bindungsmuster der spezifischen IgE liegen auch zw. Patienten vor, deren OFC mit Milch negativ beziehungsweise (bzw.) positiv ist (CERECEDO et al., 2008). Patienten mit einer persistierenden Eiallergie entwickeln IgE gegen vorwiegend sequentielle und konformationelle Epitope der Eiproteine Ovomuroid und Ovalbumin (JARVINEN et al., 2007). Somit könnten Tests zur Bestimmung von Epitopen auf Allergenen, die nur bestimmte spezifische IgE binden, von diagnostischem Nutzen sein, sind aber kommerziell nicht erhältlich (SICHERER & SAMPSON, 2010). Die Messung Epitop-spezifischer IgE könnte als ein früher Marker eingesetzt werden, um voraussagen zu können, ob es sich um eine transiente oder persistierende Milchallergie handelt und somit die Entscheidung, eine orale Immuntherapie (OIT) zu beginnen, erleichtern (EIGENMANN et al., 2008).

1.5.3. Orale Provokationstests

Es existieren unterschiedliche Formen des oralen Provokationstests: doppelblind, einfachblind und nicht-verblindet (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004).

Der doppelblinde orale Provokationstest ist bei plazebo-kontrollierter Durchführung der Goldstandard, um eine Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004; SICHERER & SAMPSON, 2010). Er wird in der Wissenschaft, bei Spätreaktionen oder chronischen Symptomen, sowie der Untersuchung von subjektiv empfundenen allergischen Reaktionen verwendet. Der einfachblinde orale Provokationstest wird nicht empfohlen, da der durchführende Arzt wahrscheinlich nicht objektiv sein kann (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004), wird aber genauso wie der OFC in der Praxis als Screeningtest für mögliche Reaktionen verwendet (SICHERER & SAMPSON, 2010). Ansonsten ist die nicht-verblindete Durchführung die Methode der Wahl bei Kindern unter drei Jahren. Auch bei einer akuten IgE-medierten Reaktion, deren Symptome objektiv beurteilbar sind, kann diese Art des Provokationstests ausreichen. In der Praxis ist es schwierig, Früchte zu verblinden; deswegen wird der Provokationstest bei pollenallergischen Patienten mit OAS i. d. R. auch nicht-verblindet durchgeführt (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004). Fällt ein DBPCFC negativ aus, so ist es notwendig im Anschluss einen OFC durchzuführen, um falsch-negative Ergebnisse des DBPCFC (ca. 1,0 – 3,0 %) auszuschließen. Dabei

wird eine gebräuchliche Menge des Nahrungsmittels in der gewohnten Zubereitung verabreicht (SICHERER & SAMPSON, 2010). Das Hauptproblem bei der Durchführung eines oralen Provokationstests ist die Vielfalt der Symptome, die mit einer Nahrungsmittelallergie zusammenhängen können. Dies kann zu Schwierigkeiten bei der Interpretation des Tests, dem optimalen Timing und der optimalen Dosierung während des Tests führen (BERNI CANANI et al., 2008).

Grundsätzlich sollte keine Provokation durchgeführt werden, wenn der Patient akute Symptomatik zeigt, schwanger ist oder bestimmte Medikamente (Antihistaminika, orale Steroide, Aspirin, nichtsteroidale Antiphlogistika, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, Aspirin, Beta-Blocker) einnimmt, die das Ergebnis der Provokation beeinflussen und Reaktionen verschlimmern könnten. Bei chronischen Krankheiten, wie der AD, sollte die Provokation nur in guten Phasen durchgeführt werden und bei Umweltallergikern nicht während der Pollensaison. Zwischen der Provokation mit dem Allergen und der Provokation mit dem Placebo sollten bei einem DBPCFC eigentlich 24 Stunden (h) liegen. Sofern keine Spätreaktionen zu erwarten sind, können aus praktischen Gründen beide Phasen auch an einem Tag erfolgen (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004). Die Nahrungsmittel und der Placebo werden für Patient und durchführenden Arzt verblindet, randomisiert und mit Codes versehen. Untergebracht werden die Nahrungsmittel in einem Gericht, dessen sonstige Zutaten der Patient normalerweise toleriert. Gericht und Placebo sollten sensorisch identisch sein (Geschmack, Geruch, Textur, Konsistenz) (ASERO et al., 2007). Bei Kindern können flüssige Nahrungsmittel in hydrolysiertes Kuhmilch verabreicht werden. Auch aminosäurereiche Rezepturen bieten sich dafür an, eventuell mit Farbstoff, Pfefferminz oder schwarzem Johannisbeersaft vermischt, um den unangenehmen Geschmack zu überdecken. Internetseiten wie www.eaaci.org oder www.ig-food.org bieten Rezepte für die Maskierung von flüssigen und festen Nahrungsmitteln für einen DBPCFC an. Gelatine-Kapseln sollten nur dann verwendet werden, wenn der Verdacht einer Allergie auf Nahrungsmittelzusatzstoffe besteht. Da deren Verdauung auch erst im Magen beginnt, werden Mundhöhle und Rachen und somit ein mögliches OAS umgangen (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004).

Die Startdosis bei einem FC sollte individuell auf den Patienten angepasst werden

und auf Angaben in der Anamnese basieren. Falls Werte in der Literatur vorhanden sind, sollten diese mit der Menge verglichen werden. Wichtig ist, dass zu Anfang eine Menge verwendet wird, die wahrscheinlich unterhalb des Schwellenwertes liegt. Somit ist es möglich, die aktuelle Empfindlichkeit des Patienten herauszubekommen (Menge, bei der milde Symptome auftreten und Menge, bei der keine Symptome auftreten). Handelt es sich um IgE-medierte Reaktionen, so werden die ansteigenden Dosen im Abstand von 15 – 30 min. verabreicht (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004). Die Zufuhr wird gestoppt, wenn objektive oder anhaltende subjektive Symptome ausgelöst werden können. Da es zu schweren Reaktionen kommen kann, sollte diese Prozedur nur von geübtem Personal ausgeführt werden und Medikamente sowie andere Utensilien zur Behandlung einer Anaphylaxis müssen griffbereit sein (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Nach Abschluss des Provokationstests erfolgt die Entblindung und eine Ernährungsempfehlung (ASERO et al., 2007). Erst zwei Stunden nach der letzten Dosis sollte der Patient entlassen werden, um mögliche Spätreaktionen beurteilen zu können (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004). Die Beurteilung des Provokationstest wird mit „positiv“ und „wahrscheinlich positiv“ getroffen, wobei das letztgenannte angebracht ist, wenn der DBPCFC negativ, aber der OFC positiv ausfällt (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004). Fällt der Test positiv aus, so muss der Patient anschließend eine Eliminationsdiät beginnen (ASERO et al., 2007).

Auch in der diagnostischen Aufarbeitung von nicht-IgE-medierten Nahrungsmittelallergien sind orale Provokationstests unentbehrlich. Sie werden allerdings nach einem speziellen Protokoll durchgeführt, das sich von dem oben beschriebenen Protokoll für IgE-medierte Nahrungsmittelallergien unterscheidet. Bei der Enterocolitis wird z. B. nur eine einzige Dosis des Nahrungsmittels verabreicht, die dem Gewicht des Kindes angepasst wird (EIGENMANN et al., 2008).

Ist bei chronischen Krankheiten das auslösende Nahrungsmittel noch Bestandteil der Ernährung, wird üblicherweise vor einem OFC eine Eliminationsdiät durchgeführt und beurteilt ob sich während dieser Zeit die Symptomatik bessert (SICHERER & SAMPSON, 2010).

1.5.4. Eliminationsdiät mit anschließender Provokation

Eine Eliminationsdiät bietet sich an, wenn aus der Anamnese hervorgeht, dass nur ein oder wenige Nahrungsmittel für die Symptome des Patienten verantwortlich sein könnten (BAHNA, 2003). Um einen Eindruck über die Art und Schwere der Symptome zu bekommen, sollte der Patient zunächst für zwei Wochen ein tägliches Protokoll über Essgewohnheiten und unerwünschte Reaktionen führen. Die anschließende Eliminationsdiät sollte mindestens so lange wie die Dauer der symptomfreien Intervalle zw. zwei Episoden durchgeführt werden (BAHNA, 2003), bzw. mindestens zwei Wochen lang (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995). Während der Eliminationsdiät sollte der Patient dazu angehalten werden, seine Symptome täglich auf einer Skala einzuordnen. Wenn innerhalb von zwei Wochen keinerlei Besserung erfolgt, ist eine Nahrungsmittelallergie als Auslöser für die Beschwerden relativ unwahrscheinlich (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995). Ist der Patient während der Eliminationsdiät ohne Medikamente symptomfrei, sollte im Anschluss eine Provokation mit einem einzelnen Nahrungsmittel über mehrere Tage in kleinen Mengen ausprobiert werden (BAHNA, 2003). Fällt diese Provokation im Rahmen eines OFC positiv aus, so sollte dieses Ergebnis mit Hilfe eines DBPCFC überprüft werden (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995; BAHNA, 2003).

1.5.5. Wissenschaftlich nicht anerkannte diagnostische Tests

Die diagnostische Aussagekraft dieser alternativen Tests, wie z. B. des Basophilen-Aktivierungstests, des kinesiologicalen Muskeltests, des zytotoxischen Tests oder des Elektrodermaltests, ist wissenschaftlich nicht erprobt (BERNI CANANI et al., 2008; SICHERER & SAMPSON, 2010). Auch die Bestimmung nahrungsmittelspezifischer IgG liefert keinen sicheren Beweis für das Vorliegen einer Nahrungsmittelüberempfindlichkeit (STAPEL et al., 2008).

Allen Verfahren ist gemein, dass sie das verursachende Nahrungsmittel bei einem Patienten mit einer vermuteten Nahrungsmittelallergie nicht identifizieren können. Zudem zeigen sie eine inakzeptable hohe Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen (BERNI CANANI et al., 2008). Aus diesen Gründen sollten diese Tests bei der diagnostischen Aufarbeitung der Nahrungsmittelallergie nicht eingesetzt werden (SICHERER & SAMPSON, 2010). Trotz der genannten Kritikpunkte, erfreuen sich alternative Testmethoden einer großen Beliebtheit in der Praxis (BERNI CANANI et al., 2008), so dass die einzelnen Verfahren im

Folgenden kurz erläutert werden.

a) Nahrungsmittelspezifische Immunglobuline G

Sehr seltene unerwünschte Reaktionen auf Nahrungsmittel werden ganz oder teilweise durch IgG hervorgerufen und sind somit mit einem steigenden IgG-Spiegel assoziiert. Dazu zählen z. B. das Heiner Syndrom oder gastrointestinale Blutungen (BAHNA, 2003; SICHERER & SAMPSON, 2010). Grundsätzlich ist das Vorkommen von IgG im Serum physiologisch und deutet lediglich auf eine Exposition mit dem entsprechenden Nahrungsmittel hin. Nur in seltenen Fällen ist ein hoher IgG-Titer Basis für eine nicht-IgE-medierte immunologische Reaktion (BAHNA, 2003).

b) Basophilen-Aktivierungstest

Dieser Test wird in unterschiedlichen Varianten angeboten, z. B. als Durchflußzytometrie und Messung bestimmter Oberflächenmarker von basophilen Granulozyten. Alle Formen basieren auf der *in vitro* Aktivierung basophiler Granulozyten nach Inkubation mit dem vermutlich verursachendem Nahrungsmittel. Immunglobuline E, die sich im Serum von Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie befinden, binden an die Fcε Rezeptoren auf der Oberfläche der basophilen Granulozyten. Nach Bindung des AG erfolgt die Freisetzung von z. B. Histamin. Verglichen mit der bloßen Bestimmung der IgE soll dieses Prinzip die Situation *in vivo* besser widerspiegeln (ASERO et al., 2007).

c) Kinesiologischer Muskeltest

In der Praxis wird dieser Test sehr häufig angewandt. Der Patient hält dabei ein Gefäß mit einem Nahrungsmittel in einer Hand, während der Untersucher die Muskelstärke des anderen Armes durch leichten Druck auf den Unterarm testet. Auf Basis der Energiebilanz der Muskulatur wird anschließend die Diagnose der Nahrungsmittelallergie gestellt (BEYER & TEUBER, 2005).

d) Zytotoxischer Test

Auf einem Papierstreifen aufgebrauchte Nahrungsmittel trocknen und werden dann mit einem frischen Tropfen Blut des Patienten versehen. Anschließend wird jegliche morphologische Veränderung der Leukozyten untersucht und als positiv gewertet (BEYER & TEUBER, 2005).

e) Elektrodermaler Test

Ein Gerät misst bei diesem Test die Stromleitfähigkeit der Haut des Patienten, der in den Stromkreis integriert wird. Eine abgedichtete Glasflasche gefüllt mit einem Nahrungsmittelextrakt wird mit einer Aluminium-Platte, die sich im Stromkreis befindet, in Kontakt gebracht. Kommt es dann zu einem Abfall der Stromleitfähigkeit, kann die Diagnose „Nahrungsmittelallergie“ aufgrund einer Störung im Magnetfeld gestellt werden (BEYER & TEUBER, 2005).

1.6. Therapie

Der Mangel an Behandlungsmöglichkeiten der Nahrungsmittelallergie steht im Kontrast zu den erfolgreichen Therapieformen anderer allergischer Krankheiten wie Asthma, allergischer Rhinitis und Insektengift-Anaphylaxis. Neben antiinflammatorischen Behandlungen (z. B. topische Steroide) gibt es Immuntherapien, die sehr effektiv sind (SICHERER & SAMPSON, 2009). Die primäre Therapie einer Nahrungsmittelallergie ist das Vermeiden des Nahrungsmittels (SICHERER & SAMPSON, 2010), doch gibt es durchaus andere Behandlungsstrategien.

1.6.1. Vermeidung, Eliminationsdiät

Wird eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert, ist es notwendig, die verursachenden Allergene zu identifizieren. Eine unbegründete Elimination eines Nahrungsmittels kann eine mangelhafte Nährstoffversorgung bedeuten und gerade bei Säuglingen und Kindern das Wachstum behindern (CHRISTIE et al., 2002; MATLIK et al., 2007). So muss insbesondere bei Kindern mit einer Kuhmilchallergie ein adäquater Ersatz gefunden werden, um eine normale Entwicklung zu gewährleisten. Es wird allerdings nicht empfohlen, die Kuhmilch durch die Milch einer anderen Tierart, wie z. B. Ziege, zu ersetzen, da die Kreuzreaktivität hoch ist. Bewährt hat sich der Einsatz einer extensiv hydrolysierten Milchersatznahrung sowie einer Milchersatznahrung basierend auf Aminosäuren (AS) (EIGENMANN et al., 2008).

Die Vermeidung eines Nahrungsmittels ist zusätzlich sehr oft mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten, aber auch seiner Angehörigen verbunden (AVERY et al., 2003). Eine sehr strenge Diät kann zu einer Bürde werden und den Patienten isolieren. In solchen Fällen sollte eine psychologische Unterstützung in Anspruch genommen werden (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al.,

1995). Auch die Ausarbeitung einer passenden Eliminationsdiät kann sehr schwierig und aufwendig sein. Nahrungsmittel müssen neu zubereitet werden und auch die Ernährung der anderen, nicht allergischen Familienangehörigen, wird verändert (EIGENMANN et al., 2008). Ein zusätzliches Problem stellt die Verarbeitung vieler Allergene, v. a. Milch und Ei, in Fertigprodukten und Fertiggerichten dar (EIGENMANN et al., 2008). Vorsicht ist auch bei Gerichten in Restaurants geboten (SICHERER & SAMPSON, 2010). Eine versehentliche Aufnahme ist daher nicht ungewöhnlich. Auch während der Herstellung eines Lebensmittels kann es zu Kontaminationen mit dem Allergen kommen (EIGENMANN et al., 2008). Mehrfach genutzte Schneidebretter, Brot- oder Schneidemaschinen sowie Mixer können eine Gefahrenquelle darstellen (SICHERER & SAMPSON, 2010). Vor allem bei Nüssen ist es ein ernsthaftes Problem, da es sich meistens um Kontaminationen mit größeren Partikeln handelt, die schwere Reaktionen auslösen können (EIGENMANN et al., 2008). Somit beinhaltet die Aufklärung und Schulung über das Vermeiden des Allergens auch die sorgfältige Beachtung von Etiketten. In den USA schreiben Lebensmittelkennzeichnungs-Gesetze die Verwendung einfacher englischer Wörter wie z. B. „Milch“ anstatt Kasein vor, um auf ein Allergen hinzuweisen. Es besteht lediglich eine Kennzeichnungspflicht für Milch, Ei, Weizen, Soja, Erdnuss, Nüsse, Fisch und Krustentiere (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Eine konsequente Elimination des Nahrungsmittels sollte zu einer Remission der klinischen Symptome führen. Kommt es innerhalb von zehn Tagen zu keiner deutlichen Verbesserung und innerhalb von einem Monat zu keiner Remission, sollte die Diagnose der Nahrungsmittelallergie überprüft werden. Bei Kindern sollte dies regelmäßig in bestimmten Intervallen erfolgen, da bei sehr jungen Kindern die Nahrungsmittelallergie oft mit dem Älterwerden zurückgeht. Bei einer Milch- oder Eiallergie sollte jährlich eine Überprüfung stattfinden (BRUIJNZEEL-KOOMEN et al., 1995).

1.6.2. Allergenspezifische Therapien

Das Ziel der allergen-spezifischen Behandlungen ist die Veränderung der allergischen Reaktion auf das oder die verursachende(n) Protein(e). Dabei soll es zu keiner unerwünschten Immunreaktion auf die Therapie selbst kommen. Sofern diese Therapieansätze Erfolg haben, könnte das Nahrungsmittel dann wieder in normaler Menge konsumiert werden, ohne Symptome auszulösen. Ein Nachteil

dieses Konzepts ist, dass für jedes einzelne Allergen eine separate Therapie maßgeschneidert werden müsste. Die Forschung beschäftigt sich jedoch primär mit der Therapie der Erdnussallergie. Viele Studien befinden sich noch in der vorklinischen Phase (SICHERER & SAMPSON, 2009).

a) Subkutane Immuntherapie

Eine Verbesserung der Nahrungsmittelallergie wurde mit Hilfe einer subkutanen Birkenpollen-Immuntherapie beim OAS demonstriert. Die Therapiegruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach drei Monaten einen signifikanten Rückgang im SPT mit Birkenpollen- und Apfelallergenen, sowie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und einen Anstieg der IgG 4 (BOLHAAR et al., 2004). In einer ähnlichen Studie wurden diese Ergebnisse bestätigt. Nach einem Jahr der subkutanen Immuntherapie (SIT) mit Birkenpollen tolerierten die Patienten deutlich größere Mengen an Äpfeln oder Haselnüssen (BUCHER et al., 2004). Eine Studie, die untersuchte, wie lange der positive Effekt einer SIT mit Birkenpollen anhält, zeigte, dass 30 Monate nach Beenden der Therapie immer noch > 50,0 % der Patienten eine Toleranz gegenüber Äpfeln zeigten, wobei die Reaktivität im SPT mit frischem Apfel zunahm (ASERO, 2003). Keinen Unterschied zw. der Kontrollgruppe und der Therapiegruppe und somit keinen Nutzen einer SIT mit Birkenpollen bei Patienten mit einer Allergie auf Äpfel, demonstrierte eine Studie aus dem Jahre 2004 (HANSEN et al., 2004).

Patienten mit einer Erdnussallergie, die nach Verzehr von Erdnüssen Anaphylaxis zeigten, konnten nach einem Jahr der SIT mit nativen Erdnussextrakten zwar mehr Erdnüsse als vor Therapiebeginn tolerieren, doch kam es nach den Injektionen oft zu anaphylaktischen Reaktionen (NELSON et al., 1997).

b) Orale Immuntherapie, sublinguale Immuntherapie

Diese Form der Immuntherapie ist momentan der Schwerpunkt der Forschung (SICHERER & SAMPSON, 2010). Studien zeigen, dass die Antigenpräsentation über die Schleimhäute eine „Desensibilisierung“ bewirkt und möglicherweise die Induktion einer „Toleranz“ (SICHERER & SAMPSON, 2009). Eine Unterscheidung dieser beiden Termini ist wichtig. Bei einer Desensibilisierung ist eine tägliche Aufnahme des Allergens notwendig, um das Nahrungsmittel symptomfrei verzehren zu können. Eine Toleranz hingegen ermöglicht den gefahrlosen Verzehr des Nahrungsmittels trotz Perioden, in denen das Allergen nicht regelmäßig aufgenommen wird (SICHERER & SAMPSON, 2010).

Im Jahre 2008 wurde von Skripak und Mitarbeitern die erste randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie einer OIT der Milchallergie durchgeführt. Am ersten Tag der Therapie wurde die Milchs-dosis stufenweise bis auf 50,0 mg angehoben und in den anschließenden acht Wochen auf 500,0 mg erhöht. Diese Dosis wurde für drei bis vier Monate aufrechterhalten. Zu Beginn der Studie lag der Schwellenwert für die Auslösung allergischer Reaktionen bei 40,0 mg Milch. Nach Abschluss der OIT wurde sowohl in der Plazebo- als auch in der Therapiegruppe ein DBPCFC durchgeführt. Während der Schwellenwert in der Plazebogruppe unverändert bei 40,0 mg Milch lag, erhöhte sich dieser Wert in der Therapiegruppe auf einen Medianwert von 5.140,0 mg. Zudem stieg in der Therapiegruppe nach Abschluss der OIT die Konzentration der IgG 4 gegen Milch signifikant an (SKRIPAK et al., 2008).

Im selben Jahr folgte eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie von Longo und Mitarbeitern, die ebenfalls den Effekt der OIT bei der Milchallergie untersuchte. Sechzig Kinder zeigten im DBPCFC mit Milch Reaktionen und wurden in zwei Gruppen a 30 Kindern wahllos einsortiert. Gruppe A begann sofort mit der OIT, während Gruppe B eine milchfreie Diät durchführte. Nach einem Jahr waren bei einem OFC elf der 30 Kinder (36,0 %) der Gruppe A tolerant gegenüber Milch, 16 Kinder konnten eine begrenzte Menge von Milch tolerieren (5,0 – 150,0 ml). Drei Kinder wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie unter andauernden respiratorischen und abdominalen Beschwerden litten. Der DBPCFC fiel bei allen Kindern der Gruppe B nach einem Jahr positiv aus (LONGO et al., 2008). Es existiert auch eine Studie über den Einsatz der OIT bei der Erdnussallergie. Jones und Mitarbeiter führten 2009 eine offene Studie mit 39 Kindern durch, von denen 29 Kinder das Protokoll abschlossen. Die Kinder mussten laut Anamnese Reaktionen innerhalb von 60 min. nach Verzehr von Erdnüssen zeigen, im SPT positiv sein, sowie spezifische IgE gegen Erdnüsse oberhalb einer bestimmten Konzentration aufweisen. Nach einer initialen Steigerung innerhalb eines Tages bis zur maximalen (max.) tolerierten Einzeldosis an Erdnussprotein (max. 50,0 mg), folgte eine Aufbauphase über vier bis 22 Monate mit einer Zieldosis von 300,0 mg. Diese Menge wurde dann als Erhaltungsdosis bis zum OFC beibehalten. Nach dem OFC wurde die Erhaltungsdosis nochmals auf 1.800,0 mg angehoben. Am Ende der Studie tolerierten 27 Kinder beim OFC 3,9 g Erdnussproteine, 18 von ihnen ohne

Symptome. Symptome, die während der OIT auftraten, verschwanden von alleine oder konnten mit Hilfe von Antihistaminika kontrolliert werden (JONES et al., 2009).

Ob mit Hilfe der OIT ein nur vorübergehender oder lang anhaltender Effekt bewirkt werden kann, war Fragestellung zweier aufeinander aufbauender Studien von Rolinck-Werninghaus 2005 (ROLINCK-WERNINGHAUS et al., 2005) und Staden und Mitarbeiter 2007 (STADEN et al., 2007). Während an der ersten Studie nur drei Patienten mit IgE-mediierter Kuhmilch- bzw. Hühnereiallergie teilnahmen, untersuchte Staden 45 Kinder mit einer diagnostizierten Nahrungsmittelallergie gegen Kuhmilch oder Hühnerei. Die Kinder wurden in zwei Gruppen randomisiert. Dabei erhielt die eine Gruppe (Therapiegruppe) eine OIT nach dem Protokoll der vorausgegangenen Pilotstudie, die andere Gruppe (Kontrollgruppe) führte eine Eliminationsdiät durch. Nach durchschnittlich 21 Monaten Therapie wurden die Patienten erneut im Rahmen eines DBPCFC reevaluiert. Zwei Monate zuvor begannen auch die Patienten der Therapiegruppe eine Eliminationsdiät, um die Persistenz einer induzierten oralen Toleranz zu untersuchen. Während der Therapie sprachen 64,0 % der Kinder der Therapiegruppe gut oder zumindest partiell auf die OIT an. Beim DBPCFC nach der zweimonatigen Eliminationsdiät zeigten nur noch neun (36,0 %) der 25 Kinder der Therapiegruppe eine anhaltende vollständige Toleranz. Dieser Prozentsatz war fast identisch mit dem Prozentsatz der unbehandelten Kontrollprobanden (35,0 %). Sieben der 20 Kinder der Kontrollgruppe entwickelten eine vollkommene Toleranz ohne OIT (STADEN et al., 2007; SICHERER & SAMPSON, 2010). Zu erklären sind diese ähnlichen Ergebnisse in der Therapie- und der Kontrollgruppe durch den normalen Verlauf einer Kuhmilch- oder Hühnereiallergie, die im Regelfall mit dem Alter zurückgehen (BURKS et al., 2008).

Eine sublinguale Immuntherapie (SLIT) wurde im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie zur Behandlung der Haselnussallergie bei Erwachsenen durchgeführt. Dabei wurden lediglich bei 0,2 % der verabreichten Gesamtportionen systemische Reaktionen beobachtet und dies nur während der Steigerungsphase der Dosis. Innerhalb von fünf Monaten stieg bei den Patienten der Therapiegruppe der mittlere Schwellenwert für die Haselnussmenge, die allergische Symptome hervorruft, von 2,3 g vor

Therapiebeginn auf 11,6 g. In der Kontrollgruppe erhöhte sich der Schwellenwert lediglich von zuvor 3,5 g auf 4,1 g (ENRIQUE et al., 2005; SICHERER & SAMPSON, 2009).

Grundsätzlich ist der Vorteil der OIT und der SLIT, dass ursprüngliche Nahrungsmittel verwendet werden können und das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion verglichen mit der SIT geringer ist (SICHERER & SAMPSON, 2010). Die Erfolgsrate der OIT liegt im allgemeinen zw. 70,0 und 80,0 %. Misserfolge scheinen insbesondere bei Individuen vorzukommen, die zu Beginn der Therapie eine sehr hohe Konzentration an spezifischen IgE aufweisen (SICHERER & SAMPSON, 2009). Es sind noch mehr Studien notwendig, um die Sicherheit dieser Therapieformen sowie deren Erfolg und den zugrundeliegenden Mechanismus zu untersuchen (SICHERER & SAMPSON, 2010). Interessant ist die Frage, ob es möglich ist, mit der OIT oder der SLIT eine Langzeittoleranz zu induzieren. Solche Studien sollten eine Evaluierung der zellulären und humoralen Immunreaktionen über einen langen Zeitraum beinhalten (BURKS et al., 2008).

c) Technisierte Proteine

Die Verwendung technisierter Proteine für die allergenspezifische Immuntherapie ist ein sehr vielversprechender Ansatz (EIGENMANN et al., 2008; SICHERER & SAMPSON, 2010).

Der Grundgedanke ist, die Bindungsstellen der Nahrungsmittelproteine für spezifische IgE zu identifizieren und so zu modifizieren (durch Änderung der Aminosäuresequenz), dass weniger spezifische IgE gebunden werden (SICHERER & SAMPSON, 2009). Die Fähigkeit, T-Zellen zu stimulieren, bleibt anscheinend trotz dieser Modifikation erhalten (EIGENMANN et al., 2008; SICHERER & SAMPSON, 2009).

Bei vielen Nahrungsmittelallergenen sind die Eigenschaften der IgE-Bindungsstelle mittlerweile sehr gut erforscht. Beispielsweise wurden die notwendigen AS für die IgE-Bindungsstelle auf dem Milchprotein Kasein sowie auf Weizenproteinen bereits genau beschrieben (EIGENMANN et al., 2008). Mit Hilfe dieses Wissens wurden bis heute schon hypoallergene Mutanten der Erdnuss, hypoallergener Fisch und hypoallergene Apfelallergene generiert.

Der Nutzen dieser technisierten Proteine wurde bisher nur in Mäusemodellen erfolgreich erprobt; humane Studien befinden sich in der Planung (SICHERER &

SAMPSON, 2009).

d) Peptid-Immuntherapie

Bei dieser Strategie wird eine Vakzine hergestellt, die aus zahlreichen kleinen Peptiden besteht. Diese Peptide beinhalten die Aminosäuresequenz des nativen Nahrungsmittelallergens, allerdings mit einer sequentiellen Überschneidung. So werden zwar T-Zell-Epitope präsentiert, aber Vernetzungen von IgE verhindert, da Peptide fehlen, die dafür groß genug sind. Bisher gibt es zwar erfolgversprechende Studien mit Mäusemodellen, doch stellt die Stabilität und die Einheitlichkeit der Vakzine ein praktisches Problem dar. Deshalb gibt es auf diesem Gebiet momentan keine neuen Entwicklungen (SICHERER & SAMPSON, 2009).

e) Konjugation der Allergene mit stimulatorischen Sequenzen

Auch bei diesem Therapieansatz wird eine Vakzine hergestellt, deren Allergene mit einer stimulatorischen Sequenz versehen werden, die eine nicht-allergische Immunreaktion auslösen (z. B. pathogenassoziierte Molekülmuster wie nicht methyliertes Cystein). Diese Sequenzen wirken als Immunstimulanz, verhindern als räumliches Hindernis die IgE-Bindung und fördern die Th1-Reaktivität. Bisher geben humane Studien, in denen Umweltallergene verwendet wurden, Anlass zur Hoffnung (SICHERER & SAMPSON, 2009).

f) Bakterielle Plasmid-DNA

Der mögliche Nutzen für die Immuntherapie, ein Allergen in einer bakteriellen Plasmid-DNA zu verschlüsseln, basiert auf der Hypothese, dass endogen produzierte Allergene keine allergische Immunreaktion hervorrufen. Bisher hat sich diese Vermutung nur in Mäusemodellen bestätigt. Eine Prävention der Erdnussallergie war durch orale Gabe des Erdnussallergenes Ara h 2 möglich. In einer Folgestudie wurde dieses intramuskulär bei sensibilisierten Mäusen unterschiedlicher Stämme verabreicht. Ob eine Maus einen Schutz gegen die Erdnussallergie entwickeln konnte oder nicht, war davon abhängig, welchem Stamm sie angehörte. Diese stammesabhängigen Ergebnisse lassen auch beim Menschen unterschiedliche Resultate erwarten. Momentan werden allerdings keine Studien durchgeführt, die sich mit diesem Therapieansatz beschäftigen (SICHERER & SAMPSON, 2009).

1.6.3. Nicht-allergenspezifische Therapien

Die nicht-allergenspezifischen Therapieansätze zielen auf eine Suppression der Immunreaktion ab. Während einige lediglich bewirken, dass die Reizschwelle angehoben wird, lassen andere auf eine permanente Heilung der Nahrungsmittelallergie hoffen (SICHERER & SAMPSON, 2009).

Die Behandlung einer nahrungsmittel-induzierten Anaphylaxis ist nur durch die prompte Gabe von Epinephrin möglich.

a) Anti-Immunglobuline E

Das Prinzip dieser Therapie ist die Neutralisation der nahrungsmittelspezifischen IgE, da diese eine zentrale Rolle bei akuten allergischen Reaktionen spielen. Mit Hilfe von AK, die sich gegen die spezifischen IgE richten, versucht man diese zu binden und zu inaktivieren, solange sie noch nicht an hoch-affine IgE-Rezeptoren gebunden sind.

In einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie wurde diese Therapie mit humanen monoklonalen Anti-IgE bei 84 Patienten mit einer Erdnussallergie angewandt. Die Resultate waren dabei nicht einheitlich. Bei ca. 25,0 % der Patienten veränderte sich die Reizschwelle für die Erdnussmenge, die allergische Reaktionen auslöst, nicht. Ein weiteres Viertel der Patienten tolerierte am Ende der Therapie über 20 Erdnüsse. Eine weitere Studie, die sich mit dem Einsatz Anti-IgE bei der Therapie der Erdnussallergie auseinandersetzte, wurde aus Sicherheitsgründen abgebrochen, bevor aussagekräftige Ergebnisse ermittelt werden konnten. Hoffnung machte der Behandlungsversuch der eosinophilen Gastroenteritis bei neun Personen mit Anti-IgE. Die Patienten wurden alle zwei Wochen über vier Monate behandelt. Der Symptomen-Score sowie die Anzahl der Eosinophilen im Duodenum und im Antrum des Magens nahmen ab, nicht aber die im Ösophagus (SICHERER & SAMPSON, 2009).

b) Chinesische pflanzliche Medizin

In einer Studie konnten mit Hilfe eines Präparates aus neun Pflanzen, genannt FAHF-2 (Food Allergy Herbal Formula 2), anaphylaktische Reaktionen aufgrund einer Erdnussallergie bei Mäusen gestoppt werden. Über sechs Wochen wurde täglich FAHF-2 oder Plazebo den Erdnuss-sensibilisierten Mäusen verabreicht. Eine monatliche Provokation mit Erdnüssen gab Auskunft über den aktuellen Schutz der Mäuse. Bei jeder Provokation kam es in der Kontrollgruppe zu

anaphylaktischen Reaktionen, während die Mäuse in der Therapiegruppe bis zu sechs Monate lang geschützt waren. Eine erneute Gabe von FAHF-2 führte zu einer Auffrischung und somit Verlängerung dieses Schutzes (SICHERER & SAMPSON, 2009). Die Konzentration der spezifischen IgE sank bei den therapierten Mäusen um 50,0 % ab, die Konzentration der IgG 2a nahm um 60,0 % zu (SICHERER & SAMPSON, 2010). Beim Menschen laufen momentan Anwendungsbeobachtungen (SICHERER & SAMPSON, 2009).

c) Zytokine und Antizytokine

Die Gabe von Zytokinen und Antizytokinen soll inflammatorische Signale stoppen. So könnte zwar einerseits eine Sensibilisierung verhindert werden, aber auch nützliche abwehrende Immunreaktionen unterbrochen werden. In einer Studie von Frossard wurde technifizierter Lactobacillus verwendet, um das suppressiv regulatorische Zytokin IL-10 Mäusen mit einer Milchallergie zuzuführen. Sowohl die Reaktivität als auch die Sensibilisierung konnten dadurch reduziert werden. Ando untersuchte die orale Gabe von TGF- β , von dem man annimmt, dass es bei oraler Aufnahme (z. B. über die Muttermilch) eine Toleranz induzieren kann. Den Mäusen wurde sowohl TGF- β als auch Ovalbumin oral verabreicht. Dies führte zu einer Reduktion der spezifischen IgE und IgG 1 gegen Ovalbumin, einer Abnahme der T-Zell-Reaktivität sowie der Hautreaktionen vom Soforttyp im Vergleich zu Mäusen, die oral nur Ovalbumin ohne TGF- β verabreicht bekommen hatten. Eine Studie über die Wirksamkeit von anti-IL-5 bei Patienten mit einer eosinophilen Ösophagitis befindet sich in der Vorbereitung (SICHERER & SAMPSON, 2009).

d) Antihistaminika, anti-inflammatorische Medikamente, Epinephrin

Verschiedene Medikamente können die Symptome, die durch Nahrungsmittel ausgelöst werden, lindern. Beispielsweise helfen Antihistaminika manchmal, die Symptome des OAS abzumildern. Anti-inflammatorische Therapien können bei einer eosinophilen Ösophagitis oder Gastroenteritis von Nutzen sein. Die wichtigste Behandlung einer nahrungsmittelinduzierten anaphylaktischen Reaktion ist jedoch die prompte Gabe von Epinephrin (SICHERER & SAMPSON, 2010). Deswegen sollten Patienten, die auf den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel mit Anaphylaxis reagieren, ein selbst-injizierbares Epinephrin sowie einen schriftlichen Notfallplan jederzeit bei sich tragen (ASERO et al., 2007).

2. Futterunverträglichkeit beim Hund

Während unter “Futtermittelallergie” alle immunologisch-medierten Reaktionen auf Futterantigene fallen, umfasst der Begriff “Futtermittelintoleranz” Reaktionen, bei denen das Immunsystem nicht beteiligt ist. Unter dem Terminus “Futterunverträglichkeit” lassen sich beide Kategorien zusammenfassen. Juckreiz ist das häufigste Symptom im Zusammenhang mit dieser Krankheit. Eine sichere Diagnose kann nur mit Hilfe einer Eliminationsdiät und anschließender Provokation gestellt werden (VERLINDEN et al., 2006).

2.1. Nomenklatur

Im Jahre 2001 wurden von der Arbeitsgruppe „Kanine Atopische Dermatitis“ des amerikanischen College für Veterinärdermatologie (ACVD = American College of Veterinary Dermatology) Empfehlungen gegeben bezüglich Termini, die häufig im Bereich der Veterinärallergologie verwendet werden (OLIVRY et al., 2001). Eine Anpassung dieser Begriffsbestimmungen erfolgte im Jahre 2006 durch Halliwell in Anlehnung an die Definitionen der WAO aus dem Jahre 2004 (JOHANSSON et al., 2004; HALLIWELL, 2006). So versteht man z. B. unter „Hypersensitivität“ objektiv reproduzierbare Symptome, die durch die Exposition mit einem bestimmten Stimulus in einer Dosis ausgelöst werden, die ein normaler Hund toleriert. Eine „Allergie“ ist demnach eine hypersensitive Reaktion, ausgelöst durch eine spezifische immunologische Antwort auf ein Allergen und kann sowohl durch AK als auch durch Immunzellen mediiert sein. Sind IgE involviert, so handelt es sich um eine „IgE-medierte Allergie“. Ist bei der Entstehung der hypersensitiven Reaktion kein immunologischer Mechanismus beteiligt, liegt eine „nicht-allergische Hypersensitivität“ bzw. eine „Futtermittelintoleranz“ vor (HALLIWELL, 2006). Dazu zählen sowohl die Futtermittelvergiftung, als auch pharmakologische und metabolische Reaktionen (HILLIER & GRIFFIN, 2001). Es erfolgt somit klar eine Unterscheidung zw. immunologischen und nicht-immunologischen Reaktionen auf die Futterraufnahme (VERLINDEN et al., 2006).

Da es manchmal schwierig ist, die wahre Pathogenese zu ergründen, sollte vorerst der Begriff „adverse food reactions“ verwendet werden (HILLIER & GRIFFIN, 2001; KENNIS, 2006), das deutschsprachige Äquivalent wäre die „Futterunverträglichkeit“. Unter diesen Begriff fallen alle klinisch abnormalen

Reaktionen im Zusammenhang mit der Aufnahme eines Futters oder Futterzusatzstoffes (HILLIER & GRIFFIN, 2001).

2.2. Epidemiologie

Die Aussagen in der veterinärmedizinischen Literatur bezüglich der Inzidenz der Futtermittelallergie beim Hund sind kontrovers. Genaue Zahlen sind nicht bekannt (VERLINDEN et al., 2006).

Verschiedenen Studien zufolge liegt die Inzidenz bei 14,0 % (DENIS & PARADIS, 1994), 17,0 % (CHESNEY, 2002) oder sogar bei 33,0 % (VROOM, 1995). In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie aus der Schweiz waren 65 von 259 Hunden (25,1 %), die im Zeitraum eines Jahres in acht verschiedenen Kliniken aufgrund klinischer Symptome einer Umweltallergie oder Futterunverträglichkeit vorstellig wurden, futtermittelallergisch (PICCO et al., 2008). Die meisten Autoren stimmen jedoch überein, dass die Diagnose der Futtermittelallergie selten gestellt wird und nur für 1,0 % aller Hautkrankheiten beim Hund verantwortlich ist. Da die Diagnosefindung jedoch schwierig und sehr aufwändig ist, könnte die wahre Inzidenz höher liegen (VERLINDEN et al., 2006).

Betrachtet man nur die Summe der allergischen Hautkrankheiten des Hundes, so ist die Futtermittelallergie nach der Flohspeichel- und Umweltallergie die dritthäufigste Allergie (VERLINDEN et al., 2006). Von den nicht-saisonalen Allergien des Hundes sind 23,0 – 62,0 % auf eine Futtermittelallergie zurückzuführen (JEFFERS et al., 1991).

Sehr häufig leidet ein Hund an mehr als einer Allergie. In einer Studie von White aus dem Jahre 1986 waren von 30 futtermittelallergischen Hunden sieben Hunde zusätzlich allergisch gegen Flohspeichel, Umweltallergene, intestinale Parasiten oder Insulin (WHITE, 1986). Im Zeitraum von März 2003 bis März 2004 wurden von der veterinärmedizinischen Abteilung für Dermatologie der North Carolina State University 42 Hunde als Futtermittelallergiker diagnostiziert. Die klinische Symptomatik beruhte lediglich bei 21 dieser Hunde (45,0 %) ausschließlich auf der Futtermittelallergie. Neunzehn Hunde (40,0 %) wiesen eine zusätzliche Umweltallergie auf, vier Hunde (8,0 %) eine zusätzliche Flohspeichelallergie. Alle drei Formen der Allergie zeigten drei der futtermittelallergischen Hunde (6,0 %) (JACKSON et al., 2005). In der Studie von Picco aus dem Jahre 2008

besserten sich elf der 259 Hunde (4,2 %) nur teilweise während der Eliminationsdiät oder litten sowohl an einer Umweltallergie als auch an einer Futterunverträglichkeit (PICCO et al., 2008). Das Risiko, eine Futtermittelallergie zu entwickeln, ist grundsätzlich nicht vom Geschlecht des Tieres abhängig (KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008). Auch eine Rasseprädisposition wurde bisher nicht statistisch bestätigt, wird in der Literatur jedoch bei bestimmten Rassehunden wie Boxer, Cocker- und Springer-Spaniel, Collie, Dalmatiner, Deutscher Schäferhund, Lhasa Apso, Zwergschnauzer, Retriever, Shar Pei, Soft Coated Wheaten Terrier (SCWT), Dachshund und West Highland White Terrier beschrieben (VERLINDEN et al., 2006). Dies konnte in der kürzlich erschienen Studie aus der Schweiz nicht bestätigt werden. Häufig werden von den Autoren die beliebtesten Hunderassen genannt. Bezogen auf die Schweizer Hundepopulation, betraf die Futterunverträglichkeit am häufigsten West Highland White Terrier, Mops, Rhodesian Ridgeback, Boxer und den Deutschen Schäferhund (PICCO et al., 2008). Bei Mischlingen ist das Risiko laut Harvey niedriger (HARVEY, 1993), allerdings ohne statistisch signifikante Unterschiede zu Rassehunden (VERLINDEN et al., 2006).

Ein Hund kann in jedem Alter eine Futtermittelallergie entwickeln. Die meisten Autoren geben die Altersspanne von vier Monaten bis zu 14 Jahren an (VERLINDEN et al., 2006). Je nach Studie variiert das Durchschnittsalter und beträgt bei Chesney 15 Monate (CHESNEY, 2002), bei Rosser zwei Jahre (ROSSER, 1993), bei Harvey vier bis sechs Jahre (HARVEY, 1993) und bei Jackson knapp zweieinhalb Jahre (JACKSON et al., 2005).

Erste Symptome treten oft vor Erreichen des ersten Lebensjahres auf (VERLINDEN et al., 2006): 33,0 % bei Rosser (ROSSER, 1993), 51,0 % bei Harvey (HARVEY, 1993), 48,0 % bei Denis und Paradis (DENIS & PARADIS, 1994) und 36,0 % bei White (WHITE, 1998). Bestätigt wurde dies 2008 von Picco und Mitarbeitern. Bezüglich der Umweltallergie traten nur bei 16,0 % der betroffenen Hunde die ersten Symptome vor dem ersten Lebensjahr auf und 78,0 % waren jünger als drei Jahre. Futtermittelallergische Hunde hingegen zeigten in 48,0 % der Fälle Symptome vor dem ersten Lebensjahr und 83,0 % der betroffenen Hunde in den ersten drei Jahren (PICCO et al., 2008). Andererseits berichten manche Autoren von einem vorausgegangen Kontakt mit dem Futtermittelallergen für ein bis zwei Jahre bevor, die ersten Symptome auftreten

(WALTON, 1967; WHITE, 1986; DENIS & PARADIS, 1994).

2.3. Ätiopathogenese

Die tatsächliche Pathogenese der Futtermittelallergie beim Hund ist bis zum heutigen Tage nicht geklärt (HILLIER & GRIFFIN, 2001; KENNIS, 2006).

Wie beim Menschen auch, stellt der GIT beim Hund die größte Oberfläche des Körpers dar, die der Umwelt ausgesetzt ist (VERLINDEN et al., 2006). Im Gegensatz zu anderen Kompartimenten des Immunsystems wird das lokale Immunsystem des Darms durch das täglich aufgenommene Futter mit einer enormen Menge fremder AG konfrontiert (ROUDEBUSH et al., 2000). So ist es erstaunlich, dass die Futtermittelallergie beim Hund nicht häufiger vorkommt (HALL, 1994). Doch ist der GIT in der Lage, zw. Nährstoffen und potentiell gefährlichen Substanzen (z. B. Bakterien, Viren, Parasiten) zu unterscheiden und demzufolge mit einer Toleranz oder immunologischen Abwehr zu reagieren (ROUDEBUSH et al., 2000).

Vier Mechanismen sind für diese Aufgabe von großer Bedeutung (VERLINDEN et al., 2006):

- intakte Darmschranke
- Regulation der Immunantwort
- Elimination von AG
- Toleranz von AG

Eine Beeinträchtigung dieser Abwehrmechanismen kann eine Prädisposition für eine Futtermittelallergie zur Folge haben (GUILFORD, 1996b; VERLINDEN et al., 2006). Risikofaktoren, die diese Entwicklung begünstigen, sind in der veterinärmedizinischen Literatur nur unzureichend dokumentiert, doch zählen zu ihnen (ROUDEBUSH et al., 2000):

- Krankheiten, die zu einer Erhöhung der Permeabilität der Darmschleimhaut führen (z. B. virale Enteritis)
- selektiver IgA-Mangel
- schlechtverdauliche Proteine

- bestimmte Futter oder Futterzutaten
- das gleichzeitige Vorliegen anderer Allergien
- bestimmte Rassen
- Alter (jünger als ein Jahr)

Die Wissenschaft auf dem Gebiet der veterinärmedizinischen Allergologie ist allerdings noch weit davon entfernt, die vollständige Pathogenese von Futterunverträglichkeiten beim Hund zu verstehen (KENNIS, 2006).

2.3.1. Darmschranke

Die intakte Schleimhautbarriere des Darms gewährleistet mit Hilfe nicht-immunologischer und immunologischer Komponenten die Elimination von AG (VERLINDEN et al., 2006).

Die wichtigsten nicht-immunologischen Bestandteile der Darmschranke nennt folgende Aufzählung (adaptiert von Sampson (SAMPSON, 1991; VERLINDEN et al., 2006):

- Verhindern der Penetration aufgenommener AG durch:
 - intestinale Peristaltik
 - intestinalen Schleimhautfilm (Glykokalix)
 - intestinalen Mikrovillisaum
 - intakte Schleimhaut
- Vernichtung aufgenommener AG durch:
 - Magensäure und Pepsin
 - Enzyme des Pankreas und des Darms
 - Lysozym-Aktivität der intestinalen Epithelzellen

Das Resultat einer effektiven Verdauung aufgenommener Futterproteine sind freie AS und kleine Peptide, die nur schwache AG darstellen. Eine unvollständige Verdauung hingegen führt zu einer Exposition der Darmschleimhaut mit größeren Polypeptiden, die noch über ausreichende Antigenität verfügen, um eine allergische Reaktion auslösen zu können (ROUDEBUSH et al., 2000). Inwieweit

solch größere Polypeptide die Darmschleimhaut passieren können, ist abhängig von der Integrität der Schleimhaut. Diese wird u. a. von der Morphologie und Funktionalität der Enterozyten beeinflusst (GUILFORD, 1996b). Tight-junctions zw. den Enterozyten verhindern weitgehend den Eintritt von AG. Nach einer gastrointestinalen Infektion kommt es zu einem Anstieg der Antigenaufnahme, die wahrscheinlich auf eine Zerstörung der Tight-junctions zurückzuführen ist (HALL, 1994). Eine abnormale Permeabilität wurde zudem beim Irish Setter mit einer gluten-sensitiven Enteropathie beschrieben (HALL & BATT, 1991). Verbunden mit einer Schädigung der Darmschleimhaut stieg die Durchlässigkeit noch weiter an. Wurfgeschwister, die mit einer getreidefreien Nahrung großgezogen wurden und keinen Hinweis auf eine geschädigte Darmschleimhaut zeigten, wiesen ebenfalls eine erhöhte Permeabilität auf (HALL, 1994). Beim Neugeborenen ist die Durchlässigkeit der Enterozyten grundsätzlich gesteigert. Dies ermöglicht u. a. die Absorption der maternalen AK im Kolostrum (VERLINDEN et al., 2006). Neuere Studien zeigen, dass im Rahmen der postnatalen Entwicklung des Hundes die Aufnahme für die meisten Nährstoffe im Darm zw. Geburt und Erwachsenenalter abnimmt (BUDDINGTON & MALO, 2003). Doch auch beim erwachsenen Hund ist die gesunde Darmschleimhaut nicht vollständig undurchlässig für Makromoleküle (ROUDEBUSH et al., 2000). Ein geringer Teil (0,002 %) der Nahrungsproteine wird intakt absorbiert (HALLIWELL, 1992). Auch die Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst die Aufnahme von Proteinen. Die Absorption eines Proteins sinkt, wenn es zusammen mit anderen Proteinen aufgenommen wird und steigt, wenn das Protein zusammen mit Glukose aufgenommen wird (VERLINDEN et al., 2006).

Zu den immunologischen Komponenten der Darmschranke zählt u. a. das antigenspezifische IgA. Entdeckt wurde es in den 60er Jahren. Im Darm liegt es hauptsächlich in der sekretorischen Form vor. Zwei monomere IgA-Moleküle werden kovalent durch ein Peptid (J-Chain) miteinander zu einem Dimer verbunden. Dieses Dimer wird von den Plasmazellen der Lamina propria gebildet, um anschließend zur basalen oder basolateralen Membran der Epithelzellen zu diffundieren. Dort erhält es eine sekretorische Komponente, die u. a. von den Epithelzellen gebildet wird. Das somit entstandene sekretorische IgA ist resistent gegen enzymatischen Abbau. Es verbindet sich im Darmlumen bzw. der Schleimschicht des Darmepithels mit Futtermittelantigenen. Diese

Komplexbildung verhindert den Transport des AG durch das Darmepithel und erleichtert die proteolytische Verdauung des AG verglichen mit seiner freien Form (GUILFORD, 1996a; VERLINDEN et al., 2006). Zudem wird somit die Phagozytose durch Makrophagen begünstigt (GUILFORD, 1996a). Der größte Gehalt an IgA findet sich beim Hund im Duodenum und nimmt mit den folgenden Darmabschnitten mit Ausnahme des Kolons ab. Andere Immunglobulinklassen kommen in deutlich geringerer Anzahl im Darm vor. Das Verhältnis von IgA zu IgM und IgG in der normalen Schleimhaut des Hundes beträgt 2:1:1. Die IgA-Fraktion bleibt auch in der erkrankten Schleimhaut dominant, doch steigt der relative Anteil der IgG (GUILFORD, 1996a). Hunde mit chronischen Hautkrankheiten und Enteropathien weisen oft einen selektiven IgA-Mangel auf (ROUDEBUSH et al., 2000).

Die Produktion des sekretorischen IgA erfolgt, wie bereits erwähnt, durch Plasmazellen (VERLINDEN et al., 2006). Diese gehen aus B-Zellen des Darm-assoziierten Lymphatischen Gewebes (GALT = Gut Associated Lymphoid Tissue) hervor. Luminale AG wird von Enterozyten, M-Zellen und Makrophagen verarbeitet und mit Hilfe des MHC II Rezeptors T-Helferzellen präsentiert. Zytokine dieser T-Helferzellen (TGF- α , IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10) stimulieren B-Zellen, sich zu IgA-produzierenden Plasmazellen zu differenzieren (HALL, 1994; TIZARD, 2004). Diese Differenzierung erfolgt zum großen Teil auch nach Wanderung der B-Zellen in den Mesenteriallymphknoten (GUILFORD, 1996a).

Das GALT ist maßgeblich für die Elimination von AG und ihre Toleranz zuständig (VERLINDEN et al., 2006) und setzt sich aus kumulierten und nicht-kumulierten Anteilen zusammen. Die kumulierten Anteile umfassen lymphoide Knötchen, Peyer-Platten, follikel-assoziiertes Epithel und M-Zellen (GUILFORD, 1996a):

1) Lymphoide Knötchen

Diese 0,3 – 0,5 mm großen Knötchen aus lymphoiden Zellen sind in der Mucosa und Submucosa des gesamten Darms verteilt, besonders im Rektum. Ihr follikelassoziiertes Epithel, ihre strukturelle Organisation sowie Funktion scheint ähnlich den Peyer-Platten zu sein. Innerhalb des Knötchens sind B- und T-Zellen in der follikulären und parafollikulären Zone separiert.

2) Peyer-Platten

Der wesentliche Unterschied zu den lymphoiden Knötchen ist ihre Größe mit einem Längendurchmesser von wenigen Millimetern bis zu vier Zentimetern (cm). Sie setzen sich aus vielen lymphoiden Follikeln zusammen. Ihre Anzahl beträgt beim Hund ca. 20 Stück, beim Menschen 5 – 900 Stück. Sie sind in der Mucosa und Submucosa über den gesamten Darm verteilt. Ein Streifen von Peyer-Platten erstreckt sich auf den letzten 20 – 25 cm des Ileums. Neben dem follikel-assoziierten Epithel existieren efferente, aber keine afferenten Lymphgefäße, für den Transport der Lymphe zu den Mesenteriallymphknoten. Während die Kuppel oberhalb eines Follikels sowohl B-Zellen (v. a. Gedächtniszellen) als auch T-Zellen enthält, besteht der einzelne Follikel fast ausschließlich aus B-Zellen und die interfollikuläre Zone hauptsächlich aus T-Zellen. Die Peyer-Platten im Jejunum enthalten ca. 30,0 – 40,0 % aller T-Zellen und 40,0 – 70,0 % aller B-Zellen des Hundes. Die Mehrheit der B-Zellen sind Vorläuferzellen der IgA produzierenden Plasmazellen.

3) Follikel-assoziiertes Epithel

Dieses umgibt sowohl die lymphoiden Knötchen als auch die Peyer-Platten. Es leitet sich aus dem proliferierenden Epithel der Krypten ab und besteht im Duodenum und Jejunum zum größten Teil aus absorptiven Epithelzellen, durchsetzt mit einer kleineren Anzahl von Becherzellen und M-Zellen. Die letztgenannten prägen das follikel-assoziierte Epithel im Ileum.

Durch die geringere Anzahl an Becherzellen im Vergleich zum nicht-lymphoiden Gewebe ist die Schleimproduktion im Bereich des follikel-assoziierten Epithels reduziert. Zusätzlich fehlt diesem spezialisierten Gewebe die Transportkapazität für IgA. Diese beiden Umstände führen zu der Annahme, dass das follikel-assoziierte Gewebe als „Lücke“ fungiert, die einen Kontakt zw. lumenalem AG und dem Lymphepithel, das sich unterhalb des follikel-assoziierten Epithels befindet, ermöglicht.

4) Microfold Cells (M-Zellen)

Die Anzahl dieser spezialisierten Epithelzellen im follikel-assoziierten

Epithel ist abhängig von der Spezies und dem Alter des Tieres. Bei neugeborenen Nagetieren besteht das follikel-assoziierte Epithel fast ausschließlich aus M-Zellen. Das membranöse Zytoplasma der M-Zellen umfließt eine oder mehrere Zellen. Es handelt sich dabei normalerweise um Lymphozyten, Lymphoblasten oder Makrophagen. Dies hat zur Folge, dass die M-Zelle eine Ausstülpung ins Darmlumen von bis zu 0,3 Mikrometer (μm) formt. Kleine Mengen intaktes AG können so von der M-Zelle per Mikropinozytose aus dem Darmlumen aufgenommen werden und in Vakuolen zu Makrophagen oder Lymphozyten transportiert werden. Über die apikale Membran der M-Zellen können Lymphozyten allerdings auch ins Darmlumen auswandern.

Zu den nicht-kumulierten Anteilen des GALT zählen luminale und intraepitheliale Leukozyten, sowie Leukozyten in der Lamina propria. Im Vergleich zum intraepithelialen Kompartiment sammeln sich in der Lamina propria hauptsächlich B-Zellen an, deren größter Anteil die IgA produzierenden Plasmazellen darstellen. Die T-Zellen in der Lamina propria gehören hauptsächlich zur Subpopulation der T-Helferzellen, während es sich bei den intraepithelialen T-Zellen v. a. um regulatorische T-Zellen handelt. Auch dendritische Zellen sowie Makrophagen sind Effektorzellen des GALT (GUILFORD, 1996a).

Mancher Autor zählt neben den genannten Anteilen auch die Mesenteriallymphknoten zum GALT (ROUDEBUSH et al., 2000).

2.3.2. Orale Toleranz

Wie bereits bei der Nahrungsmittelallergie des Menschen beschrieben, handelt es sich bei der oralen Toleranz um einen Status der immunologischen Unempfindlichkeit gegenüber potentiellen Allergenen (KENNIS, 2006). Sie darf nicht einer mangelnden Immunreaktion gleichgestellt werden, vielmehr ist sie eine aktive, permanente und spezifische Immunantwort, die anstatt in einer Elimination des AG in einer Toleranz endet (GUILFORD, 1996a). Diese Toleranz ist für das Leben essentiell, jedoch nicht angeboren. Sie entwickelt sich in den ersten Lebenswochen. Wenn Welpen vom Muttertier abgesetzt und auf feste Nahrung umgestellt werden, müssen sie in der Lage sein, eine orale Toleranz zu entwickeln. Es ist bewiesen, dass Welpen dazu erst ab der sechsten Lebenswoche imstande sind. Wenn vor diesem Zeitpunkt neue Nahrung von den Welpen

aufgenommen wird, ist es unwahrscheinlich, dass sich eine Toleranz entwickelt und das Risiko einer Futtermittelallergie nimmt zu (VERLINDEN et al., 2006).

Die Aufnahme eines luminalen AG kann mittels Endozytose durch Enterozyten sowie M-Zellen erfolgen. Diese Zellen, sowie Makrophagen und dendritische Zellen der Peyer-Platten und der Lamina propria, verarbeiten das AG und präsentieren es mit Hilfe von MHC II Rezeptoren aktivierten B- und T-Zellen (HALL, 1994; GUILFORD, 1996a). Die Mechanismen der oralen Toleranz beruhen auch beim Hund auf zellulärer Suppression mit Hilfe regulatorischer T-Zellen sowie klonaler Anergie und richten sich grundsätzlich gegen TH1-Lymphozyten. Der determinierende Faktor für die Entscheidung, welcher Mechanismus greift, ist wahrscheinlich die Menge des AG. Hohe Dosen induzieren eine klonale Anergie, während niedrige Dosen eine Suppression bewirken (TIZARD, 2004). Im letzteren Falle verhindern regulatorische T-Zellen eine aktive zelluläre und humorale Immunantwort, indem sie lösliche Suppressorfaktoren ausschütten. Diese Form der oralen Toleranz scheint effektiver. Kommt es jedoch zu keiner weiteren Aufnahme des AG, nimmt die orale Toleranz wieder ab. Bei wasserlöslichen Proteinen hält sie ohne erneute Reexposition drei bis vier Monate an (GUILFORD, 1996a; VERLINDEN et al., 2006). Es handelt sich bei der oralen Toleranz um keine lokale Erscheinung. Das gastrointestinale Immunsystem neigt dazu, antigenexponierte Lymphozyten und somit auch die aktivierten regulatorischen T-Zellen in die Zirkulation abzugeben, so dass diese zu anderen lymphoiden Organen inklusive der Mesenteriallymphknoten, der Milz, dem Thymus und peripheren Lymphknoten wandern können. Somit kommt es zu einer systemischen Manifestation der gastrointestinalen Immunantwort (GUILFORD, 1996a).

Eine geschädigte Darmschleimhaut kann zur Folge haben, dass ein AG nicht auf vorgesehenem Wege das Immunsystem erreicht. Es umgeht sowohl die lymphoiden Knötchen als auch die Peyer-Platten und gelangt entweder über die Lymphe direkt in die Mesenteriallymphknoten oder über das mesenteriale Portalsystem in die Leber (GUILFORD, 1996a). Sowohl in den Lymphknoten als auch in der Leber wird es dann vom mononukleären Makrophagensystem abgefangen (ROUDEBUSH et al., 2000). Die Leber sezerniert ebenfalls IgA in die Galle. Einerseits dimeres IgA aus dem Darm, andererseits IgA-Moleküle, die lokal in der Leber produziert werden (GUILFORD, 1996a). Die Umgehung des

GALT könnte wichtig sein bei der Fragestellung, ob es zu einer immunologischen Abwehr oder Toleranz kommt (GUILFORD, 1996a).

2.3.3. Immunreaktionen auf Futtermittelantigene

Beim Menschen ist die IgE-medierte Überempfindlichkeitsreaktion und damit die Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I (anaphylaktischer Typ) am besten erforscht (VERLINDEN et al., 2006). Obwohl angenommen wird, dass auch beim Hund diese Art der Überempfindlichkeit bei Futterunverträglichkeiten eine wichtige Rolle spielt, ist anzunehmen, dass in vielen Fällen andere immunologische Mechanismen zugrunde liegen (CAVE, 2006). Dies wird beim Menschen und anderen Tieren bereits im Zusammenhang mit Krankheiten im Rahmen der Nahrungs- und Futtermittelallergie angenommen. Sowohl eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ II (zytotoxischer Typ, AK der Klasse IgG und IgM binden an ein AG, das Bestandteil einer Zelloberfläche ist), als auch vom Typ III (Immunkomplexmediierter Typ, AK binden an extrazelluläres AG) und Typ IV (zellmediierter Typ, T-Zell-Rezeptor bindet an AG in Verbindung mit einem MHC-Molekül auf Makrophagen oder Zielzelle) scheinen beteiligt zu sein. Ob diese immunologischen Mechanismen in die Pathogenese der Futtermittelallergie des Hundes involviert sind, ist nicht eindeutig bewiesen (VERLINDEN et al., 2006). Es sind auch Mischformen denkbar. Die genaue Pathogenese ist bis heute nicht geklärt (KENNIS, 2006). Reaktionen können, genauso wie beim Menschen, innerhalb von wenigen Minuten bis wenigen Stunden oder Tagen nach Aufnahme des auslösenden Futtermittels auftreten (VERLINDEN et al., 2006). Da die immunologische Basis einer adversen Reaktion nur selten bekannt ist, erscheint eine zeitliche Einteilung der klinischen Symptome sinnvoll (JEFFERS et al., 1991; VERLINDEN et al., 2006).

a) Sofortige Überempfindlichkeitsreaktion

Unerwünschte Reaktionen treten in diesem Falle meist innerhalb weniger Minuten bis weniger Stunden nach Aufnahme des Futters auf (VERLINDEN et al., 2006). Bei fehlender oraler Toleranz antwortet das Immunsystem eines Individuums auf ein harmloses AG, wie z. B. ein Protein aus der Nahrung, mit einer IgE- anstelle einer IgA-Produktion (VERLINDEN et al., 2006). Diese IgE-Produktion ist relevant für adverse Reaktionen, die sich zeitlich unmittelbar nach Antigenkontakt zeigen (KENNIS, 2006). Gesteuert wird diese IgE-Produktion auf zwei Wegen.

Zum einen werden AG bei atopischen Individuen von dendritischen Zellen verarbeitet und TH2-Lymphozyten präsentiert (TIZARD, 2004; KENNIS, 2006). Dies führt zu einer Aktivierung der TH2-Lymphozyten, die daraufhin IL-4 oder IL-13 ausschütten (TIZARD, 2004). Auch IL-5, IL-6 und IL-10 scheinen beteiligt zu sein (KENNIS, 2006). Zusammen mit anderen Kofaktoren stimulieren diese Zytokine die IgE-Produktion durch B-Zellen (TIZARD, 2004; KENNIS, 2006).

Zum anderen besitzen Mastzellen im GIT, wie auch in der Peripherie, auf ihrer Zelloberfläche hoch-affine Fcε Rezeptoren (TIZARD, 2004). Immunglobuline E binden an diese Rezeptoren und erreichen damit eine Sensibilisierung des Individuums gegen die entsprechende Futterkomponente (VERLINDEN et al., 2006). Die Konsequenz dieses Phänomens ist, dass sich beim nächsten Kontakt mit dem AG eine Degranulation der Mastzelle ereignet (VERLINDEN et al., 2006). Bindet das AG zwei IgE-Moleküle auf der Oberfläche einer Mastzelle, kommt es zu deren Quervernetzung. Als Folge wird ein Signal ausgelöst, das die Degranulation einleitet. Neben dem Zytokin IL-4, das wiederum die IgE-Produktion anregt, sowie weitere TH2-Lymphozyten aktiviert (TIZARD, 2004), werden chemische Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotriene aus den Granula freigesetzt (KENNIS, 2006). Beschränken sich die sensibilisierten Mastzellen auf den Darm, kommt es im Rahmen einer lokalen Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp zu einer Entzündung, die einen Verlust von Flüssigkeit, Blut und Plasmaproteinen in das Darmlumen bewirkt. Die angeregte Sekretion von Schleim und Chlorid beeinflusst neben der Motilität auch die Aktivität der Disaccharidase. Beide Störungen führen zu klinischen Symptomen wie Erbrechen, Durchfall und Gewichtsverlust. Eine weitere Degranulation von Mastzellen veranlasst eine Ansammlung eosinophiler Granulozyten in der Darmwand. Dies kann in einer eosinophilen Gastroenteritis enden. Eine weitere Folge ist die entzündungsbedingte Permeabilitätssteigerung der Darmwand. Zunehmende Mengen absorbierter Makromoleküle können die allergische Reaktion verschlimmern oder sogar zu einer multiplen Überempfindlichkeit führen. Verlässt das AG den Darm und gelangt in die Zirkulation, kann es sensibilisierte basophile Granulozyten sowie Mastzellen in der Haut erreichen und auch hier eine allergische Reaktion mit anschließender Entzündung hervorrufen. Dies kann auch geschehen, wenn Entzündungsmediatoren gastrointestinaler Mastzellen in die Blutbahn gelangen

(VERLINDEN et al., 2006).

b) Intermediäre Überempfindlichkeitsreaktion

Bezogen auf die Zeit, die von der Aufnahme des möglichen Futtermittelantigens bis zur adversen Reaktion verstreicht, scheinen intermediäre Überempfindlichkeitsreaktionen beim Hund häufig vorzukommen. Bei diesen Reaktionen, die einige Stunden nach Verzehr des Futters auftreten, handelt es sich wahrscheinlich um Reaktionen in der Spätphase einer IgE-medierten Mastzelldegranulation. Die Mediatoren der Mastzelle bewirken nicht nur eine Stimulierung der IgE-Produktion, sondern locken zudem eosinophile und neutrophile Granulozyten an (VERLINDEN et al., 2006). Diese Entzündungszellen setzen ebenfalls entzündungsfördernde Substanzen frei, die zu Reaktionen sechs bis zwölf Stunden nach Aufnahme des AG führen können (TIZARD, 2004).

Auch eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III, dem Immunkomplex-Typ, könnte eine mögliche Erklärung dieses Phänomens sein. Beim gesunden Menschen dominieren IgA-Komplexe die Lamina propria des Darmes. Sie sind nicht entzündungsfördernd und werden rasch über die Leber eliminiert (VERLINDEN et al., 2006). Es wird angenommen, dass sich beim Menschen mit einer Nahrungsmittelallergie IgE- und IgG-Komplexe in der gastrointestinalen Schleimhaut ansammeln (SAMPSON, 1991). Dies führt zum einen zu einer Aktivierung des Komplementsystems, zum anderen werden Phagozyten angezogen. Beides mündet letztendlich in einer Entzündungsreaktion (VERLINDEN et al., 2006). Immunglobuline G- und IgE-Komplexe stimulieren zudem eine weitere Mastzelldegranulation und die Einwanderung eosinophiler Granulozyten (CROWE & PERDUE, 1992).

c) Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion

Beim Menschen kommt es in solchen Fällen zu Reaktionen, die erst mehrere Stunden bis drei Tage nach Verzehr des Nahrungsmittels auftreten. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ III und IV (SAMPSON, 1991; CROWE & PERDUE, 1992). Häufig berichten die betroffenen Individuen von unspezifischen Symptomen wie rezidivierendem abdominalem Schmerz, Erschöpfung oder Arthropathien. Auch orale Ulzera können vorkommen (VERLINDEN et al., 2006). Beim Hund ist die

Prävalenz von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp auf Futtermittel unbekannt. Klinische Erfahrungen deuten allerdings auf ein Vorkommen hin (WALTON, 1967; WHITE, 1986; JEFFERS et al., 1991; VERLINDEN et al., 2006).

2.3.4. Futtermittelallergene

Alle Proteine im Hundefutter sind fremd für den Organismus des Hundes und somit potentielle AG. Doch nur ein Bruchteil der Proteine wirkt allergen. Die Fähigkeit eines Proteins, eine allergische Reaktion auszulösen, hängt von der Durchlässigkeit des Darmes für dieses Protein sowie von der Immunogenität des Proteins ab. Die Beurteilung der allergenen Immunogenität wird durch die Fähigkeit eines Proteins bestimmt, nach Bindung an zwei IgE-Moleküle auf der Zelloberfläche einer Mastzelle eine Histaminfreisetzung sowie eine IgE-Produktion auszulösen. Die Quervernetzung zweier IgE-Moleküle bedarf einer minimalen Proteingröße. Die Maximalgröße wird durch die Absorptionskapazität der Darmschleimhaut bestimmt. Beim Menschen liegt das Molekulargewicht der Nahrungsmittelproteine zw. 10,00 und 70,00 kDa. Daten bezüglich des genauen Molekulargewichts der Futtermittelallergene beim Hund fehlen (VERLINDEN et al., 2006). In der Regel sind Futtermittelallergene stabil gegenüber Hitze, Säure und Proteasen (KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006). Viele der Futtermittelallergien sind Reaktionen auf Proteine im kommerziellen Futter (Dosenfutter, Trockenfutter), die während der Herstellung hitzebehandelt wurden. Die Antigenität eines Proteins wird bestimmt durch seine Primärstruktur (z. B. Aminosäuresequenz), Sekundärstruktur (Helix, Faltblatt) und seine Tertiärstruktur (dreidimensionale Struktur). Dabei kann die Antigenität während der Hitzebehandlung zunehmen, indem die Tertiärstruktur des Proteins verändert wird und dadurch vorher versteckte allergene Determinanten aufgedeckt werden (CAVE, 2006). Eine Besonderheit ist die sogenannte Maillard Reaktion. Diese läuft bei hohen Temperaturen zw. bestimmten AS und reduzierenden Zuckern ab (CAVE, 2006), also beim gemeinsamen Kochen von Proteinen und Kohlenhydraten (VERLINDEN et al., 2006). Es entstehen Melanoidine, die dem Produkt eine charakteristische bräunliche Farbe verleihen (CAVE, 2006). Die Allergenität des Proteins kann dadurch sowohl gesteigert, als auch abgemildert werden und erklärt vielleicht die scheinbar höhere Allergenität von Proteinen im Dosenfutter verglichen mit frischem Futter (VERLINDEN et al., 2006). Bei der

Konservierung von gereinigtem Futter, das Kasein, Stärke, Saccharose und Maisöl enthält, zeigte sich, dass sich im Endprodukt neue AG fanden und dieses eine höhere Antigenität als das ungekochte Ausgangsmaterial aufwies. Auch der Erfolg einer selbstgekochten Eliminationsdiät im Gegensatz zu einer kommerziellen Eliminationsdiät könnte auf dieses Phänomen zurückzuführen sein (CAVE, 2006).

Studien, die mit Hilfe einer Eliminationsdiät und anschließender sequentiellen Provokation die verantwortlichen Allergene beim Hund analysiert haben, zeigen, dass bei der Futtermittelallergie des Hundes v. a. Rind, Milchprodukte und Weizen das auslösende Protein darstellen. Über 65,0 % der adversen Reaktionen können auf die genannten Proteine zurückgeführt werden. Circa 25,0 % der Fälle werden durch Huhn, Ei, Lamm oder Soja verursacht (WALTON, 1967; CARLOTTI et al., 1990; JEFFERS et al., 1991; KUNKLE & HORNER, 1992; HARVEY, 1993; ELWOOD et al., 1994; PATERSON, 1995; JEFFERS et al., 1996; MUELLER & TSOHALIS, 1998). Auch Fisch ist häufig für Futterunverträglichkeiten verantwortlich (KENNIS, 2006).

Die Rolle von Kohlenhydraten als Trigger einer allergischen Reaktion wird in der Humanmedizin kontrovers beurteilt. Bis heute ist die Existenz allergener Kohlenhydrate beim Hund nicht erwiesen. In den Fällen, in denen Kohlenhydrate, wie z. B. Mais, für Futterunverträglichkeiten verantwortlich zu sein scheinen, ist es wahrscheinlicher, dass ein Protein innerhalb des Kohlenhydrates Auslöser der Symptomatik ist, als eine tatsächlich vorliegende Allergie gegen Kohlenhydrate. Maiseiweiß enthält als Speicherprotein Prolamin mit einem Molekulargewicht von 20,00 – 30,00 kDa. Dieses Protein wurde in einer hydrolysierten Säuglingsnahrung gefunden, die als Kohlenhydratquelle Maisstärke enthielt (CAVE, 2006).

Einer Umfrage zu Folge glauben viele Tierärzte, dass Futtermittelzusatzstoffe, wie Farb- und Konservierungsmittel, häufige Allergene beim Hund sind. In der Literatur gibt es jedoch bisher keinen beschriebenen Fall beim Hund und lediglich zwei bei der Katze. Bei den meisten Reaktionen auf Futtermittelzusatzstoffe handelt es sich um Reaktionen im Rahmen einer Futtermittelintoleranz und nicht –allergie (VERLINDEN et al., 2006).

Die Anzahl der auslösenden Futtermittelkomponenten bei einem

futtermittelallergischen Hund wird in der veterinärmedizinischen Literatur kontrovers diskutiert (VERLINDEN et al., 2006). Bezogen auf Walton aus dem Jahre 1967 sind multiple Hypersensitivitäten beim Hund ungewöhnlich (WALTON, 1967). Harvey und Paterson hingegen zeigten, dass 35,0 – 48,0 % der betroffenen Hunde auf mehr als einen Bestandteil im Futter allergisch reagieren (HARVEY, 1993; PATERSON, 1995). Jeffers zufolge liegt die durchschnittliche Anzahl an auslösenden Allergenen bei einem Hund mit Futtermittelallergie bei 2,4. Von den untersuchten Hunden reagierten 80,0 % auf ein oder mehr Allergene und 64,0 % auf mindestens zwei oder sogar mehr Proteine (JEFFERS et al., 1991). Diese Ergebnisse betonen die Wichtigkeit, verschiedene Einzelkomponenten im Anschluss an die Eliminationsdiät und die Provokation auszuprobieren, um die verantwortlichen Futtermittelkomponenten zu identifizieren (VERLINDEN et al., 2006).

Beim Menschen wurde demonstriert, dass eine Überempfindlichkeit gegen ein Mitglied einer Nahrungsmittelgruppe bedeuten kann, dass gegen die anderen Mitglieder dieser Gruppe auch ein variabler Grad an Allergie vorliegt. Dieses Phänomen wird als Kreuzreaktivität bezeichnet und beruht auf antigenen Ähnlichkeiten zw. den Nahrungsmittelallergenen. Häufig beobachtet wird dies bei Meeresfrüchten, Gemüse und Getreide. Kreuzreaktionen bei anderen Nahrungsmitteln sind rar, sogar wenn sie von derselben Spezies stammen. Die Elimination ganzer Nahrungsmittelgruppen ist daher nur selten notwendig, da die Nahrungsmittelallergie grundsätzlich sehr spezifisch ist. Bei Hunden wurden Kreuzreaktionen zw. Futtermittelkomponenten derselben Tierart oder zw. verschiedenen Gemüsesorten noch nicht gezeigt (VERLINDEN et al., 2006). Jeffers offenbarte 1996 signifikante Unterschiede zw. Hunden, die auf Rind versus Milch und Weizen versus Soja allergisch reagierten (JEFFERS et al., 1996). Dies widerlegt eine mögliche Kreuzreaktion zw. Proteinen boviner Herkunft oder zw. Soja und Weizen. Daher kann ein Hund, der gegen Milch allergisch ist, normalerweise Rindfleisch tolerieren (VERLINDEN et al., 2006).

2.4. Klinik

Futterunverträglichkeiten präsentieren sich beim Hund hauptsächlich als gastrointestinale oder dermatologische Symptome. Beim Menschen können auch andere Organe betroffen sein. Dies wird beim Hund momentan nicht erkannt.

Gewöhnlich sind die Symptome nicht saisonal und treten plötzlich nach Monaten oder Jahren auf, in denen das auslösende Allergen mit dem Futter aufgenommen wurde. Ab diesem Zeitpunkt löst jede Allergenexposition (Provokation) Symptome aus. Sollte dies nicht der Fall sein, könnten dafür Unterschiede in der aufgenommenen Menge des Allergens verantwortlich sein. Dies spielt jedoch eher bei Futtermittelintoleranzen eine Rolle, da eine sehr kleine Menge des Allergens ausreicht, um eine allergische Reaktion zu verursachen. Eine geänderte Zubereitung des Futters sowie die Interferenz mit anderen gleichzeitig aufgenommenen Futtermittelkomponenten könnte ebenfalls eine Erklärung sein (VERLINDEN et al., 2006).

2.4.1. Gastrointestinale Symptome

Grundsätzlich kann jeder Abschnitt des GIT betroffen sein (ROUDEBUSH et al., 2000). Die Symptome sind unspezifisch und umfassen Erbrechen, Durchfall, Hämatemesis, Meläna, abdominalen Schmerz, reduzierten Appetit, Wachstumsstörungen oder Gewichtsverlust (HALL, 1994). Handelt es sich um ein akutes Auftreten von Erbrechen oder Durchfall, so liegt eher eine Futtermittelintoleranz als eine Futtermittelallergie vor (VERLINDEN et al., 2006). Häufig wird eine erhöhte Kotabsatzfrequenz (mehr als drei Mal pro Tag) beobachtet und kann somit Hinweis auf das Vorliegen einer Futterunverträglichkeit sein (PATERSON, 1995; LOEFFLER et al., 2004).

Gastrointestinale Symptome sind bei futtermittelallergischen Hunden seltener als dermatologische Symptome (VERLINDEN et al., 2006), aber häufiger als bei umweltallergischen Hunden (PICCO et al., 2008). Möglich ist auch, dass ein Hund sowohl gastrointestinale als auch dermatologische Symptome zeigt (ROUDEBUSH et al., 2000). Diese Kombination der klinischen Symptome ist jedoch nicht pathognomonisch für die Futterunverträglichkeit und die Häufigkeit dieser Präsentation wird in der Literatur unterschiedlich beziffert (VERLINDEN et al., 2006). Einige Autoren geben an, dass bei 10,0 – 15,0 % der Hunde und Katzen mit Futterunverträglichkeiten auch gastrointestinale Symptome auftreten (ROUDEBUSH et al., 2000). Walton verzeichnete bei 12/100 Hunden mit dermatologischen Symptomen zugleich gastrointestinale Symptome, während nach Rosser nur bei 1/51 Hunden beide Organsysteme betroffen waren (WALTON, 1967; ROSSER, 1993). Es gibt keine Daten bezüglich der Prävalenz gastrointestinaler Störungen als einziges Symptom einer Futterunverträglichkeit.

Obwohl es keine Geschlechts-, Rasse- oder Altersprädisposition für das Auftreten gastrointestinaler Symptome gibt, scheinen der Deutsche Schäferhund, der Irish Setter und der Shar Pei öfters betroffen zu sein (VERLINDEN et al., 2006).

Folgende Krankheiten werden beim Hund mit Futterunverträglichkeiten in Verbindung gebracht:

a) Orales Allergiesyndrom

Dieses beim Menschen häufige Syndrom wurde bei einem Hund mit einer Allergie gegen japanische Zeder beschrieben. Nach dem Verzehr von frischen Tomaten zeigte dieser Hund innerhalb von 15 min. Speicheln, Anschwellen der Lippen und ein Zittern der Zunge. Erhitzter Tomatensaft hingegen konnte diese Symptome nicht auslösen. Im Gegensatz zu 20 Kontrollhunden ohne AD, wies der betroffene Hund spezifische IgE gegen Tomaten und japanische Zeder im Serum auf (FUJIMURA et al., 2002). Bis heute ist dies der einzige veröffentlichte Bericht über eine Kreuzreaktivität zw. Futtermittel und Umweltallergenen beim Hund (KENNIS, 2006), obwohl Roudebush ähnliche Fälle beschreibt. Bestimmte Hunde zeigten wiederholt ein Angioödem der Zunge, des Gaumens und Rachens nach dem Verzehr von Pilzen, Blumen oder anderen Pflanzen (ROUDEBUSH et al., 2000). Auch Juckreiz im Kopfbereich und an den Mundwinkeln und Lefzen als Reaktion auf ein Futterbestandteil könnten ein Ausdruck des OAS beim Hund sein (KENNIS, 2006).

b) Inflammatory Bowel Disease

Die häufigste entzündliche Darmkrankheit beim Hund ist eine eosinophile Enteritis oder eine lymphozytär-plasmazelluläre Enteritis (ROUDEBUSH et al., 2000). Beide fallen unter den Begriff „chronisch-entzündliche Darmkrankheiten“ (IBD = Inflammatory Bowel Disease) und sind gekennzeichnet durch eine Infiltration der Darmwand mit eosinophilen Granulozyten oder Lymphozyten und Plasmazellen (VERLINDEN et al., 2006). Die genauen Ursachen für diese Krankheit sind größtenteils unbekannt, doch in manchen Fällen scheint eine Futtermittelallergie zugrunde zu liegen (VERLINDEN et al., 2006). Zehn Prozent aller Hunde mit einer IBD haben positive, gastroscopische Futtersensibilitätstests. Positive Reaktionen werden auch bei Folgeuntersuchungen bei Futterkomponenten beobachtet, die zur Behandlung der Krankheit eingesetzt werden. Dies könnte ein Hinweis sein, dass eine Futtermittelallergie zwar an der

Aufrechterhaltung einer IBD beteiligt ist, aber nicht den auslösenden Faktor darstellt (ROUDEBUSH et al., 2000). Da ein Futterwechsel bei einem Hund mit IBD heilsam sein kann, sollte vor dem Einsatz immunsuppressiver Medikamente eine Eliminationsdiät und Provokation durchgeführt werden (VERLINDEN et al., 2006).

c) Glutensensitive Enteropathie

Bei der Glutensensitiven Enteropathie (GSE) handelt es sich um die sogenannte Zöliakie, eine beim Menschen wichtige chronisch entzündliche Krankheit des Dünndarms (VERLINDEN et al., 2006). Eine analoge Krankheit betrifft den Irish Setter und ist genetisch determiniert. Klinische Symptome treten zw. dem vierten und sechsten Lebensmonat auf. „Gluten“ setzt sich aus Gliadin und Glutein zusammen. Dies sind zwei Peptide, die Bestandteil der Proteinfraction des Weizens sind. Normalerweise werden sie durch Pankreasenzyme, Enzyme der Bürstensaummembran und intrazelluläre Enzyme der intestinalen Epithelzellen verdaut. Vollständig hydrolysiertes Gliadin ist nicht toxisch. Die Ursache für GSE ist nicht bekannt. Anfangs glaubte man, ein Defekt der Verdauung könnte die Primärursache sein. Dies scheint allerdings ein sekundäres Problem zu sein, da die Enzymaktivität der Bürstensaummembran bei Hunden mit GSE normal ist. Irish Setter mit GSE zeigen allerdings eine gesteigerte intestinale Permeabilität und weisen im Darmepithel eine ansteigende Zahl von Lymphozyten sowie eine erhöhte Konzentration an Gesamt-IgA im Serum auf (VERLINDEN et al., 2006). Im Gegensatz zum Menschen ist das spezifische IgG gegen Gliadin im Serum bei diesen Hunden, verglichen mit Kontrolltieren, erniedrigt. Die GSE beim Hund scheint daher durch keine systemische Immunreaktion hervorgerufen zu werden, sondern könnte eine lokal begrenzte Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp sein (ROUDEBUSH et al., 2000; VERLINDEN et al., 2006).

d) Enterales Eiweißverlustsyndrom/ Proteinverlust-Nephropathie

Sowohl das enterale Eiweißverlustsyndrom (PLEP = Protein-Losing Enteropathy) als auch die Proteinverlust-Nephropathie (PLNP = Protein-Losing Nephropathy) sind seltene Krankheiten, die beim SCWT auftreten können. Die zugrundeliegende Ursache ist eine Futtermittelallergie. Möglicherweise verursachen allergische Reaktionen bei den betroffenen Hunden eine Enteritis, die sich weiterentwickelt zu einer Enteropathie. Die Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe kann zu einer Glomerulonephritis und letztendlich einer

Nephropathie führen (VERLINDEN et al., 2006).

2.4.2. Dermatologische Symptome

Es gibt keine pathognomonischen Hautveränderungen bei der Futtermittelallergie des Hundes (ROUDEBUSH et al., 2000). Das häufigste Symptom, das Hunde generell bei einer Futterunverträglichkeit zeigen, ist Juckreiz (VERLINDEN et al., 2006). Typischerweise ist dieser Juckreiz konstant und nicht saisonal, kann aber in seiner Intensität variieren (ROUDEBUSH et al., 2000; VERLINDEN et al., 2006). Der Juckreiz kann sowohl generalisiert als auch begrenzt auf einzelne Körperstellen sein, v. a. Gesicht, Ohren, Pfoten, Achseln, Inguinal- und Perianalbereich (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS & PARADIS, 1994; LOEFFLER et al., 2004). Dabei kann eine Vielzahl von primären und sekundären Läsionen auftreten, wie z. B. Papeln, Erythem, epidermale Schuppenkränze, Exkorationen oder Hyperpigmentierung. Auch Seborrhoe und Pododermatitis, sowie Otitis externa können vorkommen (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS & PARADIS, 1994). Eine Otitis externa ist ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer Futtermittelallergie (VERLINDEN et al., 2006). Bei manchen Tieren kann sie das einzige Symptom sein (HARVEY, 1993; ROSSER, 1993). Ein Viertel der Hunde mit Futterunverträglichkeiten weisen nur in der Ohrregion Läsionen auf (ROSSER, 1993). Daher sollte bei einer rezidivierenden bilateralen, pruritischen Otitis externa, selbst wenn sie von sekundären bakteriellen oder Malassezien-Infektionen begleitet ist, immer an eine Futtermittelallergie gedacht werden (ROUDEBUSH et al., 2000). Eine weitere klinische Präsentation ist eine rezidivierende Pyodermie, die sowohl mit als auch ohne Juckreiz vorliegen kann (VERLINDEN et al., 2006). Mit Hilfe einer antibiotischen Behandlung klingen die Symptome ab, treten aber nach Beendigung der Therapie erneut auf (WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS & PARADIS, 1994). Nach der Schweizer Studie aus dem Jahre 2008 leiden futtermittelallergische Hunde auch häufiger an Hefeinfektionen als Hunde mit einer Umweltallergie (PICCO et al., 2008).

Klinisch ähnelt die Futtermittelallergie anderen häufigen Hautkrankheiten, so dass viele Differenzialdiagnosen berücksichtigt werden sollten. Dazu zählen (VERLINDEN et al., 2006):

- Ektoparasiten (Milben [Sarcoptes, Cheyletiellen, Demodex], Läuse, Flöhe)
- immunologisch bedingte Krankheiten (durch Umweltallergene bedingte AD, Kontaktallergie, Dermatomykose, Arzneimittelreaktion, Autoimmunkrankheit, Zink-Mangel)
- andere Differenzialdiagnosen (primäre Pyodermie, Seborrhoe, granulomatöse Sebadenitis, Hypothyreose, Leishmaniose, bakterielle Otitis)

Eine Unterscheidung zw. Futtermittelallergie und Umweltallergie ist aufgrund der klinischen Untersuchung sowie der Anamnese schwierig (VERLINDEN et al., 2006). Das Verteilungsmuster des Juckreizes sowie der Läsionen ist identisch (ROUDEBUSH et al., 2000). Lediglich das Alter, in dem die Symptome zum ersten Mal aufgetreten sind, kann ein Indiz für das Vorliegen einer Futtermittelallergie sein. Während die Umweltallergie i. d. R. bei jungen Erwachsenen auftritt (1 – 3 Jahre), sind bei Futterunverträglichkeiten häufiger auch Tiere unter einem Jahr betroffen (BAKER & THOMSET, 1990; VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008). Zudem kann die Umweltallergie im Gegensatz zur Futterunverträglichkeit auch nur saisonal auftreten (VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008). Die Wirkung von Kortikosteroiden auf den Juckreiz kann weitere Hinweise liefern. Wird der Juckreiz bei der Umweltallergie durch die systemische Gabe von Kortikosteroiden gemildert, beeinflussen sie den Juckreiz aufgrund einer Futtermittelallergie weniger (VERLINDEN et al., 2006). Diese Ansicht wird jedoch nicht von allen Autoren der Literatur vertreten. Es existieren auch Studien mit Patienten, deren Juckreiz im Rahmen einer Futterunverträglichkeit mit Hilfe von Kortikosteroiden vollständig verschwand (HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS & PARADIS, 1994; VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008). Dabei scheinen gerade der Deutsche Schäferhund sowie der Golden-Retriever auf die Gabe oraler Kortikosteroide gut anzusprechen (PICCO et al., 2008).

Bei 20,0 – 30,0 % aller Hunde mit vermuteter Futterunverträglichkeit liegen gleichzeitig noch weitere allergische Krankheiten wie Flohspeichelallergie oder eine durch Umweltantigene hervorgerufene AD vor (BAKER, 1974; JEFFERS et al., 1991; ROSSER, 1993). Bei der durch Umweltantigene hervorgerufenen AD handelt es sich um eine genetisch prädisponierte, entzündliche und juckende

Hautkrankheit mit charakteristischen klinischen Merkmalen. Meistens ist diese Krankheit assoziiert mit spezifischen IgE gegen Umweltallergene (OLIVRY et al., 2007a). Der Zusammenhang zw. kaniner durch Umweltantigene hervorgerufener AD und Futterunverträglichkeiten ist unklar. Trotz der hohen Prävalenz (je nach Studie bis zu 30,0 %) der AD bei Hunden mit Futterunverträglichkeiten gibt es keinen ausreichenden Beweis für eine Verkettung zw. Umweltallergie und Futtermittelallergie (HILLIER & GRIFFIN, 2001). Die Internationale Arbeitsgruppe für die kanine AD unterstützt jedoch die Ansicht, dass Futterunverträglichkeiten sich als AD manifestieren können und Futtermittelkomponenten bei Hunden ein Aufflammen der AD auslösen können, die gegen diese Bestandteile allergisch sind (OLIVRY et al., 2007a).

2.4.3. Sonstige Symptome

Zwar sind neben GIT und Haut üblicherweise keine anderen Organsysteme bei der Futtermittelallergie des Hundes betroffen, doch Tierärzte vermuten, dass Futterunverträglichkeiten auch andere Symptome wie Anorexie, Rhinitis, Konjunktivitis, Bronchiokonstriktion, epileptische Anfälle, Unwohlsein, Inkontinenz oder Glomerulonephritis auslösen können (VERLINDEN et al., 2006). Die wenigen Berichte über das Vorkommen solcher Symptome aufgrund der Aufnahme eines bestimmten Futters sind allerdings Anekdoten (HALL, 1994). Darstellungen gibt es lediglich von anaphylaktischen Reaktionen auf Futter, die sich als Angioödem zeigen. Dieses Ödem manifestiert sich als Schwellung der Lippen, des Gesichts, der Augenlider, Ohren, Konjunktiven oder Zunge. Juckreiz muss dabei nicht zwingend vorhanden sein. Diese lokalen anaphylaktischen Reaktionen werden durch dieselben Substanzen hervorgerufen wie eine systemische Anaphylaxis (ROUDEBUSH et al., 2000).

2.5. Diagnostik

Wie bereits erwähnt, existieren keine pathognomonischen Symptome, die auf eine Futtermittelallergie rückschließen lassen (WILLS & HARVEY, 1994; ROUDEBUSH et al., 2000; VERLINDEN et al., 2006). Eine Diagnose kann daher anhand der klinischen Präsentation nicht gestellt werden (HILLIER & GRIFFIN, 2001; VERLINDEN et al., 2006).

Das wichtigste Hilfsmittel und somit der „Goldstandard“, eine Futtermittelallergie beim Hund zu diagnostizieren, ist ein mehrstufiges Verfahren. Dieses besteht

zuerst aus einer Eliminationsdiät, die über einen bestimmten Zeitraum gefüttert wird. Falls es während der Eliminationsdiät zu einer Verbesserung der Symptome kommen sollte, wird eine Provokation mit dem ehemaligen Futter des Hundes durchgeführt (ACKERMANN, 1988; MULLER et al., 1989; CARLOTTI et al., 1990; JEFFERS et al., 1991; FADOK, 1994). Sollten die Symptome mit der Gabe des ehemaligen Futters wiederkehren und bei erneuter Gabe der Eliminationsdiät wieder zurückgehen, kann die Diagnose der Futtermittelallergie gestellt werden. Mit anschließenden Provokationstests der einzelnen Futterinhaltsstoffe können die einzelnen allergieauslösenden Komponenten identifiziert werden (JEFFERS et al., 1996; VERLINDEN et al., 2006).

Andere allergologische Tests wie ein Intradermaltest (IDT) oder serologische Tests haben sich bisher als unzuverlässig herausgestellt (WILHELM & FAVROT, 2005). Futtermittelintoleranzen sowie nicht-IgE-medierte Überempfindlichkeitsreaktionen können mit Hilfe dieser Methoden nicht aufgedeckt werden (JEFFERS et al., 1991). In den folgenden Abschnitten werden sie trotzdem näher erläutert.

2.5.1. Eliminationsdiät, Provokation

Von vielen Autoren wird geraten, anstatt des bisherigen Futters ein neues „hypoallergenes“ Futter einzuführen (ACKERMANN, 1988; MULLER et al., 1989; DENIS & PARADIS, 1994; VROOM, 1994a). Ein „hypoallergenes“ Futter existiert allerdings nicht, da Futter grundsätzlich fremd für den Körper ist. Demzufolge kann ein Futter nur als „hypoallergen“ bezeichnet werden, wenn der Hund in seinem bisherigen Leben noch keinen Kontakt zu den enthaltenen Futterkomponenten hatte (VERLINDEN et al., 2006). Die richtige Auswahl eines Proteins, das der betreffende Hund noch nie zu sich genommen hat, ist abhängig von der Genauigkeit und dem Umfang der Futteranamnese (KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006). Daher sollte eine vollständige Liste aller Futtermittel aufgestellt werden, die im regulären Futterplan des Hundes vorkommen oder als Leckerbissen eingesetzt werden: kommerzielles Futter, kommerzielle Leckerbissen oder Häppchen, Futtersupplemente, Medikamente, Kauspielzeug, menschliche Nahrungsmittel sowie andere Futterquellen, zu denen der Hund Zugang hat (z. B. Katzenfutter) (ROUDEBUSH et al., 2000). Eine komplette Auflistung der bisherigen Antigenexposition im Futter zu erhalten ist nahezu unmöglich, da bei vielen kommerziellen Futtern nicht der genaue Typ des Futtermittelantigens deklariert wird. Zudem wird das Unterfangen bei Fütterung

von Tischabfällen erschwert (FOSTER et al., 2003).

Die Auswahl einer passenden Eliminationsdiät ist allerdings wichtig für ihren Erfolg (VERLINDEN et al., 2006) und kann eine Herausforderung sein (KENNIS, 2006). Folgende Kriterien sollte eine ideale Eliminationsdiät erfüllen (ROUDEBUSH & SCHICK, 1994; ROUDEBUSH et al., 2000; VERLINDEN et al., 2006):

- begrenzte Anzahl an Proteinquellen
- neuartige Proteinquellen
- Proteingehalt sollte niedriger sein als bei herkömmlichen Futter
- hohe Proteinverdaulichkeit (> 87,0 %) oder Proteinhydrolysat
- Vermeidung von Zusatzstoffen oder vasoaktiven Aminen
- adäquate Nährstoffversorgung für die Tierart, das Alter, die Verfassung und Lebensweise des Tieres

Der niedrigere Proteingehalt ist hauptsächlich förderlich bei Futtermittelintoleranzen, da bei allergischen Reaktionen auch kleine Mengen des Proteins klinische Symptome hervorrufen können (VERLINDEN et al., 2006). Eine hohe Proteinverdaulichkeit begünstigt eine effiziente Verdauung und damit die Entstehung freier AS sowie kleiner Peptide, die kaum antigen wirken. Alternativ bieten sich hydrolysierte Proteine an (ROUDEBUSH et al., 2000).

Während der Eliminationsdiät ist es essentiell, dass der betreffende Hund außer der Eliminationsdiät und Wasser nichts anderes zu sich nimmt. Alle Leckerbissen, Kaustangen oder Schweineohren sind während der Eliminationsdiät verboten. Das gilt auch für Leckerlies, die als „hypoallergen“ deklariert sind. Tabletten mit Geschmacksstoffen (z. B. zur Herzwurmprophylaxe, Antibiotika, Vitamintabletten) sollten in dieser Zeit gemieden oder gegen alternative Produkte ohne solche Geschmacksstoffe ausgetauscht werden (KENNIS, 2006).

Eine der schwierigsten Herausforderungen, eine korrekte Eliminationsdiät durchzuführen, um eine sichere Diagnose der Futtermittelallergie zu erhalten, ist die Compliance des Besitzers. Es gibt viele Gründe für eine fehlende Compliance, wie Kosten, Zubereitungszeit, Ablehnung der ausgewählten Diätbestandteile, Unvermögen, die Aufnahme anderer Futtermittel zu limitieren, Aufflammen der

Symptome, mangelhafte Kommunikation zw. Tierarzt und Besitzern, die nicht glauben, dass das Futter für die klinische Symptomatik verantwortlich sein könnte (KENNIS, 2006).

1) Auswahl der Eliminationsdiät

Mehrere Studien zeigten, dass kommerzielle Diäten für diagnostische Zwecke weniger zuverlässig sind als selbstgekochte Diäten. Demzufolge ist der Goldstandard für die diagnostische Aufarbeitung einer möglichen Futtermittelallergie die selbstgekochte Eliminationsdiät (KENNIS, 2006). Allerdings ist eine kommerzielle Eliminationsdiät mit bisher nicht verwendeten Eiweiß- und Kohlenhydratquellen oder hydrolysiertem Protein besser als gar keine Eliminationsdiät und sollte bei Besitzern, die eine selbstgekochte Diät nicht durchführen können, unbedingt als zweitbeste Lösung empfohlen werden. Solche kommerziellen Diäten eignen sich grundsätzlich auch besonders für das Management eines diagnostizierten futtermittelallergischen Hundes (FOSTER et al., 2003).

a) *Selbstgekochte Eliminationsdiät*

Bei einem Hund mit vermuteter Futterunverträglichkeit wird eine selbstgekochte Eliminationsdiät meistens als initiale Eliminationsdiät empfohlen (WHITE, 1986; MULLER et al., 1989; HARVEY, 1993; HILL, 1999). Einer Umfrage zufolge verordnen Tierärzte in Nordamerika sie bei 72,0 % der Fälle (ROUDEBUSH & COWELL, 1992). Sie sollte sich aus einer neuen Protein- und einer neuen Kohlenhydratquelle zusammensetzen (VERLINDEN et al., 2006). Die am häufigsten verwendeten Proteine sind Lamm, Huhn, Fisch, Kaninchen, Wild und Tofu (WHITE, 1986; ROUDEBUSH & COWELL, 1992; HARVEY, 1993; DENIS & PARADIS, 1994). Auch Brechbohnen, Strauß, Kalmar, Ente, Krokodil oder andere Wildtiere können eine Alternative sein (KENNIS, 2006). Als Kohlenhydratquelle werden oft Kartoffeln oder Reis vorgeschlagen (KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006). Grundsätzlich sollten jedoch nur Proteine und Kohlenhydrate verwendet werden, mit denen der Hund in seinem bisherigen Leben noch nie gefüttert wurde (WALTON, 1967; MULLER et al., 1989; CARLOTTI et al., 1990; WILLS & HARVEY, 1994; WHITE, 1998). Gerade Lamm und Reis scheinen ungeeignet zu sein, weil viele kommerzielle

Futter mittlerweile Lammfleisch und Reis beinhalten, so dass diese Kombination für eine Eliminationsdiät in einer Vielzahl von Fällen nicht geeignet ist (BROWN et al., 1995). Vorsicht sollte auch bei Fisch geboten sein (KENNIS, 2006). Eine Studie zeigte, dass eine Eliminationsdiät bestehend aus Fisch und Kartoffel bei vier von acht Hunden unbrauchbar war, um eine Futtermittelallergie zu diagnostizieren (TAPP et al., 2002). Dies kann erklärt werden durch die häufige Verwendung von Fisch und Fischmehl in kommerziellen Futtermitteln. Gleiches gilt auch für die Kartoffel. Die Süßkartoffel könnte eher als Option in Frage kommen (KENNIS, 2006). Auch die Verwendung von Tofu scheint ungeeignet zu sein, da eine Studie zeigte, dass Soja häufig für Futterunverträglichkeiten verantwortlich ist (JEFFERS et al., 1996). Auf andere Zusätze außer Margarine, pflanzliche Öle, Salz oder Gewürze, sollte verzichtet werden (VERLINDEN et al., 2006). Mineralstoffe oder Vitamine ohne Geschmacksstoffe scheinen keine Futterunverträglichkeiten auszulösen und können daher der Eliminationsdiät beigemischt werden (ROUDEBUSH & COWELL, 1992).

Ein Vorteil der selbstgekochten Eliminationsdiät ist, dass die Besitzer sich einbringen können und das Gefühl haben, aktiv ihrem Hund zu helfen. Die Zusammenstellung kann individuell je nach der Futteranamnese des Tieres vorgenommen und prinzipiell leicht den jeweiligen Bedürfnissen des Hundes angepasst werden. Trotzdem scheint die Nährstoffversorgung der meisten selbstgekochten Eliminationsdiäten für Wachstum und Erhaltung nur unzureichend zu sein (VERLINDEN et al., 2006). Dies traf bei 99 von 111 (89,0 %) selbstgekochten Eliminationsdiäten zu, die zu viel Protein, zu wenig Kalzium, essentielle Fettsäuren, bestimmte Vitamine und Spurenelemente enthielten (ROUDEBUSH & COWELL, 1992). Dieses Manko wurde in einer weiteren Studie bestätigt (HESTA et al., 2002). Das Füttern einer eventuell nicht ausgewogenen selbstgekochten Eliminationsdiät über einen kurzen Zeitraum, sollte bei gesunden Hunden zu keinen Mangelerscheinungen führen (KENNIS, 2006). Eine Ergänzung mit Nährstoffen ist in diesem Fall nicht notwendig (VERLINDEN et al., 2006). Leiden die Hunde allerdings unter metabolischen Krankheiten, sollte dies bei der Zusammenstellung der Diät beachtet werden (KENNIS, 2006). Auch bei Fütterung über einen längeren Zeitraum ist eine Supplementierung mit essentiellen Nährstoffen anzuraten

(HILL, 1999). Anders verhält es sich bei jungen Hunden, die sich noch im Wachstum befinden. In diesem Fall kann die Fütterung einer nicht ausgewogenen selbstgekochten Eliminationsdiät für länger als drei Wochen zu ernährungsbedingten Krankheiten führen. Eine starke Imbalance von Mineralstoffen kann bei jungen Hunden Knochenschädigungen verursachen. Ein Defizit an Thiamin bewirkt beim Welpen innerhalb von 10 – 20 Tagen Anorexie und Wachstumsstörungen (VERLINDEN et al., 2006). Daher ist eine Supplementierung mit essentiellen Fettsäuren, Vitaminen, Kalzium und anderen Mineralien notwendig, sobald die Dauer von drei Wochen überschritten wird (ROUDEBUSH & COWELL, 1992).

Manche Hunde tolerieren eine selbstgekochte Eliminationsdiät nicht und zeigen Durchfall, Erbrechen oder Blähungen (KENNIS, 2006). Daher sollte eine selbstgekochte Eliminationsdiät stufenweise eingeführt werden, um Verdauungsstörungen zu limitieren (VERLINDEN et al., 2006). Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme sollten während der Diät notiert werden (KENNIS, 2006).

Die Zubereitung einer Diät kann zeitintensiv und bei großen Rassen teuer sein (VERLINDEN et al., 2006). Auch die Beschaffung bestimmter Proteinquellen erweist sich manchmal als schwierig (KENNIS, 2006).

b) Kommerzielle Diät mit einer neuen Proteinquelle

Kommerzielle Diäten mit einer neuen Proteinquelle können die selbstgekochte Eliminationsdiät als diagnostische Diät nicht ersetzen. In manchen Fällen stellen sie trotzdem eine Alternative zu der selbstgekochten Variante dar: bei Hunden großer Rassen, bei denen eine selbstgekochte Diät zu kosten- und zu zeitintensiv ist; bei Besitzern, die nicht bereit sind selber zu kochen; bei Tieren, die keine selbstgekochte Diät vertragen; bei Besitzern, die keine Provokation machen möchten oder bei Hunden, die auf mehrere Futtermittelkomponenten allergisch reagieren (VERLINDEN et al., 2006). Sie bietet also einen Zusatz an Flexibilität in der diagnostischen Aufarbeitung der Futtermittelallergie (JEFFERS et al., 1991). Diese Art von kommerzieller Diät ist gut geeignet für das Langzeitmanagement eines futtermittelallergischen Hundes (ROUDEBUSH & COWELL, 1992; VROOM, 1994b), da man davon ausgehen kann, dass sie hinsichtlich der Nährstoffversorgung ausgewogen und

adäquat ist. Zudem ist ihre Beschaffung einfach und praktisch (VERLINDEN et al., 2006).

Es existieren mehrere Studien, die sich mit der Verträglichkeit dieser Diäten bei diagnostizierten futtermittelallergischen Hunden beschäftigen und bezogen auf die Langzeitbehandlung haben sie eine Wirksamkeit von 70,0 – 80,0 % (ROUDEBUSH & SCHICK, 1994; VROOM, 1994b; VERLINDEN et al., 2006). Eine Hundekolonie mit einer Futtermittelallergie auf Mais und Soja zeigte eine Verbesserung der klinischen Symptome nach 78 Tagen ausschließlicher Fütterung einer soja- und maisfreien Diät (Ente und Reis) (JACKSON et al., 2003). Erst vor kurzem wurde eine neue kommerzielle Diät bei zehn atopischen Malteser-Beagle-Hunden mit einer Hypersensitivität gegen Mais ausprobiert. Es kam zu keinem signifikanten Anstieg der Hautläsionen oder des Juckreizes, obwohl die Diät (Aminoprotect Care) neben AS und Kartoffelprotein, auch Maisstärke enthielt (OLIVRY et al., 2007b).

Eine mangelhafte individuelle Futteranamnese könnte einer der Gründe sein, warum ein Futter mit einer neuen Proteinquelle nicht bei jedem Hund effektiv ist (VERLINDEN et al., 2006). Die Identifizierung eines tatsächlich neuartigen Proteins kann aufgrund der Vielzahl der bisher aufgenommenen Futter, sowie der darin enthaltenen Bandbreite an Proteinen, schwierig sein (CAVE, 2006). Fisch und Lamm können nicht mehr als neuartiges Protein angesehen werden, da sie mittlerweile in vielen kommerziellen Futtermitteln verarbeitet werden (KENNIS, 2006). Eine weitere mögliche Ursache für den Misserfolg einer solchen Diät könnte auch die Verarbeitung von Zusatzstoffen oder eine Veränderung der antigenen Eigenschaften während der Zubereitung des Futters sein (HILL, 1999). Jeffers beschrieb 1991 einen Fall, bei dem ein Hund auf eine kommerzielle Diät basierend auf Ei und Reis reagierte, während die orale Provokation mit Hühnerei keine Symptome auslöste (JEFFERS et al., 1991).

c) *Kommerzielle Diät mit hydrolysierten Proteinen*

Das Prinzip dieser Form von Diät ist die Reduktion der Allergenität der enthaltenen Proteine (CAVE, 2006; VERLINDEN et al., 2006). Ziel ist zum einen, dass das Immunsystems eines sensibilisierten Individuums keine allergenen Muster mehr erkennen kann und zum anderen, naive Individuen

vor einer Sensibilisierung zu schützen. Dies scheint möglich durch die Zerstörung der dreidimensionalen Formation der Proteine, Veränderung der Struktur der Aminosäureketten (z. B. Oxidation von AS, Konjugation der AS mit Zuckern) und Spaltung der Peptidbindungen (Hydrolyse) (CAVE, 2006). Das Ziel dieser Modifikation ist die Dezimierung des Molekulargewichts der ursprünglichen Proteine. Als Ergebnis sollen Peptide und AS entstehen, die zu klein sind, um eine Brückenbindung zw. zwei IgE-Molekülen auf der Oberfläche der Mastzellen zu bewirken (VERLINDEN et al., 2006). Diese Brückenbindung ist Voraussetzung für die Degranulation einer Mastzelle und kommt nur bei einer Mindestgröße des auslösenden Moleküls zustande. Die meisten Publikationen geben eine Untergrenze von 10,00 kDa an, doch neuste Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass diese untere Grenze niedriger sein muss und zw. 3,00 – 5,00 kDa liegt. Für eine einfache Bindung an ein IgE-Molekül scheint die minimale Molekülmasse zw. 0,97 und 1,40 kDa zu liegen. Beim Menschen besitzen Peptide mit einem Molekulargewicht kleiner als 4,50 kDa immer noch eine Allergenität (CAVE, 2006). Ein Molekulargewicht größer als 4,50 kDa scheint beim Hund noch auszureichen, eine allergische Reaktion auszulösen (VERLINDEN et al., 2006). Es ist schwierig, eine Grenze festzulegen, bei deren Unterschreitung Peptid-Fragmente klein genug sind, um klinische Symptome bei sensibilisierten Patienten zu verhindern. Grundsätzlich variiert die Größe des kleinsten Fragments, das noch eine Allergenität besitzt, stark zw. den verschiedenen Proteinquellen (CAVE, 2006). Freie AS sind zwar nicht allergen, haben aber den Nachteil, dass sie bitter schmecken und somit die Akzeptanz des Futters negativ beeinflussen. Zusätzlich besitzen sie eine hohe Osmolarität, die große Mengen Wasser anzieht und zu schweren Durchfällen führen kann (VERLINDEN et al., 2006).

Die Diäten werden mit verschiedenen Proteinquellen und unterschiedlichem Hydrolysegrad angeboten. Beide Eigenschaften bestimmen die Wirksamkeit einer solchen Diät (VERLINDEN et al., 2006). Nach Olson ist ein Hydrolysegrad von 50,0 % geeignet, um allergischen Reaktionen beim Hund vorzubeugen (OLSON et al., 2000). Die zuverlässigste Methode, um die Antigenität von Proteinen herabzusetzen, ist die enzymatische Spaltung der Proteine. Die Auswahl der Enzyme beeinflusst maßgeblich das

Gelingen des Unterfangens. Doch trotz enzymatischer Spaltung und Hydrolyse enthalten die entstehenden Produkte oft noch restliche Aminosäuresequenzen, deren größere Fragmente physikalisch durch eine molekulare Filtration entfernt werden können. Hydrolysate mit Peptiden kleiner als 3,00 kDa oder sogar 1,00 kDa, wären wahrscheinlich ideal. Keine der momentan erhältlichen hydrolysierten Diäten scheint ausreichend hydrolysiert zu sein, um ein vollständiges Fehlen von Allergenen garantieren zu können. Daher ist es sinnvoll, ein hydrolysiertes Futter auszuwählen, das kein Protein enthält, zu dem der Patient bereits Kontakt hatte und das in Verdacht steht, für die vermutete Futterunverträglichkeit des Hundes verantwortlich zu sein. Auch die Kohlenhydratquelle sowie verwendeten Fette sollten als potentielle Allergenquelle bei der Auswahl des Futters Beachtung finden. Futter mit Proteinhydrolysat ist pro Kalorie um 50,0 % teurer als ein herkömmliches Futter, da die enzymatische Hydrolyse, Ultrafiltration sowie die Verwendung gereinigter Kohlenhydratquellen für den Hersteller beträchtliche Kosten verursacht (CAVE, 2006).

Der Vorteil dieser Diäten ist ihre Ausgewogenheit und Vollständigkeit im Hinblick auf die Nährstoffversorgung (VERLINDEN et al., 2006). Die Akzeptanz dieser Diäten ist vergleichbar mit der Akzeptanz von Diäten mit einer neuen Proteinquelle (CAVE, 2006). Beurteilt man die Effizienz hydrolysierter Diäten, so sollten außer der Hydrolyse des Proteins auch andere ernährungswissenschaftliche Faktoren berücksichtigt werden, die für eine Verbesserung der klinischen Symptomatik verantwortlich sein können, wie z. B. Verdaulichkeit, Korrektur der Vitamin- oder Mineralstoff-Defizienzen, ein niedriges ω (n)-6/n-3 Fettsäurenverhältnis und das Potential eines immunmodulatorischen Effekts der Soja-Isoflavone, insbesondere bei gastrointestinalen Symptomen (CAVE, 2006). Beim Menschen hat sich gezeigt, dass hydrolysierte Nahrung bei bekannten Allergien geeignet ist, um die allergene Reaktivität zu reduzieren (CAVE, 2006; KENNIS, 2006). Im Hinblick auf die ständig ansteigende Vielfalt der verwendeten Proteine im kommerziellen Tierfutter scheinen hydrolysierte Diäten beim Hund für das Management und die Diagnose einer Futtermittelallergie geeignet zu sein (CAVE, 2006). In einer Studie aus dem Jahre 2003 wurde einer Kolonie von 14 Hunden, die allergisch auf Soja und Mais waren, eine Diät mit

Sojahydrolysat und Maisstärke gefüttert. Bei der Mehrheit der Hunde kam es zu keiner klinischen Verschlimmerung. Allerdings zeigten drei Hunde kutane Reaktionen. Diese Hunde waren allerdings sowohl auf Soja und Mais, als auch auf Maisstärke allergisch (JACKSON et al., 2003). Dies ist die erste Studie, die demonstriert, dass eine kommerziell erhältliche hydrolysierte Diät den meisten Hunden gefüttert werden kann, die gegen das intakte Protein sensibilisiert sind. Allerdings reagierten 21,0 % der sensibilisierten Hunde auf die hydrolysierte Form des Proteins mit adversen Reaktionen (KENNIS, 2006). Vergleicht man die IgE-Bindung experimentell gegen Soja sensibilisierter Hunde zu nativem und hydrolysiertem Soja-Protein, so wird hydrolysiertes Soja-Protein signifikant weniger als natives Soja-Protein gebunden (SERRA et al., 2006).

Über den diagnostischen Wert einer hydrolysierten Diät ist nur wenig bekannt (VERLINDEN et al., 2006). Eine prospektive Studie aus dem Jahre 1998 zeigte bei Verwendung einer Diät mit hydrolysierter Leber und Kasein eine klinische Verbesserung bei 20 von 29 vermutlich futtermittelallergischen Hunden (69,0 %) (GROH & MOSER, 1998). Das Füttern einer kommerziellen Diät basierend auf einem Soja-Isolat-Hydrolysat und Reis führte bei 34 von 36 Hunden mit dem Verdacht von Futterunverträglichkeiten zu einer Besserung der Symptomatik. Die Provokation mit dem vorherigen Futter bewirkte eine Verschlechterung. Interessanterweise zeigte ein Hund keine Besserung auf die hydrolysierte Diät, jedoch bei Füttern einer selbstgekochten Soja-Diät (BIOURGE et al., 2004). Löffler fütterte über sechs Wochen 46 Hunden mit nicht-saisonalen Juckreiz eine kommerzielle Diät mit Hühnchenhydrolysat. Eine Verbesserung des Juckreizes während der Diät und ein Rückfall bei Provokation mit dem vorherigen Futter sicherte die Diagnose einer Futterunverträglichkeit. Bei neun Hunden (19,6 %) wurde mit Hilfe der hydrolysierten Diät eine Futterunverträglichkeit als alleinige Ursache für den Juckreiz verantwortlich gemacht. Von diesen neun Hunden zeigten sechs Hunde gastrointestinale Symptome, die während der Diät zurückgingen und mit dem vorherigen Futter zurückkehrten. Weitere neun Hunde hatten zusätzlich eine AD. Den Resultaten zufolge scheint nach Löffler eine Diät basierend auf Hühnchenhydrolysat geeignet, um Futterunverträglichkeiten bei Hunden mit nicht-saisonalen Juckreiz zu diagnostizieren (LOEFFLER et al.,

2004). Bedacht werden sollte die Tatsache, dass hydrolysierte Diäten nicht unbedingt einen Einfluss auf nicht-IgE-medierte Formen der Futtermittelallergie haben (VERLINDEN et al., 2006).

2) Dauer der Eliminationsdiät

Bei einem Hund mit dermatologischen Symptomen aufgrund einer vermuteten Futtermittelallergie ist eine Empfehlung bezüglich der notwendigen Dauer der Eliminationsdiät schwierig (VERLINDEN et al., 2006). In älteren Publikationen wird ein Zeitraum von drei Wochen als ausreichend erachtet (WALTON, 1967; WHITE, 1986; ACKERMANN, 1988; MULLER et al., 1989; JEFFERS et al., 1991). Doch ist es meist so, dass keine deutliche Reduktion der Symptome in den ersten zwei bis drei Wochen eintritt (WHITE, 1986). Wenn dies der Fall ist, sollte die Diät um weitere drei Wochen verlängert werden (HILL, 1999). Die meisten Hunde zeigen erst nach drei bis vier Wochen Eliminationsdiät eine Besserung der Symptomatik (HARVEY, 1993; FADOK, 1994; PATERSON, 1995). In einer Studie von Rosser aus dem Jahr 1993 wurden nach drei Wochen nur 25,0 % der Hunde als Futtermittelallergiker diagnostiziert, die restlichen Hunde zeigten erst nach sechs bis zehn Wochen eine teilweise oder sogar vollständige Besserung. Daher sollte nach Rosser eine Futtermittelallergie erst nach zehn Wochen Eliminationsdiät ausgeschlossen werden (ROSSER, 1993). Es gibt sogar Hunde, die 13 Wochen benötigen (DENIS & PARADIS, 1994), doch eine Länge von acht Wochen scheint in den meisten Fällen adäquat zu sein (KENNIS, 2006). Unabhängig von den unterschiedlichen Angaben über die notwendige Dauer einer Eliminationsdiät kann eine Provokation mit dem vorherigen Futter des Hundes vorgenommen werden, sobald der Hund eine Besserung der klinischen Symptome während der Eliminationsdiät zeigt. Dies kann auch in den ersten drei Wochen erfolgen (VERLINDEN et al., 2006). Wird während der Eliminationsdiät gleichzeitig eine medikamentelle Therapie mit z. B. Kortison oder Antibiose durchgeführt, sollte die Eliminationsdiät für weitere zwei Wochen nach dem Ende der medikamentellen Therapie als alleinige Maßnahme fortgesetzt werden (WHITE, 1986).

Umfassen die adversen Futterreaktionen gastrointestinale Symptome, reicht eine kürzere Dauer der Eliminationsdiät von zwei bis vier Wochen aus (VERLINDEN et al., 2006). Handelt es sich um chronische rezidivierende GIT-Krankheiten, sollte die Dauer der Eliminationsdiät länger als ein symptomfreier Intervall zw.

zwei Episoden sein. Dies gewährleistet eine mögliche Beurteilung des Zusammenhangs zw. Futtergabe und Symptomen (BAHNA, 1991).

3) Beurteilung des Verlaufs der Eliminationsdiät

a) *Dermatologische Symptome*

Juckreiz ist das wichtigste Symptom, das während der Eliminationsdiät beurteilt werden sollte. Die Einschätzung des Juckreizes ist allerdings sehr subjektiv. Kriterien für eine Reduktion des Juckreizes unterscheiden sich abhängig von der Studie (VERLINDEN et al., 2006). Nach Roudebush ist eine deutliche Abnahme des Juckreizes innerhalb von vier bis zwölf Wochen beweisend für das Vorliegen adverser Futterreaktionen (ROUDEBUSH et al., 2000). Bei Jeffers reicht eine Reduktion um 50,0 % aus, während White bei einer Reduktion von 80,0 – 100,0 % von einer signifikanten Besserung spricht, die mit dem Futterwechsel in Verbindung gebracht werden kann (WHITE, 1986; JEFFERS et al., 1991). Der Juckreiz wurde bei White vom Besitzer sowie vom Tierarzt anhand klinischer Symptome beurteilt (WHITE, 1986). Um die Einstufung des Juckreizes objektiver zu gestalten, verwendete Paterson eine Juckreizskala. Am Ende der Eliminationsdiät zeigten fast alle Hunde eine Reduktion des Juckreizes bis auf Stufe 3 oder weniger. Juckreizskala nach Paterson (PATERSON, 1995):

- 1 kein Juckreiz oder Juckreiz wie ein normaler Hund
- 2 Hund zeigt Juckreiz/beißt sich gelegentlich bei allgemeinem Wohlbefinden
- 3 Hund zeigt Juckreiz/beißt sich häufig, jedoch nicht exzessiv
- 4 Hund zeigt Juckreiz/beißt sich sehr häufig bei scheinbarem Unbehagen
- 5 Hund zeigt Juckreiz/beißt sich fast ununterbrochen bei deutlichem Unbehagen

Neuere Studien sollten jedoch die validierte Juckreizskala von Hill (Hill, 2008) oder Rybnicek (RYBNICEK et al., 2009) verwenden. Die Beurteilung des Juckreizes kann durch verschiedene Faktoren erschwert werden, wie das gleichzeitige Vorliegen einer Infektion (Bakterien, Pilze), antipruritische

Medikamente oder nur partielle Verbesserung des Juckreizes. Eine nur teilweise Reduktion des Juckreizes kann durch eine zusätzliche Allergie, sowie die normalen Schwankungen hinsichtlich der Schwere der klinischen Symptome bei einem atopischen Patienten erklärt werden (HILL, 1999). Gerade diese Schwankungen können in Zeiten milder Symptomatik zu einer falschen Diagnose der Futtermittelallergie führen. Daher ist es notwendig, die verschiedenen Episoden der Fütterungsprobe (Eliminationsdiät, Provokation) mehrere Male zu wiederholen, bis sich sowohl Besitzer als auch Tierarzt sicher sind, dass die Nahrung der maßgebende Auslöser der Symptome ist. Dieses Prozedere ist sehr aufwendig und kann schnell an der Kooperation des Besitzers scheitern (VERLINDEN et al., 2006).

Medikamentelle Therapie während der Eliminationsdiät ist notwendig bei einer sekundären Infektion, die häufig bei Hunden mit einer Futtermittelallergie vorkommt (FADOK, 1994; VROOM, 1994b; KUNKLE, 1995). Die Eliminationsdiät sollte entweder einige Wochen über das Ende der antibiotischen Behandlung hinausgehen (WHITE, 1986) oder die antibiotische Therapie während der Provokation aufrechterhalten werden, da sonst eine erneute Infektion fälschlicherweise als Folge der Futterumstellung interpretiert wird (VERLINDEN et al., 2006). Ähnliche Problematik stellen rezidivierende Pyodermien aufgrund einer Futtermittelallergie dar (HILL, 1999). In diesem Falle wird der Juckreiz hauptsächlich von den Läsionen (häufige Erreger sind Staphylokokken) hervorgerufen und verschwindet nach antibiotischer Therapie. Die Diagnose dieser an sich nicht-juckenden Form der Futtermittelallergie stellt eine Herausforderung dar, insbesondere wenn zw. den Rezidiven ein längerer Zeitraum liegt. Den kausalen Zusammenhang zw. einer symptomfreien Zeit und der Eliminationsdiät zu beurteilen obliegt dem Tierarzt und bedarf häufig einer längeren Diät als im Normalfall empfohlen wird. Auch die Provokation gestaltet sich schwierig, da mehr als zwei Wochen vergehen können, bis es zu einem Rezidiv aufgrund des auslösenden Futters kommt. Sich wiederholende Perioden von Provokation und notwendiger antibiotischer Behandlung mindern die Bereitschaft und Mitarbeit des Besitzers (VERLINDEN et al., 2006).

Die gleichzeitige antipruritische Therapie mit z. B. Kortison erschwert die Interpretation der Symptome und somit des Erfolges der Eliminationsdiät.

Daher sollte Kortison nur verabreicht werden, wenn es unbedingt notwendig ist (z. B. Hund mit Selbstmutilation) und auch nur über einen kurzen Zeitraum (1 – 3 Wochen) (HILL, 1999). Wichtig ist nach Absetzen des Kortisons die Eliminationsdiät für weitere zwei Wochen fortzusetzen, um den Effekt des Futters selbst beurteilen zu können (WHITE, 1986).

Sollte sich der Juckreiz während der Eliminationsdiät nicht bessern, sind möglicherweise andere Ursachen verantwortlich, wie z. B. eine andere, eventuell auch zusätzliche, Allergie (VERLINDEN et al., 2006). Flohspeichelallergie und Umweltallergie sind die häufigsten Allergietypen beim Hund und sollten daher weiter abgeklärt werden (ROUDEBUSH et al., 2000). Eine weitere Möglichkeit für einen anhaltenden Juckreiz kann das Vorhandensein eines weiteren Allergens in der Eliminationsdiät sein (VERLINDEN et al., 2006).

b) Gastrointestinale Symptome

Eine Besserung gastrointestinaler Symptome im Rahmen einer Eliminationsdiät ist lediglich ein Hinweis auf eine mögliche Futtermittelallergie, doch kein Beweis (VERLINDEN et al., 2006). Die Verfestigung des Kots sowie eine abnehmende Kotabsatzfrequenz dienen lediglich als Indiz (HALL, 1994). Eine Änderung der Futterzusammensetzung kann sich positiv auf eine Vielzahl gastrointestinaler Krankheiten auswirken, z. B. (VERLINDEN et al., 2006):

- Futtermittelallergie
- Futtermittelintoleranz
- Bakterielle Dünndarmüberbesiedlung (Small intestinal bacterial overgrowth)
- Idiopathische IBD
- Lymphangiektasie
- Pankreatitis
- Exokrine Pankreasinsuffizienz
- Chronische Gastritis

- Gastro-ösophagealer Reflux
- Entleerungsstörungen des Magens
- Portosystemischer Shunt

Ein Wechsel der Proteinquelle beeinflusst Faktoren wie Verdaulichkeit, Gehalt an Fett und Kohlenhydraten und übt damit einen positiven Effekt auf bestimmte gastrointestinale Krankheiten aus (VERLINDEN et al., 2006). Eine hundertprozentige Verbesserung der gastrointestinalen Symptome ist nur dann möglich, wenn die Futtermittelallergie die einzige zugrundeliegende Ursache ist (ROUDEBUSH et al., 2000). Ein idealer und objektiver Maßstab für die Beurteilung des Erfolges der Diät wäre eine histologische Verbesserung während der Eliminationsdiät sowie eine histologische Verschlechterung während der Provokation. Diese Methode wird jedoch nur selten angewandt (FOSTER et al., 2003).

4) Provokation

Unter Provokation versteht man die Wiedereinführung des Futters, das dem Hund vor der Eliminationsdiät gefüttert wurde. Dieses löst bei Vorliegen einer Futtermittelallergie erneut klinische Symptome aus, die bei abermaliger Eliminationsdiät wieder zurückgehen. Solch ein Verlauf bestätigt die Diagnose der Futtermittelallergie (VERLINDEN et al., 2006). Abhängig vom zugrundeliegenden immunologischen Mechanismus treten die Symptome bei der Provokation innerhalb weniger Stunden bis zu drei Tagen auf. Wenn das Allergen vorher länger als einen Monat nicht aufgenommen wurde, können Symptome auch erst nach sieben Tagen ausgelöst werden (WALTON, 1967; JEFFERS et al., 1991; ROSSER, 1993; FADOK, 1994). Nach White sollte die Provokation zwei Wochen durchgeführt werden, bevor eine Futtermittelallergie ausgeschlossen werden kann (WHITE, 1986).

Für das Langzeitmanagement eines futtermittelallergischen Hundes ist es sinnvoll, das oder die auslösende(n) Allergen(e) zu kennen. Daher wird eine Provokation mit einzelnen Futterkomponenten empfohlen (JEFFERS et al., 1996; KENNIS, 2006). Eine Protein- oder Kohlenhydratquelle wird für eine Zeit von ein bis zwei Wochen zu der Eliminationsdiät hinzugegeben (HARVEY, 1993; JEFFERS et al., 1996; HILL, 1999). Treten innerhalb dieser Zeit keine Symptome auf, kann die

Komponente durch eine weitere ausgetauscht werden. Dies sollte so lange durchgeführt werden, bis der Hund allen möglichen allergenen Komponenten seines früheren Futters ausgesetzt wurde. Sobald Symptome auftreten, sollte die Eliminationsdiät alleinig bis zur max. Verbesserung der Symptome weitergefüttert werden (VERLINDEN et al., 2006). Zwar ist diese Prozedur sehr aufwendig, doch liefert sie dem Tierarzt und Besitzer wertvolle Informationen für die Langzeitbehandlung des Hundes (HILL, 1999).

Eine Provokation kann auf unterschiedliche Art und Weise durchgeführt werden (BLAKEMORE, 1994; ROUDEBUSH et al., 2000). Wissen sowohl Besitzer als auch Tierarzt, welche Futterkomponente dem Hund verabreicht wird, handelt es sich um eine nicht-geblindete Durchführung. Bei einem einfachblinden oralen Provokationstest weiß lediglich der Tierarzt welche Futterkomponente ausprobiert wird. Aus praktischen Gründen ist die Anwendung einfach- oder doppelblinder oraler Provokationstests in der Veterinärmedizin leider beschränkt. Dies ist bedauerlich, da der Plazeboeffekt der oralen Provokationstests in der Humanmedizin eine wichtige Rolle spielt. Trotzdem glauben mehrere Autoren, dass ein OFC zuverlässig für die Routinediagnostik in der Veterinärmedizin ist (VERLINDEN et al., 2006).

Da kommerzielle Hundefutter zahlreiche potentielle Allergene enthalten, sind viele Besitzer nicht bereit, die einzelnen Bestandteile separat zu erproben (MULLER et al., 1989). Manche Besitzer lehnen es sogar ab, eine Provokation mit dem vorherigen Futter des Hundes durchzuführen, da sie mit der Besserung der klinischen Symptome während der Eliminationsdiät so zufrieden sind (HILL, 1999). Dabei bedarf es meistens nur weniger Tage bis sich der Juckreiz und die Läsionen, die bei einer Provokation auftreten können, wieder bessern (KENNIS, 2006). Es ist wichtig, die Bedeutung der Provokation zu betonen, da hinsichtlich einer vermeintlichen Besserung während der Eliminationsdiät in 20,0 % der Fälle ein Plazeboeffekt vorliegen kann (HILL, 1999). Dies bedeutet, dass bei manchen Hunden ein Fortsetzen der Eliminationsdiät nicht notwendig ist. Es handelt sich um Hunde mit Spontanheilung (z. B. nach der Aufnahme eines Fisches mit hohem Histamingehalt) oder Hunde, bei denen gleichzeitig eine medikamentelle Therapie begonnen wurde (z. B. Antiparasitika, Antibiotika) und die nicht an einer Futtermittelallergie leiden. Von Ferguson wird die Wichtigkeit der Provokation folgendermaßen unterstrichen: „ein Fall ohne Provokation ist ein nicht bestätigter

Fall“ (VERLINDEN et al., 2006).

2.5.2. Intradermaltest

Die intradermale Injektion von Futtermittelallergenen wurde beim Hund bereits untersucht (KENNIS, 2006). In einer Studie von Jeffers aus dem Jahre 1991 wurde bei 13 futtermittelallergischen Hunden u. a. ein IDT mit 17 Futtermittelallergenen durchgeführt. Die Sensitivität betrug 10,3 %, die Spezifität 95,6 %. Bei einer positiven Reaktion lag die Wahrscheinlichkeit, dass der betreffende Hund tatsächlich gegen dieses Futtermittelallergen allergisch ist, nur bei 60,0 %. Eine negative Reaktion bedeutete eine Wahrscheinlichkeit von 62,3 %, dass der Hund dieses Futtermittel verträgt (JEFFERS et al., 1991). Kunkle und Horner führten 1992 bei 98 Hunden mit Juckreiz und zwei Hunden mit gastrointestinalen Symptomen einen IDT mit acht verschiedenen Futtermittelallergenen durch. Achtundvierzig der 100 Hunde reagierten im IDT auf mindestens ein Futtermittelallergen positiv, doch nur bei drei Hunden von 28 wurde mit Hilfe einer Eliminationsdiät und einer anschließenden Provokation eine Futtermittelallergie diagnostiziert. Von den 52 Hunden, die keine Reaktion im IDT zeigten, wurden 35 Hunde einer Eliminationsdiät sowie einer Provokation unterzogen und sechs dieser Hunde erwiesen sich als Futtermittelallergiker. Ein Hund, der sich bei der oralen Provokation mit Rind deutlich verschlechterte, zeigte keine Reaktionen auf Rind im IDT, wohingegen der Hund mit den meisten positiven Reaktionen im IDT sich während der Eliminationsdiät nicht besserte. Mit der Annahme, dass es sich bei den Hunden, die während der Eliminationsdiät besser und während der Provokation schlechter wurden, um Futtermittelallergiker handelt, beträgt nach dieser Studie die Sensitivität des IDT für die Futtermittelallergie 33,0 %, die Spezifität 50,5 % (KUNKLE & HORNER, 1992). Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien hinsichtlich Sensitivität und Spezifität, kann bei beiden gefolgert werden, dass für die Diagnosestellung der Futtermittelallergie ein IDT nicht geeignet ist, um eine Eliminationsdiät zu ersetzen (JEFFERS et al., 1991; KUNKLE & HORNER, 1992).

2.5.3. Futterspezifische Immunglobuline E

Zahlreiche Labore bieten die Messung futterspezifischer IgE an. Dieses Angebot wird von vielen praktischen Tierärzten genutzt. Jedoch sind nur wenige Informationen bezüglich der Brauchbarkeit dieser Tests erhältlich. Bisher

veröffentlichte Studien beanstanden eine niedrige Sensitivität und Spezifität, so dass die Messung der futterspezifischen IgE nicht geeignet sei, Futterunverträglichkeiten zu diagnostizieren (DEBOER & HILLIER, 2001). Zu diesem Ergebnis kamen sowohl Jeffers 1991 als auch Mueller 1998 (JEFFERS et al., 1991; MUELLER & TSOHALIS, 1998). Mueller bestimmte mit Hilfe eines Enzymgekoppelten Immunadsorptionstests (ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay) bei 16 Hunden spezifische IgE gegen zehn verschiedene Futtermittelantigene. Bei acht der 16 Hunde handelte es sich um diagnostizierte Futtermittelallergiker, die restlichen acht Hunde waren gesund oder litten unter Hautkrankheiten, die nicht durch Futtermittel hervorgerufen wurden. Bei keinem der futtermittelallergischen Hunde konnten spezifische IgE gegen Futtermittel im Serum gemessen werden, während ein Hund mit Dermatophytose spezifische IgE gegen Rind und Lamm aufwies und zwei atopische Hunde IgE gegen Erdnuss besaßen. Für die Diagnose einer Futterunverträglichkeit ergab sich aus den Messungen eine Sensitivität von 0,0 % und eine Spezifität von 98,0 % (MUELLER & TSOHALIS, 1998). Ein Grund für das Fehlen futterspezifischer IgE bei den Hunden mit diagnostizierter Futtermittelallergie könnte sein, dass die Pathogenese von Futterunverträglichkeiten beim Hund nicht ausschließlich auf einer IgE-medierten Reaktion beruht. Sollte es sich z. B. um eine zell-medierte Immunreaktion handeln, ist eine Messung der spezifischen IgE nutzlos (MUELLER & TSOHALIS, 1998; DEBOER & HILLIER, 2001). Eine Vielfalt von Faktoren könnte die Produktion antigenspezifischer IgE beeinflussen. Dazu zählen mögliche genetische Variationen innerhalb und zw. den verschiedenen Rassen, Art des AG sowie seine Dosis, Route und Häufigkeit der Exposition. Auch eine gleichzeitige Umweltallergie, gastrointestinale parasitäre und mikrobielle Infektionen können die Immunantwort beeinflussen. Alter und Geschlecht scheinen auch eine Rolle bei der Variation des Gesamt-IgE-Spiegels zu spielen (FOSTER et al., 2003). Studien, die sich mit dem Einfluss des Alters beschäftigen, erzielen unterschiedliche Ergebnisse (JACKSON et al., 2003). Racine stellte fest, dass beim Beagle die Konzentration des Gesamt-IgE bis zum vierten Lebensjahr anstieg (RACINE et al., 1999). Da futterspezifische IgE auch ohne Antigenexposition sowie ohne das Vorliegen klinischer Symptome vorhanden sein können, kann sich die Interpretation ihrer gemessenen Konzentrationen als schwierig gestalten (FOSTER et al., 2003). Eine Änderung der Futterzusammensetzung scheint jedoch durchaus einen raschen Effekt auf die

Produktion futterspezifischer IgE zu haben. Jackson erkannte, dass bei 14 Hunden mit bekannter klinischer Überempfindlichkeit gegen Soja und Mais die spezifischen IgE gegen diese beiden AG nach oraler Provokation anstiegen. Jedoch konnten anhand der Konzentration der mais- und sojaspezifischen IgE klinische Reaktionen nicht vorhergesagt werden (JACKSON et al., 2003).

Halliwell bestimmte 2005 spezifische IgE gegen 19 verschiedene Futtermittelantigene bei gesunden Hunden (24), atopischen Hunden (32) und diagnostizierten futtermittelallergischen Hunden (22). Dabei ergaben sich abhängig vom jeweiligen AG unterschiedliche Ergebnisse. Die IgE gegen z. B. Huhn, Schwein, Kartoffel, Mais und Weizen waren bei den futtermittelallergischen Hunden signifikant höher als bei den atopischen Hunden. Hingegen wiesen atopische Hunde höhere IgE-Konzentrationen u. a. gegen Pute, Reis und Milch auf. Im Vergleich zu den gesunden Hunden waren die IgE-Konzentrationen der diagnostizierten Futtermittelallergiker signifikant höher bei Rind, Huhn, Schwein, Sojabohne, Kartoffel, Hühnereiweiß und Wels. Bezogen auf Kasein und Mais verhielt es sich umgekehrt. Die teilweise höheren futterspezifischen IgE-Konzentrationen der atopischen Hunde im Vergleich zu den futtermittelallergischen Hunden könnten durch eine generalisierte Hyperreaktivität der Immunreaktion atopischer Hunde verursacht sein. Auch eine subklinische Multisensitivität wäre denkbar, die erst bei Exposition mit mindestens zwei Allergenen klinisch sichtbar wird. Nach Halliwell könnte die Bestimmung der futterspezifischen IgE nützlich sein für die Zusammenstellung des Futters (HALLIWELL et al., 2005). Eine zuverlässige Diagnose der Futtermittelallergie kann mit Hilfe der Bestimmung der futterspezifischen IgE jedoch nicht gestellt werden (VERLINDEN et al., 2006).

2.5.4. Futterspezifische Immunglobuline G

In der Humanmedizin wird die Messung der nahrungsmittelspezifischen IgG nicht empfohlen, da auch im Serum gesunder Individuen IgG gegen gewöhnliche Nahrungsmittelantigene zu finden sind (FOSTER et al., 2003). Dieses Phänomen wurde auch beim Hund in zwei Studien bestätigt. Im Jahre 2003 untersuchte Foster die humorale Immunantwort auf Futtermittelantigene bei gesunden Hunden, atopischen Hunden und Hunden mit gastrointestinalen Krankheiten. Sowohl futterspezifische IgE als auch IgG wurden bestimmt. Die durchschnittliche IgG-Konzentration gegen Huhn, Ei und Pute war bei gesunden

Hunden höher als bei atopischen Hunden und Hunden mit gastrointestinalen Symptomen. Möglicherweise spiegelten die gemessenen Konzentrationen lediglich die Exposition mit diesen AG im Zusammenhang mit der Futterzusammensetzung wider. Hunde mit gastrointestinalen Krankheiten wiesen insgesamt höhere futterspezifische IgG im Serum auf als atopische und gesunde Hunde. Signifikant höher waren bei ihnen die gemessenen IgG gegen Rind, Schwein, Lamm, Soja, Mais, Reis und Fisch. Eine mögliche Begründung könnte die ansteigende AG-Exposition aufgrund einer erhöhten Permeabilität der Darmwand sein (FOSTER et al., 2003). Auch Halliwell maß die Konzentration futterspezifischer IgG bei drei verschiedenen Hundegruppen: gesunden Hunden, atopischen Hunden und Hunden mit einer diagnostizierten Futtermittelallergie. Futtermittelallergische Hunde hatten signifikant höhere spezifische IgG gegen Schwein, Soja, Wels und Milch als atopische Hunde. Verglichen mit gesunden Hunden lagen die gemessenen spezifischen IgG-Konzentrationen sogar bei zwölf Futtermittelantigenen deutlich höher. Im Gegensatz zu den Konzentrationen der futterspezifischen IgE, waren die Konzentrationen der spezifischen IgG bei keinem Futtermittelantigen bei gesunden und atopischen Hunden höher als bei futtermittelallergischen Hunden. Somit scheint die Bestimmung futtermittelspezifischer IgG ein besserer Prädiktor für adverse Futterreaktionen zu sein als die Bestimmung der futterspezifischen IgE. Im Rahmen der Bestimmung der spezifischen IgE wurden allerdings mehr Multisensitivitäten festgestellt als bei der Bestimmung der spezifischen IgG (HALLIWELL et al., 2005).

2.6. Therapie

Das Prinzip der Therapie von Futterunverträglichkeiten beim Hund ist eine Vermeidung des verursachenden Futtermittelallergens. Eine Provokation mit einzelnen Futtermittelkomponenten ist daher sehr wichtig (VERLINDEN et al., 2006) für das Langzeitmanagement eines futtermittelallergischen Hundes (KENNIS, 2006). Dabei ist das Ziel der Behandlung, dass der betroffene Hund ein ausgewogenes Futter erhält, das er zu sich nehmen kann, ohne Symptome zu entwickeln (VERLINDEN et al., 2006). Verwendet werden können sowohl selbstgekochte Zubereitungen, als auch kommerzielles Futter (ROUDEBUSH et al., 2000; VERLINDEN et al., 2006). Wird die selbstgekochte Variante bevorzugt, ist es wichtig, das Futter mit einer Mischung von Vitaminen und Mineralien zu supplementieren. Diese Mischung sollte auf reinen, chemischen

Substanzen beruhen. Das kommerzielle Futter kann sowohl ein Futter sein, das eine neue Proteinquelle enthält, als auch ein Futter mit einem Proteinhydrolysat (VERLINDEN et al., 2006). Da die Vielfalt der Proteine im kommerziellen Tierfutter stetig zunimmt, bieten hydrolysierte Diäten eine praktische Alternative für das Management einer Futtermittelallergie (CAVE, 2006).

Eine Desensibilisierung, wie sie im Rahmen einer AD vorgenommen werden kann, ist bei der Futtermittelallergie des Hundes bisher nicht als wirksam beschrieben. Somit ist die einzige Alternative zu der Vermeidung des Allergens eine medikamentelle Therapie (HALL, 1994). Kortikosteroide können eingesetzt werden, wenn es an der Kooperation des Besitzers mangelt oder bei den seltenen Fällen der multiplen Hypersensitivität, die eine Zusammenstellung des passenden Futters erschwert (VERLINDEN et al., 2006). Wie bereits erwähnt, ist der Effekt antipruritischer Dosen von Kortikosteroiden variabel (HALL, 1994). Bei der Verwendung von 0,5 mg/kg Prednisolon oder Prednison per os, alle 12 – 24 h über mindestens fünf Tage, zeigte sich bei 18/46 Hunden (39,0 %) ein vollständiger Rückgang des Juckreizes. Eine partielle Reduktion wurde immerhin bei 20/46 Hunden (44,0 %) erreicht, während bei 8/46 Hunden (17,0 %) kein Effekt erzielt wurde (ROSSER, 1993). Immunsuppressive Dosen von Kortikosteroiden werden häufig in Kombination mit einer AG-Elimination bei der Behandlung des IBD eingesetzt (HALL, 1994). Zusätzlich werden bei chronischen gastrointestinalen Krankheiten auch Zytostatika verabreicht (VERLINDEN et al., 2006). Antihistaminika können in Fällen mit Urtikaria hilfreich sein (VERLINDEN et al., 2006). Ähnlich wie Serotonin-Antagonisten können sie effektiv sein, wenn der zugrundeliegende immunologische Mechanismus die Degranulation von Mastzellen mit einschließt (HALL, 1994). Bei anderen Symptomen sind sie weniger hilfreich (VERLINDEN et al., 2006).

Liegt eine Pyodermie vor, so sollte diese mit Antibiotika entsprechend therapiert werden. Alle anderen Ursachen für Juckreiz sollten präventiv ausgeschlossen werden. Eine prophylaktische Gabe von Ektoparasitika gegen Flöhe und/oder Milben ist daher zu empfehlen. Mehrere Allergien gleichzeitig können zudem den Schwellenwert für klinische Symptome beim Tier beeinflussen (VERLINDEN et al., 2006).

Die Prognose adverser Futterreaktionen ist sehr gut, sobald das verursachende Futtermittelallergen identifiziert ist und der Besitzer eine strikte Vermeidung bei

der Futterauswahl berücksichtigt. Da manche Hunde nach zwei bis drei Jahren auf ein neues Protein allergisch reagieren können, ist ein Rezidiv möglich. In diesem Falle ist eine erneute Eliminationsdiät mit anschließender Provokation notwendig, um das verursachende Allergen zu identifizieren. Dies wird erleichtert, wenn das bis dahin angebotene Futter hypoallergen ist und nur eine begrenzte Anzahl an Futtermittelkomponenten aufweist. Mehr Aufwand ist nötig, wenn das bisherige Futter ein kommerzielles Futter ist, das lediglich die bisher bekannten Allergene nicht enthält (VERLINDEN et al., 2006). Eine strikte Vermeidung des Allergens kann ermöglichen, dass die orale Toleranz zurückkehrt. Die Allergie kann dadurch gelindert werden. Eine Rückkehr der Toleranz ist allerdings nur möglich, wenn keine AK gegen das verursachende Allergen vorliegen. Mehrere Monate sind bis zum Verschwinden von spezifischen AK notwendig. Immunsuppressive Medikamente, wie z. B. Kortikosteroide, können den Prozess der Toleranzentwicklung verhindern, indem sie die Produktion der antigenspezifischen IgA unterdrücken oder die Suppressor-Funktion des GALT verhindern. Während beim Menschen 1/3 der Personen, die ein bis zwei Jahre strikt das verursachende Nahrungsmittel vermieden haben, eine erneute Exposition mit diesem tolerieren, gibt es dazu keine verfügbaren Daten beim Hund. Das Phänomen der natürlichen Hyposensibilisierung scheint aber selten zu sein (VERLINDEN et al., 2006).

3. Patch Test

Beim Atopy Patch Test (APT) handelt es sich nach der Definition von Ring (RING et al., 1989) um einen Epikutantest, bei dem Allergene verwendet werden, die eine IgE-medierte Sensibilisierung hervorrufen und bei dem ausschließlich die daraus resultierenden ekzematösen Hautveränderungen beurteilt werden (LIPOZENCIC & WOLF, 2010).

Der genaue Pathomechanismus des APT ist bis heute nicht geklärt (NIGGEMANN, 2002). Möglicherweise handelt es sich bei den Läsionen im PT um lokale IgE-medierte Reaktionen. Allerdings sind bei einer kleinen Teilmenge der Patienten mit AD keine nahrungsmittelspezifischen IgE im Serum messbar und diese Patienten zeigen nur eine positive Reaktion im PT (TURJANMAA, 2002). Hauptsächlich scheinen positive APT-Reaktionen also eine T-Zell-medierte allergenspezifische Immunantwort zu sein (WISTOKAT-WULFING et

al., 1999; BERNI CANANI et al., 2008; LIPOZENCIC & WOLF, 2010). Daher könnte der APT zusätzliche wertvolle Informationen bei der diagnostischen Aufarbeitung von Patienten liefern, die vermutlich an einer Nahrungsmittelallergie leiden, die sowohl IgE- als auch nicht-IgE-mediert oder aber ausschließlich nicht-IgE-mediert ist (COCCO & SOLE, 2009).

3.1. Mensch

Ursprünglich wurde der APT angewandt, um den Zusammenhang zw. der AD und einer Umweltallergie zu untersuchen (LIPOZENCIC & WOLF, 2010).

Die ersten Studien, die den APT im Rahmen einer diagnostischen Aufarbeitung einer Nahrungsmittelallergie verwendeten, wurden von Finnen durchgeführt und fanden Ende der 90er Jahre statt (ISOLAURI & TURJANMAA, 1996; KEKKI et al., 1997). Mittlerweile nimmt die Anzahl der Studien zu, die sich mit dem Nutzen des APT in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie beschäftigen (LIPOZENCIC & WOLF, 2010; SICHERER & SAMPSON, 2010).

Der Einsatz des APT ist besonders bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel interessant, die zeitlich verzögert nach dem Verzehr des Nahrungsmittels auftreten, wie z. B. bei der AD (MEHL et al., 2006) (50,0 % der Kinder mit AD zeigen allergische Reaktionen vom Spättyp (LIPOZENCIC & WOLF, 2010)), der eosinophilen Ösophagitis (SPERGEL et al., 2007) oder dem Nahrungsprotein-induzierten Enterocolitis-Syndrom (FOGG et al., 2006; SICHERER & SAMPSON, 2010).

Eine Kombination des APT mit anderen Einzeltests wie dem SPT und/oder der Messung der nahrungsmittelspezifischen IgE scheint vielversprechend zu sein. In einer Studie von Roehr aus dem Jahre 2001 wurde bei 98 Kindern mit AD aufgrund einer möglichen Weizen-, Kuhmilch-, Hühnerei- oder Sojaallergie ein SPT, APT und DBPCFC durchgeführt, sowie die spezifischen IgE im Serum gemessen. Das Ziel der Studie war, herauszufinden, ob eine Kombination allergologischer Tests den Vorhersagewert des Einzeltests für einen positiven FC verbessern kann. Da die untere Nachweisgrenze des Messverfahrens zur Bestimmung der spezifischen IgE 0,35 kU/l betrug, wurde ein größerer Wert als positiv angesehen. Die Ergebnisse zeigten, dass der PPV eines positiven APT abhängig ist von der Art des Allergens. In Bezug auf eine mögliche Weizenallergie wies ein positiver APT alleine mit 94,0 % einen höheren PPV auf,

als der SPT mit 81,0 % oder die Bestimmung der IgE mit 57,0 %. Eine Kombination aus positivem APT und positivem SPT oder der Messung der spezifischen IgE erhöhte den PPV nicht, sondern senkte ihn sogar auf 92,0 %. Bei der Hühnereiallergie hingegen, ergab die Kombination aus positivem APT und einer messbaren IgE-Konzentration von $\geq 0,35$ kU/l eine Aussagekraft von 97,0 %. Erreichte die Konzentration der spezifischen IgE gegen Hühnerei 17,50 kU/l, erhöhte sich der PPV auf 100,0 %. Für die Evaluierung einer vermuteten Kuhmilchallergie betrug der PPV des APT als alleiniges Diagnostikum bereits 95,0 %. Positive APT-Reaktionen in Verbindung mit einer Konzentration spezifischer IgE gegen Kuhmilch von $\geq 0,35$ kU/l oder einem positiven SPT erhöhten den PPV sogar auf 100,0 %. Aufgrund dieser Resultate wäre ein DBPCFC bei einer vermuteten Kuhmilch- oder Hühnereiallergie überflüssig, wenn der APT positiv ausfällt und die Konzentration der spezifischen IgE einen bestimmten Schwellenwert erreicht (Kuhmilch $\geq 0,35$ kU/l, Hühnerei $\geq 17,50$ kU/l) (ROEHR et al., 2001). Andere Autoren vermuten, dass der APT sich eventuell eignet, um bei Patienten eine Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren, deren SPT und/oder die Messung der spezifischen IgE negativ ausfällt (COCCO & SOLE, 2009). Die EAACI empfiehlt, einen APT mit Milch, Hühnerei, Cerealien und Erdnuss bei Kindern mit AD durchzuführen, wenn (TURJANMAA et al., 2006):

- Verdacht der Nahrungsmittelallergie gegeben ist, aber keine prädiktiven IgE-Konzentrationen oder kein positiver SPT vorliegen.
- Schwere oder lang anhaltende AD ohne bekannten Auslöser vorliegt.
- Multiple IgE-Sensibilisierungen ohne überprüfte klinische Relevanz bei einem Patienten mit AD auftreten.

Die Durchführung des Tests sowie die Definition und Beurteilung der Reaktionen beeinflussen maßgeblich die Aussagekraft des APT (COCCO & SOLE, 2009). Heine untersuchte 2006 die APT-Ergebnisse von 87 Kindern mit einer AD aufgrund einer vermuteten Nahrungsmittelallergie. Es stellte sich heraus, dass nach 72 h eine Verhärtung und mindestens sieben Papeln in der APT-Reaktion zu sehen sein mussten, um mit größter Sicherheit eine Nahrungsmittelallergie bei diesen Kindern zu diagnostizieren (HEINE et al., 2006). Ganz zu Beginn der Erforschung des APT wurden verschiedene Methoden angewandt, um die

Permeabilität des getesteten Hautgebietes zu erhöhen (Abreibung der Haut, Stripping, Verwendung hoher Konzentrationen des Allergens). Das Ziel dieser Techniken war, die Wahrscheinlichkeit positiver Reaktionen anzuheben. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass diese Manipulationen nicht notwendig und zudem schwer zu standardisieren waren (COCCO & SOLE, 2009).

Zwar ist der APT ein Verfahren, das mittlerweile zum Zwecke der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie weit verbreitet angewendet wird, trotzdem sind noch einige Punkte ungeklärt (COCCO & SOLE, 2009). Nach dem Konsens der EAACI sowie des GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), dargelegt in einem Positionspapier aus dem Jahre 2006 (TURJANMAA et al., 2006), können folgende Fakten festgehalten werden (COCCO & SOLE, 2009):

- Der APT mit Nahrungsmitteln ist bis heute nicht standardisiert. Die bisherigen Resultate der Studien zeigen aber, dass frische Nahrungsmittel kommerziellen Extrakten vorgezogen werden sollten.
- Die Art des Vehikels für die Allergene (Vaseline, phosphatgepufferte Salzlösung) scheint keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben.
- Positive Reaktionen scheinen auf dem Rücken zahlreicher als auf dem Arm zu sein.
- In den meisten Studien wurden Aluminium-Kammern (Finn chamber, Epitest Ltd. Oy) verwendet.
- Glukokortikoide und topikale Immunmodulatoren können das makroskopische Ergebnis einer Reaktion im APT reduzieren. Der APT sollte nur auf Haut aufgebracht werden, die vorher nicht lokal behandelt wurde.
- Es liegen keine fundierten Informationen über den Einfluss oraler Antihistaminika auf das Ergebnis des APT vor. Es scheint jedoch sicherer, orale Antihistaminika spätestens 72 h vor dem Hauttest nicht mehr einzunehmen.
- Der Einfluss des Alters auf die Sensitivität des APT wird in der Literatur kontrovers angegeben. Während einige Autoren keine signifikanten Unterschiede feststellten, zeigten andere, dass die Häufigkeit positiver APT-Reaktionen bei Kindern älter als zwei Jahre niedriger war im

Vergleich zu jüngeren Kindern.

- Eine Verschlusszeit von 48 h sowie ein Ablesen des Tests nach 48 und 72 h scheinen die besseren Resultate zu liefern.
- Die makroskopische Auswertung erfolgt nach folgendem Schema:
 - - : negativ
 - ? : nur Erythem, fraglich
 - + : Erythem, Infiltration
 - ++ : Erythem, einige Papeln
 - +++ : Erythem, viele oder sich ausdehnende Papeln
 - ++++ : Erythem, Vesikel
- Unerwünschte Nebenwirkungen sind selten und (sofern sie auftreten) geringgradig (lokales Aufflammen der Reaktion, Kontakt-Urtikaria, Irritation durch das Pflaster, lokaler Juckreiz).

Gegenwärtig gibt es keinen ausreichenden Beleg, die standardisierte allergologische Aufarbeitung bei Patienten mit einer AD oder gastrointestinalen Symptomen aufgrund einer vermuteten Nahrungsmittelallergie mit einem APT zu ergänzen. Um die klinische Relevanz positiver Reaktionen im APT zu verifizieren, bedarf es somit weiterer Studien mit standardisierten Nahrungsmittelprovokationen sowie Eliminationsdiäten (COCCO & SOLE, 2009). In den Studienprotokollen sollte neben den Patienten immer eine Kontrollgruppe angedacht sein. Während bei Umweltallergenen in der Kontrollgruppe oft unspezifische APT-Reaktionen vorkommen, gibt es diesbezüglich nur wenige Informationen bei der Verwendung von Nahrungsmittelallergenen (TURJANMAA et al., 2006). In einer Studie aus Dänemark mit 486 Kindern, hatten 0,6 % der Kinder aus der Kontrollgruppe positive APT-Reaktionen (OSTERBALLE et al., 2004).

Bisher ungeklärte Fragen sollten beantwortet werden, z. B. wie hoch ist die optimale Allergenkonzentration, welches Vehikel und welche Kammergröße sollte für verschiedene Allergene verwendet werden und welche Materialien sollte man zur Abdeckung des PT nutzen (BERNI CANANI et al., 2008; COCCO &

SOLE, 2009).

3.2. Hund

Bisher beschäftigten sich nur wenige Studien mit der Anwendung des PT beim Hund (FRANK, 1995; MARSELLA et al., 2005; NOGUEIRA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006). Angebracht wurde der PT dabei immer an der seitlichen Thoraxwand, um anschließend mit einer Bandage (FRANK, 1995; MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006) oder einem Tape (NOGUEIRA et al., 2005) gesichert zu werden. Zusätzlich wurde den Hunden ein Netzzug (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006) oder eine elastische Weste (NOGUEIRA et al., 2005) angezogen. Das Scheren der Testfläche von ca. 10 x 15 cm (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006) wurde unmittelbar vor Anbringen des Tests (FRANK, 1995), 15 min. (NOGUEIRA et al., 2005), 24 h (OLIVRY et al., 2006) oder 48 h (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006) vorher durchgeführt. Während Frank die Haut nach dem Scheren mit Alkohol reinigte und bei drei gesunden Hunden ein Stripping durchführte (FRANK, 1995), wurde in den restlichen Studien die Haut nicht weiter manipuliert (MARSELLA et al., 2005; NOGUEIRA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006). Frank setzte orale Kortikosteroide vier Wochen vor dem Hauttest ab, Injektions-Kortikosteroide sechs Wochen, topische Kortikosteroide mindestens drei Wochen und Antihistaminika mindestens sieben Tage (FRANK, 1995). In der Studie von Nogueira sollten zusätzlich essentielle Fettsäuren zwei Wochen vor dem PT nicht mehr verabreicht werden (NOGUEIRA et al., 2005). Während Olivry und Marsella die Testkammern nach Befüllung auf ein Klebeband aufbrachten (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006), bedienten sich Frank und Nogueira der Finn Chamber® (Eptest Ltd Oy, Tuusula, Finnland) mit einem Kammerdurchmesser von 8,0 mm (FRANK, 1995; NOGUEIRA et al., 2005). In allen genannten Studien wurden Umweltallergene und als Negativkontrolle Kochsalzlösung verwendet (FRANK, 1995; MARSELLA et al., 2005; NOGUEIRA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006; OLIVRY et al., 2006).

Bis zum heutigen Tage existieren keine veröffentlichten Forschungsarbeiten über die Verwendung von Futtermittelantigenen und somit den diagnostischen Nutzen

des PT bei der Futterunverträglichkeit des Hundes.

Die gewählte Verschlusszeit des PT unterscheidet sich zw. den Autoren. Olivry beurteilte das Testareal nach 4, 24, 48 und 96 h (OLIVRY et al., 2006). Marsella entfernte den PT nach 48 h, evaluierte die Haut allerdings nach 6, 24, 48, (72) und 96 h (MARSELLA et al., 2005; MARSELLA et al., 2006). Frank entfernte den PT ebenfalls nach 48 h, beurteilte die Haut jedoch erstmalig 30 min. nach Entfernung des Hauttests sowie ein zweites Mal nach 24 h. Bis zu diesem Zeitpunkt trugen die Hunde T-Shirts, um das Testareal zu schützen (FRANK, 1995). Die erste Evaluierung der Haut erfolgte auch bei Nogueira erst nach 48 h bei Entfernung des Tests. Eine zweite Beurteilung fand nach 72 h statt (NOGUEIRA et al., 2005).

Doch nicht nur der Zeitpunkt, sondern auch die Kriterien für die Beurteilung variieren zw. den Studien. Frank, Nogueira und Olivry bedienten sich einer fast gleichen 4-Punkte-Skala (FRANK, 1995; NOGUEIRA et al., 2005; OLIVRY et al., 2006):

- keine sichtbare Reaktion
- + Erythem
- ++ Erythem und Verhärtung oder Ödem (Papel)
- +++ Erythem mit Vesikeln oder schwerer Reaktion

Marsella bewertete jede Läsion wie Erythem, Makula, Papel oder Pustel einzeln nach folgendem Schema (MARSELLA et al., 2005):

- 0 = keine Veränderung
- 1 = mild
- 2 = moderat
- 3 = hochgradig

Gesunde Kontrollhunde zeigten, mit Ausnahme eines Hundes in der Studie von Frank, keine Reaktionen im PT (FRANK, 1995; NOGUEIRA et al., 2005; OLIVRY et al., 2006). Achtundvierzig Stunden nach Aufbringen des PT, waren

bei den atopischen Hunde in den Studien von Olivry und Frank die meisten Reaktionen sichtbar (FRANK, 1995; OLIVRY et al., 2006). Alle Hunde zeigten zu einem bestimmten Zeitpunkt Läsionen, v. a. Erythem (MARSELLA et al., 2005). Marsella beobachtete, dass die Läsionen nach 96 h am deutlichsten ausgeprägt waren (MARSELLA et al., 2006). Zusätzlich zum PT entnahm Olivry Biopsien zu jedem Ablesezeitpunkt sowie einmalig Serum zur Bestimmung der IgE gegen die im PT getesteten Umweltallergene. Nur sensibilisierte Hunde mit messbaren spezifischen IgE gegen ein Umweltallergen zeigten positive Reaktionen im PT. Keine Reaktion war sichtbar bei Umweltallergenen, gegen die keine IgE im Serum vorhanden waren. Dies könnte bedeuten, dass spezifische IgE an der Entstehung der Läsionen im PT beteiligt sind. Das histologische Bild dieser Läsionen erinnert mit einer irregulären, epidermalen Hyperplasie mit Exozytose von Lymphozyten und Eosinophilen, sowie teilweise subkornealen Mikroabszessen, an eine intradermal induzierte Spät-Phase-Reaktion (OLIVRY et al., 2006). T-Lymphozyten sind nach der Studie von Frank die dominante Zellpopulation in läsionalen Hautproben des PT bei Hunden. Diese sind hauptsächlich bei der Entstehung von Läsionen bei Hunden mit AD involviert (FRANK, 1995). Der PT scheint daher geeignet für die Erforschung der Pathogenese der AD (OLIVRY et al., 2006).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

In dieser Studie wurde der PT mit Futtermittelantigenen bei insgesamt 36 Hunden evaluiert.

1.1. Hunde

Von den 36 Hunden wurden 33 aus der dermatologischen Sprechstunde der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert oder befanden sich im Besitz von Mitarbeitern dieser Einrichtung. Bei allen handelte es sich um im Haus oder in der Wohnung gehaltene Familienhunde. Drei Hunde stammten aus der Versuchstierhaltung des Lehrstuhls für Tierernährung und Diätetik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Von den 36 Hunden repräsentierten elf eine Kontrollgruppe, während die übrigen 25 Hunde als Versuchsgruppe dienten und eine Eliminationsdiät mit anschließender sequentieller Provokation durchführten.

1.2. Patch Test

Sechs verschiedene Fleisch- und Fischarten und drei Kohlenhydrate wurden mit Hilfe von Aluminiumkammern, fixiert auf einem Tape, auf die Haut aufgebracht. Jeder PT wurde mit Verbandsmaterial fixiert.

1.2.1. Testkammern

Für die Durchführung des PT wurden Aluminiumkammern mit einem Durchmesser von 12,0 mm ausgewählt (Finn chambers on Scanpor®). Jede Aluminiumkammer war bereits vom Hersteller (Smart Practice®, 3400 E. McDowell Rd., Phoenix, AZ 85008, USA) einzeln auf einem hypoallergenem Tape fixiert. Bezogen wurden die Testkammern von dem Hersteller sowie dem deutschen Vertriebspartner (Almirall Hermal GmbH, Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Deutschland).

1.2.2. Allergene

Zu Beginn der Studie wurde unbehandeltes Fleisch von Rind, Huhn, Schwein, Lamm, Fisch und Pute sowohl im rohen Zustand in einem Mixer zerkleinert als

auch zuvor gekocht, um anschließend auf gleiche Weise zerkleinert zu werden. Das so zubereitete rohe und gekochte Fleisch wurde anschließend in kleine Tüten abgefüllt und tiefgefroren. Circa 24 h vor Anwendung, wurde von jeder Fleischsorte eine rohe und eine gekochte Variante aufgetaut. Da die Konsistenz des gekochten Fleisches sehr trocken und bröselig war, wurde es mit Hilfe einer parfümfreien Vaseline ohne Konservierungsstoffe in einen streichfähigen Zustand versetzt.

Als Kohlenhydratquelle dienten Kartoffel, Mais und Weizen. Die Kartoffel wurde unmittelbar vor der Durchführung des Tests gekocht und mit einer Gabel zerkleinert. Weizen und Mais wurden in Form von Mehl verwendet. Sowohl die Kartoffel als auch die zwei Mehlsorten wurden vor ihrer Anwendung ebenfalls mit Vaseline vermischt, um eine schmierfähige Konsistenz zu erreichen. Da Vaseline als Lösungsmittel diente, wurde sie pur als Negativkontrolle im PT eingesetzt.

1.2.3. Verbandsmaterial

Jedes vollständige PT-Feld wurde mit zwei aufgefalteten Mullkompressen (Holthaus GmbH & CoKG, Remscheid, Deutschland) abgedeckt. Diese wurden mit Hilfe eines hautfreundlichen Klebebandes (Omnisilk®, Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) an allen vier Seiten sowie in der Mitte am Körper des Tieres fixiert. Ein Brustverband aus elastischen Bandagen (NOBA Verbandmittel Danz GmbH & CoKG, Wetter/Ruhr, Deutschland) sowie ein Hundebody (VetMedCare, Höchst, Österreich) boten zusätzlichen Schutz und sollten ein Verrutschen des PT verhindern.

2. Methode

Gesunde Hunde wurden in die Kontrollgruppe, atopische Hunde in die Versuchsgruppe eingeordnet. Medikamente, die Einfluss auf die Reaktionen im PT haben könnten, wurden vor Testdurchführung abgesetzt. Achtundvierzig Stunden nach der Rasur wurde der PT an der Brustwand angebracht. Eine visuelle Auswertung erfolgte mit Hilfe einer Skala nach 24, 48 und 72 h. Der PT wurde nach 48 h entfernt.

Die Hunde der Versuchsgruppe führten eine Eliminationsdiät mit anschließender Provokation durch. Zu Beginn und am Ende der Eliminationsdiät sowie während

der Provokation wurde der Juckreiz mit Hilfe einer visuellen Skala von den Besitzern eingestuft.

Mit Hilfe eines ELISA wurden im Serum der Studienteilnehmer, das vor der Eliminationsdiät gewonnen wurde, futterspezifische IgE und IgG bestimmt.

Als Basis für die Berechnung der statistische Größen (Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV) der Einzeltests, sowie verschiedener Kombinationen der Einzeltests, diente der Verlauf der Eliminationsdiät und Provokation.

2.1. Einschlusskriterien

Als Kontrolltiere wurden gesunde Hunde aufgenommen, die sowohl im Vorbericht als auch bei der klinischen Untersuchung ohne dermatologische oder gastrointestinale Auffälligkeiten blieben.

In die Versuchsgruppe wurden Hunde eingeschlossen, die eine mit einer möglichen Futtermittel- oder Umweltallergie kompatible klinische Symptomatik zeigten (z. B. Juckreiz, Otitis externa, Pyodermie). Drei Hunde waren bereits mit Hilfe einer Eliminationsdiät und anschließender Provokation diagnostizierte Futtermittelallergiker. Ektoparasiten wie Flöhe und Milben wurden bei allen mit Hilfe von diagnostischen Tests wie z. B. oberflächliches Geschabsel oder Flohkammprobe und diagnostischer Therapie wie z. B. dreimaliger Gabe von Selamectin als Spot on (Stronghold® Pfizer Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland) im Abstand von zwei Wochen eliminiert. Andere Ursachen für Juckreiz (z. B. bakterielle Infektion oder Hefeinfektion) wurden im Rahmen einer ausführlichen dermatologischen Untersuchung ausgeschlossen oder bei Vorliegen medikamentös therapiert (Shampoo, Antibiose etc.).

Orale Glukokortikoide wurden mindestens vier Wochen, topische Glukokortikoide sowie Antihistaminika mindesten zwei Wochen vor dem PT abgesetzt.

2.2. Ausschlusskriterien

Das Vorliegen systemischer Krankheiten wie Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose oder Diabetes mellitus sowie Pyodermien im Testgebiet führte zum Ausschluss aus der Studie. Ein weiterer Grund für Studienausschluss war die unzureichende Durchführung der Eliminationsdiät mit anschließender Provokation.

2.3. Patch Test Design

Eine Fläche von ca. 200 cm² wurde an der seitlichen Brustwand mit einer Schermaschine rasiert. Um das Risiko von Irritationen zu minimieren, wurde die Rasur 48 h vor Anbringen des PT durchgeführt. Das Anziehen eines Hundebodies oder T-Shirts bzw. die Beobachtung des Hundes wurde empfohlen, um ein Selbsttrauma der Testfläche bis zum Anbringen des Tests zu vermeiden. Die Befüllung der Kammern mit Hilfe eines Spatels erfolgte unmittelbar vor der Applikation des Tests. Um ein Austreten des Allergens aus der Kammer zu verhindern, wurde nur eine sehr kleine Menge des Allergens eingesetzt (ca. eine Messerspitze). Die insgesamt 16 Testpflaster (sechs Fleischsorten jeweils roh und gekocht, Kartoffel, Mais, Weizen, Negativkontrolle Vaseline) wurden nummeriert und in einer festgelegten Reihenfolge angebracht. Mit Hilfe eines Fotos wurde der PT und damit die Lokalisation der einzelnen Allergene dokumentiert. Eine Abdeckung mit Mullkompressen, Brustverband und Hundebody schützte vor Selbsttrauma und Verrutschen des Tests.

Die Verschlusszeit betrug insgesamt 48 h. Da eine Auswertung zum ersten Mal nach 24 h erfolgte, wurde im gleichen Zuge der PT erneuert, da die Pflaster bei Wiederverwendung nur schlecht klebten. Bei der Erneuerung des PT wurde darauf geachtet, jedes Pflaster auf die gleiche vorherige Stelle aufzukleben. Erleichtert wurde dies mit Hilfe der Fotoaufnahme des PT. Eine zweite Auswertung wurde bei endgültiger Entfernung des Tests (nach 48 h) vorgenommen. Zusätzlich wurden die Kammereindrücke mit einem schwarzen Filzstift markiert, um eine Zuordnung der Läsionen zu dem auslösenden Allergen 72 h post Applikation zu ermöglichen. Nach 72 h erfolgte die letzte Auswertung, wobei diese i. d. R. telefonisch vorgenommen wurde, indem die Beurteilung der markierten Felder durch den Besitzer mit den Aufzeichnungen des Untersuchers von den vorhergehenden Ablesezeitpunkten verglichen wurde. Eine fotografische Dokumentation erfolgte von der unbehandelten Haut vor Anbringen des Tests, um damit mögliche vorherige Irritationen festzuhalten und zum Ablesezeitpunkt nach 24 und 48 h sowie gegebenenfalls nach 72 h.

Die Auswertung erfolgte bei jedem Hund durch dieselbe Person. Das Testfeld wurde nach Entfernung der Pflaster auf Läsionen wie Erythem, Papeln, Pusteln oder Vesikel untersucht. Beurteilt wurden dabei nur jene Hautveränderungen innerhalb der ringförmigen Abdrücke, die durch die Ränder der Testkammern

verursacht worden waren. Hautveränderungen zw. den Testkammern wurden als Irritationen eingestuft.

Reaktionen im Bereich der Kammern wurden in Anlehnung an bereits durchgeführte PT-Studien mit Umweltallergenen bei Hunden mit Hilfe einer Skala eingeteilt (FRANK, 1995; NOGUEIRA et al., 2005; OLIVRY et al., 2006):

- keine sichtbare Reaktion oder Irritation
- + Erythem
- ++ Erythem und Verhärtung oder Ödem (Papel)
- +++ Erythem mit Vesikeln oder schwerer Reaktion

Im Falle eines Erythems erfolgte eine weitere Beurteilung:

- 1 Geringgradig
- 2 mittelgradig
- 3 hochgradig

Die Auswertung jedes Allergens wurde zu jedem Ablesezeitpunkt in einem Testprotokoll schriftlich festgehalten (siehe Anhang).

Der PT wurde bei allen Hunden durchgeführt. Angestrebt wurde die Durchführung bei den Hunden der Versuchsgruppe vor Beginn der Eliminationsdiät.



Abb. 2: Patch Test mit Futtermittelantigenen bei einem Hund der Versuchsgruppe



Abb. 3: Deutliche Erytheme im Bereich der Testkammern bei einem Hund der Versuchsgruppe zum Ablesezeitpunkt nach 48 h

2.4. Eliminationsdiät, Provokation

Im Rahmen der dermatologischen Sprechstunde erfolgte bei jedem Hund der Versuchsgruppe eine ausführliche Anamnese, die u. a. Informationen über Art, Beginn und Verlauf der Symptome sowie die bisherige Futterexposition des Hundes lieferte. Zusätzlich füllten die Besitzer einen Fragebogen aus, der weiterführende Details über bisherige Futter, deren Zusammensetzung sowie Auswirkungen auf Haut und GIT des Hundes abfragte (siehe Anhang). Sowohl vor als auch am Ende der Eliminationsdiät wurde der Besitzer im Falle von Juckreiz gebeten, den Juckreiz auf einer Skala von 0 – 10 einzuordnen (siehe Anhang), wobei eine Zehn extremen Juckreiz und eine Null kein Anzeichen von Juckreiz durch Kratzen, Lecken oder Reiben bedeutete.

Flöhe oder Milben als mögliche Ursache für Juckreiz wurden mit Hilfe akarizider und insektizider Medikamente sowie Geschabsel und Flohkammprobe ausgeschlossen. Die Besitzer wurden angehalten, während des Testprozederes (Eliminationsdiät, Provokation) eine Prophylaxe gegen Ektoparasiten weiterzuführen. Vorliegende Infektionen der Haut (Bakterien, Hefen) sowie Otitiden wurden medikamentös behandelt (Antibiose, Shampoo, Antimykotika).

Auf Basis der individuell erhobenen Futteranamnese wurde versucht, für jeden Hund eine optimale Zusammenstellung der Eliminationsdiät zu gewährleisten. Als erste Wahl wurde eine selbstgekochte Diät aus einer bisher nicht gefütterten Protein- und Kohlenhydratquelle empfohlen. Falls es den Besitzern aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, selber zu kochen, wurde eine alternative kommerzielle Diät ausgewählt. Die kommerzielle Diät enthielt entweder ein neues Protein oder basierte auf einem Proteinhydrolysat. Bei allen Hunden fand eine einschleichende Umstellung des gewohnten Futters auf die Eliminationsdiät statt. Im Falle von unerwünschten Effekten wie z. B. Durchfall oder Erbrechen wurde die Eliminationsdiät gewechselt. Die Mindestdauer der Eliminationsdiät betrug sechs bis acht Wochen. Gegen Ende dieser Zeit wurde ein Telefongespräch mit dem Besitzer über das Befinden des Hundes geführt und Besitzer und Hund im Falle fehlender signifikanter Verbesserung oder sogar Verschlechterung erneut in die Klinik einbestellt. Der Therapieerfolg von Infektionen oder Otitiden, die zu Beginn der Eliminationsdiät diagnostiziert worden waren, wurde vor Beendigung der Eliminationsdiät im Rahmen der dermatologischen Sprechstunde überprüft. Angestrebt wurde, die letzten zwei

Wochen der Eliminationsdiät keine antipruritischen und/oder antimikrobiellen Medikamente einzusetzen, um den alleinigen Effekt der Diät auf die Symptomatik besser beurteilen zu können.

Sofern nach dem Füttern der Eliminationsdiät keine Infektion vorlag und eine Besserung zu sehen war, wurde der Besitzer angewiesen, eine sequentielle Provokation durchzuführen. Ein einzelnes Allergen wurde für max. zwei Wochen zu der Eliminationsdiät, die als Basis erhalten blieb, dazugegeben. Bei einer Rückkehr der Symptome, wurde das Allergen vom Futterplan genommen und erneut ausschließlich die Eliminationsdiät gefüttert. Sobald der klinische Zustand sich wieder auf den Stand am Ende der Eliminationsdiät stabilisiert hatte, konnte ein weiteres Allergen ausprobiert werden.

Die Diagnose der Futterunverträglichkeit wurde gestellt, falls es während der Eliminationsdiät zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik kam (im Falle von Juckreiz eine Verringerung um mindestens drei Punkte auf der Juckreizskala), Symptome während der Provokation wieder auftraten und sich erneut durch die Eliminationsdiät besserten. Konnte während der Eliminationsdiät trotz Infektionskontrolle keine Besserung der Symptomatik festgestellt werden, so wurde dem Hund nach sechs Wochen Diät sein vorheriges Futter gegeben. Bei Ausbleiben einer Verschlechterung wurden weitere diagnostische Tests wie Intrakutantest oder Serumallergietest durchgeführt, um eine Umweltallergie weiter zu untersuchen.

Die Richtigkeit von Reaktionen im PT der gesunden Kontrollhunde wurde überprüft indem die Zusammensetzung ihres Futters eruiert wurde. Die Reaktion galt als falsch-positiv oder richtig-negativ wenn das Allergen mit dem gewohnten Futter aufgenommen wurde.

2.5. Laboruntersuchungen

Bei allen Hunden der Versuchsgruppe wurde vor Beginn der Eliminationsdiät durch Venenpunktion eine Blutprobe von 4 ml entnommen. Auch bei sieben Hunden der Kontrollgruppe wurde auf dieselbe Weise Blut gewonnen. Nach dem Zentrifugieren wurde das Serum bei -78°C eingefroren. Nachdem der letzte Patient in die Studie aufgenommen worden war, wurde das tiefgefrorene Serum gesammelt unter verschlüsselter Kennzeichnung an das Labor Avacta Animal Health (Avacta Animal Health, The Biocentre, York Science Park, YORK, UK)

geschickt.

Mit Hilfe eines ELISA wurden bei jedem Hund (inklusive der Kontrollhunde) spezifische AK der Klasse IgG und IgE gegen Rind, Huhn, Schwein, Lamm, Fisch, Pute, Ente, Mais, Weizen und Kartoffel bestimmt.

Ein goat anti-dog IgG-HRP (KLP) wurde für die Detektion von IgG und Mab 5,91-Biotin (Bruce Hammerberg, NCSU, USA) mit Streptavidin-HRP (KLP) für die Detektion von IgE verwendet. Die Allergenextrakte stammten von den Greer Laboratorien (Greer Laboratories, Lenoir, NC, USA).

Die Vertiefungen der ELISA-Platten wurden mit jeweils 100 Mikroliter (μl) Allergen (verdünnt mit Beschichtungspuffer) befüllt und über Nacht bei $2 - 8^{\circ}\text{C}$ inkubiert. Anschließend wurden die Platten drei Mal in einem Biotek-Washer gewaschen und danach auf Papiertüchern trocken geklopft. Die Vertiefungen wurden mit Blocking Buffer aufgefüllt ($300 \mu\text{l}/\text{Vertiefung}$) und zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Durch Umdrehen der Platten über einem Abflußbecken, wurde der Blocking Buffer entfernt, die Platten erneut trocken geklopft und bei 37°C für drei Stunden getrocknet.

Die getrockneten Platten wurden in Folienbeuteln verschlossen und über das Wochenende bei $2 - 8^{\circ}\text{C}$ gelagert (drei Nächte Inkubation im Kühlraum).

Für die Bestimmung von IgE wurden die Serumproben zehnfach und für IgG 1/400 verdünnt.

Der Standard-Serum-Pool für IgE wurde 1/20 ($800 \mu\text{l}$ Serum-Pool + 15.200 Verdünnungsmittel) und für IgG 1/200 ($80 \mu\text{l}$ Serum-Pool + 15.920 Verdünnungsmittel) verdünnt. Von beiden Standardverdünnungen (IgE und IgG) wurden $800 \mu\text{l}$ in Standardröhrchen eingefüllt. Eine fortlaufende doppelte Verdünnung der Standardlösungen wurde durch stufenweisen Transfer von $8.000 \mu\text{l}$ erreicht.

Die Positiv- und Negativkontrolle für das IgE-Serum wurde 1/10 verdünnt und für IgG 1/400.

In die Vertiefungen der Platten wurden jeweils $100 \mu\text{l}$ der Testproben, der Kontroll- und Standardlösungen eingefüllt. Die Platten wurden für die IgE-Bestimmung über Nacht bei $2 - 8^{\circ}\text{C}$ und für die IgG-Bestimmung drei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert, um anschließend drei Mal mit Waschpuffer

gereinigt und trocken getupft zu werden.

Für die Detektion von IgG wurde das goat anti-dog IgG-HRP Antikörper-Konjugat 1/10.000 verdünnt. Von dieser Verdünnung wurden jeweils 100 µl in die Vertiefungen der ELISA-Platten gefüllt und zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

Für die IgE-Detektion wurde das Mab 5.91-biotin (1 mg/ml) auf eine Konzentration von 1 µg/ml verdünnt. Auch von dieser Verdünnung wurden jeweils 100 µl in die Vertiefungen der Platten gegeben und ebenfalls zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde eine Waschung der IgE-Platten vorgenommen.

Das Streptavidin-HRP-Konjugat wurde 1/20.000 verdünnt und in jede Vertiefung der IgE-Platten mit einem Volumen von 100 µl eingegeben, um anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert zu werden. Nach einer erneuten Waschung der Platten wurde 100 µl Blue Star Substrat in jede Vertiefung eingefüllt und bei Raumtemperatur für 15 min. inkubiert. Die Reaktion wurde mit 0,5 M H₂SO₄ (50 µl/Vertiefung) gestoppt.

Eine Auswertung der Platten erfolgte bei 450 Nanometer.

Die gemessenen Werte wurden in der Einheit „Arbitrary Unit“ (AU) angegeben. Es erfolgte eine Einteilung in fünf Reaktionsklassen sowie „negativ“ (siehe Tabelle [Tab.] 1). Werte, die so klein waren, dass sie nicht messbar waren, wurden ebenfalls als negativ gewertet.

Tab.1: Reaktionsklassen mit Grenzwerten für die Einteilung der gemessenen Konzentrationen an futterspezifischen Immunglobuline E und G

Reaktionsklasse	Cutoff-Wert AU/l
0	< 15
1	15
2	25
3	35
4	50
5	90

2.6. Statistik

Da Eliminationsdiät und anschließende Provokation das einzige wissenschaftlich anerkannte Diagnostikum der Futterunverträglichkeit beim Hund darstellen, wurden die Ergebnisse der Diät und der Provokation als Basis für die Berechnung der Spezifität, Sensitivität, des PPV und des NPV des PT sowie der Messung der futterspezifischen IgE- und IgG verwendet.

Im Falle der IgE- und IgG-Messung wurden die Ergebnisse aller Allergene für jede Reaktionsklasse zusammengefasst. Für die statistische Bewertung dieser Einzeltests wurde die Reaktionsklasse herangezogen, die am niedrigsten war und weniger als 20,0 % falsch-positive Ergebnisse aufwies.

IV. ERGEBNISSE

1. Anamnestische Patientendaten

Eine gesonderte Auswertung der anamnestischen Patientendaten wurde vorgenommen für: Anzahl der untersuchten Hunde, Geschlechts-, Alters- und Rasseverteilung, bisheriges Futter und Symptome.

1.1. Anzahl der untersuchten Hunde

Es wurden insgesamt 36 Hunde in der Studie untersucht. Drei Hunde wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zwei dieser Hunde gehörten der Versuchsgruppe an. In beiden Fällen war mangelnde Kooperation des Besitzers der Grund für ein vorzeitiges Ende der Studie. Ein Besitzer beendete ohne vorherige Absprache und notwendige Infektionskontrolle die Eliminationsdiät, um wieder auf das gewohnte Futter umzusteigen. Ein anderer Besitzer führte im Anschluss an die Eliminationsdiät keine sequentielle Provokation durch. Der dritte Hund zählte zu den Kontrolltieren. Um eine alternative Stelle für das Anbringen des PT zu erproben, wurde bei diesem Hund der Test an der Bauchunterseite angebracht. Vierundzwanzig Stunden nach Aufbringen des PT zeigte sich im Testareal eine hochgradige Rötung im Bereich des Pflasters, die klinisch einer akuten Kontaktdermatitis ähnelte.

Alle drei Hunde wurden bei der Auswertung der anamnestischen Patientendaten berücksichtigt. Der Hund der Kontrollgruppe wurde zusätzlich bei den Untersuchungsdaten mitausgewertet. Damit betrug die Anzahl der Hunde der Versuchsgruppe 23 (anstatt 25) und die Anzahl der Hunde in der Kontrollgruppe elf.

1.2. Geschlechtsverteilung

In der gesamten Studienpopulation überwog die Anzahl der weiblichen Tiere (20/36, 55,6 %). Sechzehn Studienteilnehmer waren männlich (16/36, 44,4 %). Der Unterschied in der Anzahl der männlichen verglichen mit den weiblichen Tieren war allerdings statistisch nicht signifikant (Fisher Exakt Test, $P = 0.4798$). Kastriert waren von allen weiblichen Hunden 15 (15/20, 75,0 %), bei den männlichen Hunden belief sich die Zahl auf neun (9/16, 56,3 %).

Bezogen auf die Versuchsgruppe, waren zehn der Hunde weiblichen Geschlechts (10/25, 40,0 %). Neun von ihnen waren kastriert (9/10, 90,0 %). Fünfzehn Hunde waren Männchen (15/25, 60,0 %), wobei fast gleich viele kastriert (8/15, 53,3 %) oder unkastriert (7/15, 46,7 %) waren.

Die Kontrollgruppe bestand fast ausschließlich aus weiblichen Hunden (10/11, 90,9 %). Sechs der Weibchen (6/10, 60,0 %) waren kastriert. Lediglich ein unkastriertes Männchen gehörte der Kontrollgruppe an.

1.3. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Testdurchführung betrug 4,6 Jahre (Median 4).

In der Versuchsgruppe variierte das Alter zw. elf Monaten und 14 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag bei 4,8 Jahren (Median 4,5). Der jüngste Hund in der Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der Testdurchführung sechs Monate, der älteste 15 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug in der Kontrollgruppe vier Jahre (Median 3).

Details der Altersverteilung bei Testdurchführung der Versuchsgruppe sind aus Abb. 4 und der Kontrollgruppe aus Abb. 5 zu entnehmen.

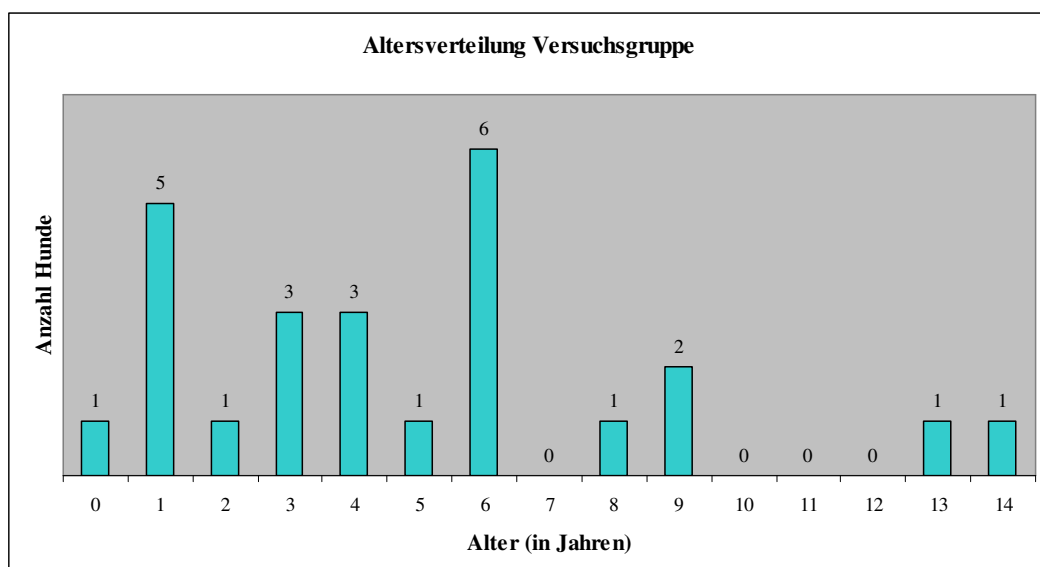


Abb. 4: Altersverteilung Versuchsgruppe zum Zeitpunkt der Testdurchführung

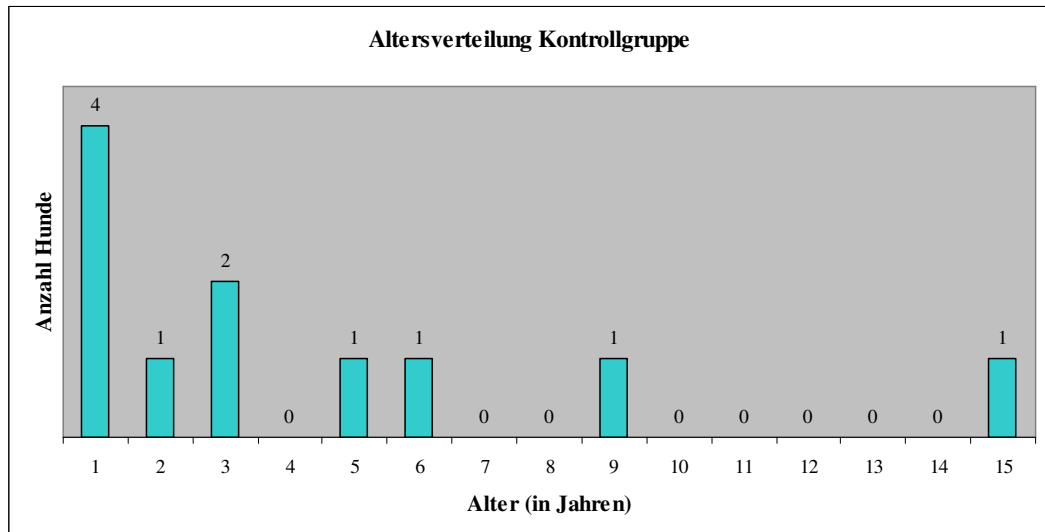


Abb. 5: Altersverteilung Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Testdurchführung

1.4. Rasseverteilung

Die Studienpopulation setzte sich insgesamt aus zehn verschiedenen Rassen zusammen. Achtzehn der teilnehmenden Hunde waren Mischlinge. Die untersuchten Rassen in der Versuchs- und Kontrollgruppe sind in Tab. 2 aufgelistet.

Tab. 2: Rassen mit entsprechender Anzahl der untersuchten Hunde

Kontrollgruppe	
Rasse	Anzahl Hunde
Mischling	6
Beagle	3
Australian Shepherd	2
Versuchsgruppe	
Rasse	Anzahl Hunde
Mischling	12
Golden Retriever	3
Deutscher Schäferhund	2
Rhodesian Ridgeback	2
Australian Shepherd	1
Miniatur Bullterrier	1
Boxer	1
Deutsch Langhaar	1
Labrador Retriever	1
Münsterländer	1

1.5. Futter

Alle 25 Hunde der Versuchsgruppe bekamen vor der Eliminationsdiät ein kommerzielles Hundefutter. Während sechs Hunde Futter von nur einem Hersteller erhielten, bekam ein Hund Futter von sechs verschiedenen Herstellern. Die Anzahl der unterschiedlichen Futtersorten schwankte zw. einer und 13. Zusätzlich kochten acht Besitzer selber.

Bis auf zwei erhielten die restlichen Hunde der Kontrollgruppe nur kommerzielle Hundefutter. Einzelheiten sind in Tab. 3 (Versuchsgruppe) und 4 (Kontrollgruppe) im Anhang aufgeführt.

1.6. Symptome

Erste Symptome zeigten die Hunde der Versuchsgruppe durchschnittlich im Alter von 2,04 Jahren (Median 2,0). Neun Hunde (9/25, 36,0 %) waren zu Beginn der Symptomatik jünger als ein Jahr, zwei Hunde (2/25, 8,0 %) waren bereits acht Jahre alt. Die genaue Altersverteilung lässt sich aus Abb. 6 entnehmen.

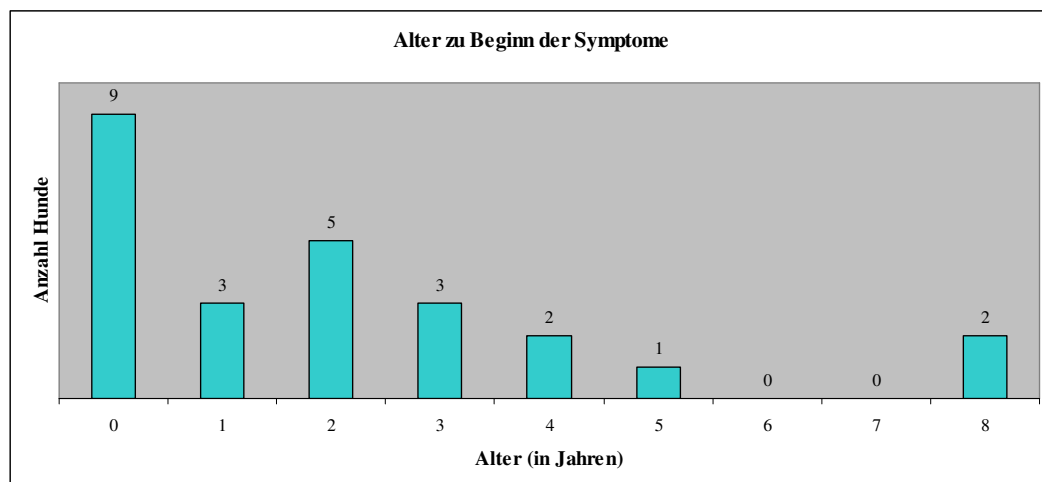


Abb. 6: Alter der Hunde zu Beginn der Symptome

Bei fast allen Hunden (23/25, 92,0 %) war Juckreiz Bestandteil der klinischen Präsentation. Nur zwei Hunde zeigten keinen Juckreiz (2/25, 8,0 %). Einer litt an rezidivierenden Pyodermien, der andere hatte Ballenläsionen an allen vier Pfoten. Abbildung 7 stellt die Verteilung des Juckreizes dar. Bei jeweils vier Hunden (4/23, 17,4 %) war der Juckreiz auf eine oder zwei Körperstellen beschränkt, bei

acht Hunden (8/23, 34,8 %) auf drei, bei vier Hunden (4/23, 17,4 %) auf vier und bei drei Hunden (3/23, 13,0 %) auf fünf verschiedene Lokalisationen. Ein Hund (1/23, 4,3 %) zeigte einen generalisierten Juckreiz.

Sechs Hunde (6/25, 24,0 %) zeigten zusätzlich zum Juckreiz gastrointestinale Symptome wie rezidivierenden Durchfall (5/6) oder starke Blähungen (1/6). Ein Hund präsentierte sich mit Konjunktivitis.

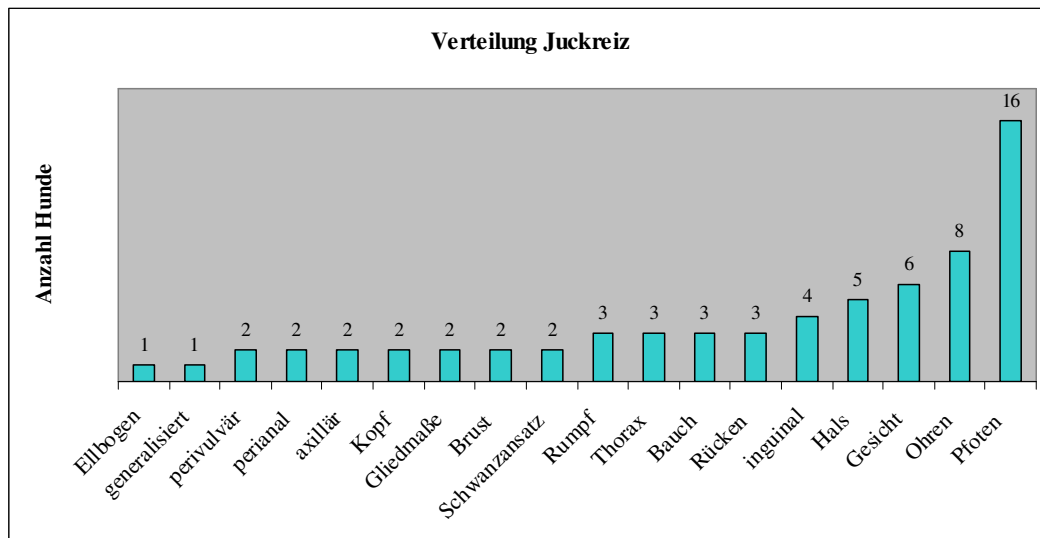


Abb. 7: Verteilung des Juckreizes bei den Hunden der Versuchsgruppe

2. Untersuchungsdaten

Die Untersuchungsdaten lassen sich in fünf Kategorien unterteilen: PT, Eliminationsdiät, Provokation/Futteranalyse, futterspezifische IgE und IgG.

2.1. Patch Test

Bei zwei Hunden der Versuchsgruppe wurde der PT nur mit Rind und Huhn (jeweils roh und gekocht) durchgeführt, so dass als Versuchspopulation bei den übrigen Allergenen nur 21 anstatt 23 Hunde zur Verfügung standen.

Bei einem Kontrollhund wurde der PT zum Ablesezeitpunkt nach 24 h endgültig entfernt.

2.1.1. Allgemein

Wenn man im Falle eines Hundes, der zu mehreren Zeitpunkten eine positive Reaktion auf ein Allergen in rohem und gekochten Zustand zeigte, diese Reaktionen gruppiert und als eine Reaktion wertet, waren insgesamt 68

Reaktionen bei allen teilnehmenden Hunden zu beobachten. Unterscheidet man zw. roher und gekochter Variante beläuft sich die Anzahl der Reaktionen auf 87. Wertet man unter Berücksichtigung der Zubereitung und der verschiedenen Ablesezeitpunkte jede Reaktion einzeln, so waren es in der Summe 175 Reaktionen.

Keine Reaktion sah man bei den Versuchs- und Kontrollhunden in 224 Fällen ohne Berücksichtigung von Zeit und Allergen und in 1.259 Fällen bei Beachtung der Allergenzubereitung sowie des Ablesezeitpunkts.

Zu keinem Zeitpunkt und bei keinem Hund war eine Reaktion auf die Negativkontrolle Vaseline zu sehen.

2.1.1.1. Versuchsgruppe

Von den 23 Hunden der Versuchsgruppe hatten 22 Hunde (22/23, 95,7 %) mindestens eine positive Reaktion im PT. Bei einem Hund (1/23, 4,3 %) war zu keinem Zeitpunkt und bei keinem Allergen eine Reaktion sichtbar.

Insgesamt wurden von den erwähnten 68 Reaktionen (s. o.) 66 bei den Versuchshunden beobachtet (66/68, 97,1 %). Von diesen verteilten sich 60 auf die verschiedenen Fleischsorten und Fisch (60/66, 90,9 %). Nur sechs Reaktionen entfielen auf die Kohlenhydrate (6/66, 9,1 %).

Die Verteilung der Reaktionen (ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes) zeigt Abb. 8.

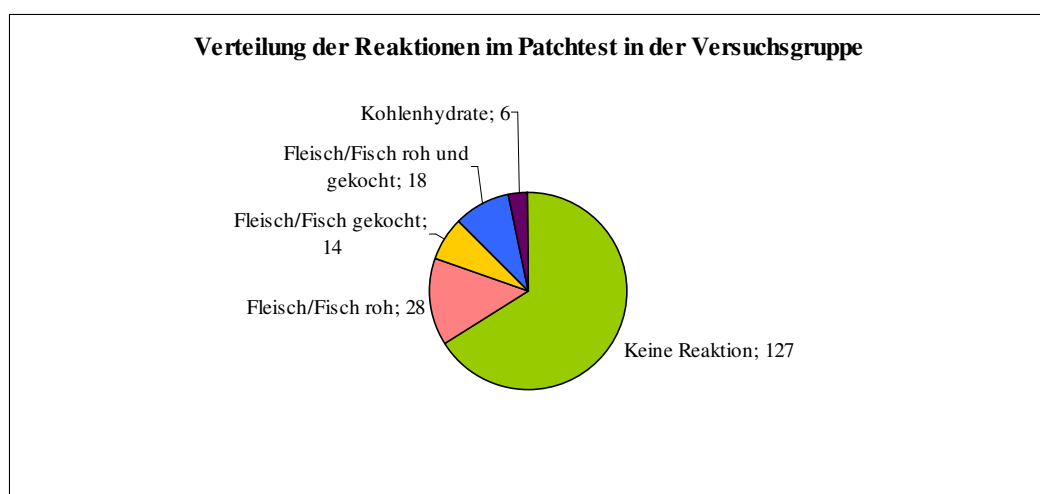


Abb. 8: Verteilung der Reaktionen im Patch Test in der Versuchsgruppe (unabhängig vom Ablesezeitpunkt)

Berücksichtigt man die Kriterien Ablesezeitpunkt sowie Allergene, waren bei den Hunden der Versuchsgruppe insgesamt 171 positive und 798 negative Reaktionen zu sehen.

Von den Hunden, bei denen alle Allergene getestet wurden (21), reagierte ein Hund auf kein Allergen, während ein anderer auf acht Allergene reagierte. Durchschnittlich wurden Reaktionen auf drei Allergene beobachtet (Abb. 9).

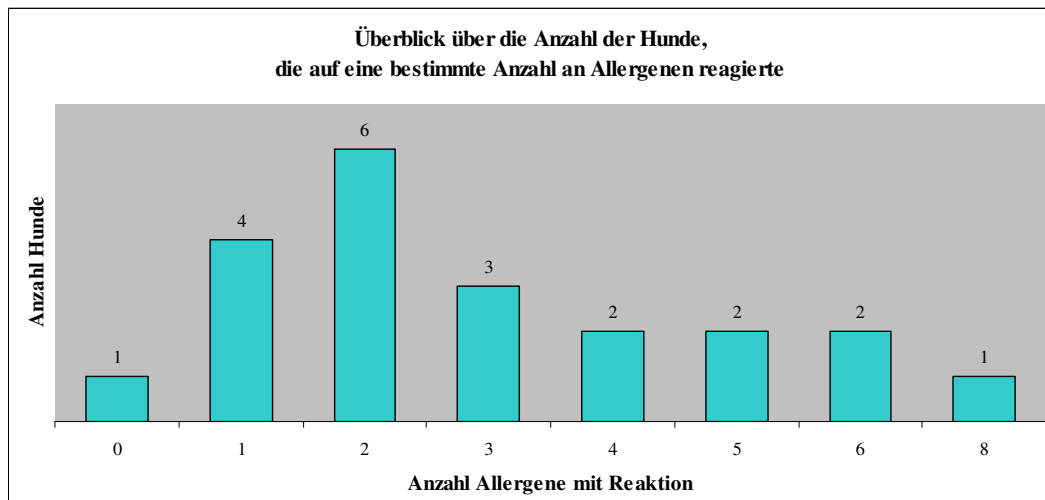


Abb. 9: Anzahl der Hunde, die auf eine bestimmte Zahl an Allergenen reagierte

Die Reaktionen jedes einzelnen Hundes sind in den Tab. 5 – 7 im Anhang aufgelistet.

2.1.1.2. Kontrollgruppe

Zwei Hunde (2/11, 18,2 %) der Kontrollgruppe zeigten bei jeweils einem Allergen eine positive Reaktion. Neun Hunde (9/11, 81,8 %) zeigten zu keinem Zeitpunkt und bei keinem Allergen eine Reaktion. Insgesamt waren es unabhängig von Ablesezeitpunkt und Allergenen zwei positive und 97 negative Reaktionen, bei Berücksichtigung der verschiedenen Ablesezeitpunkte und Allergenzubereitungen vier positive und 461 negative Reaktionen.

2.1.2. Läsionen

Eine visuelle Auswertung erfolgte anhand einer Skala. Das Testareal wurde auf Erytheme, Verhärtungen und Ödeme, Vesikel und andere schwere Reaktionen

untersucht.

2.1.2.1. Versuchsgruppe

Die sichtbaren Reaktionen beschränkten sich auf Erytheme unterschiedlicher Intensität. Bei keinem der Hunde waren Papeln, Pusteln, Vesikel oder andere schwere Reaktionen zu erkennen.

Die unten stehende Abb. 10 verdeutlicht die Verteilung der unterschiedlichen Schweregrade der Erytheme (bei allen beobachteten Reaktionen, unter Berücksichtigung von Ablesezeitpunkt und Allergenzubereitung).

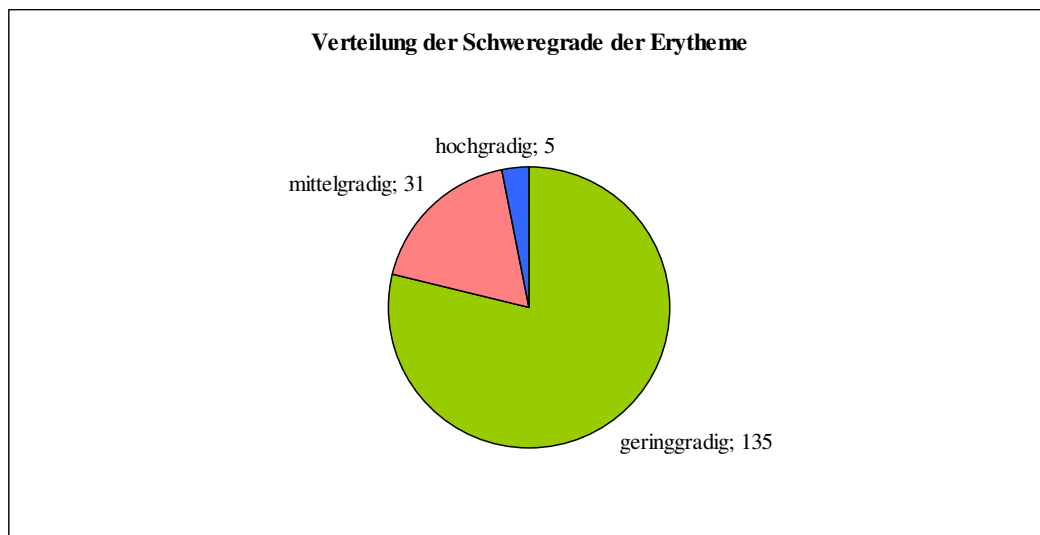


Abb. 10: Verteilung der Schweregrade der Erytheme

2.1.2.2. Kontrollgruppe

Auch bei den Kontrollhunden stellten die vier positiven Reaktionen nur Erytheme dar. Alle konnten dem Schweregrad „geringgradig“ zugeordnet werden.

2.1.3. Ablesezeitpunkt

Wertet man jede Läsion einzeln (unter Berücksichtigung der Zubereitung und des Ablesezeitpunktes), waren grundsätzlich die meisten Reaktionen beim Ablesezeitpunkt 48 h feststellbar. Verdeutlicht wird diese Tatsache durch die untenstehende Abb. 11.

Geht man der Fragestellung nach, wie viele Reaktionen bei den einzelnen

Ablesezeitpunkten zum ersten Mal auftraten und lässt man das Kriterium der Allergenzubereitung außer Acht, war bei 55,9 % (n = 38) der 68 Reaktionen (n = 68, 100,0 %) der Ablesezeitpunkt von 24 h ausreichend. Bei 42,6 % der Reaktionen (n = 29) war erst nach 48 h eine Läsion sichtbar und lediglich bei 1,5 % der Reaktionen (n = 1) war der Ablesezeitpunkt von 72 h notwendig.

Unterscheidet man die Zubereitungsart bei den 81 Reaktionen auf die Proteine, so waren 47 Reaktionen bei der rohen Variante und 34 bei der gekochten zu sehen.

Die zeitliche Verteilung der Reaktionen auf die rohen Fleischsorten und den rohen Fisch (n = 47, 100,0 %) waren wie folgt: 59,6 % (n = 28) der Reaktionen konnte man bereits zum ersten Ablesezeitpunkt nach 24 h beobachten. Erst nach 48 h erschienen 38,3 % (n = 18) der Reaktionen zum ersten Mal und bei lediglich 2,1 % (n = 1) war der letzte Ablesezeitpunkt von 72 h notwendig.

Betrachtet man die zeitliche Verteilung der Reaktionen auf die gekochte Version der Proteine, so waren von den 34 (n = 34, 100,0 %) Reaktionen in nur 26,5 % (n = 9) der Fälle Läsionen bereits nach 24 h sichtbar. Zum zweiten Ablesezeitpunkt nach 48 h zeigten sich erstmalig 58,8 % (n = 20) der Reaktionen und bei 14,7 % (n = 5) war der dritte Ablesezeitpunkt von 72 h notwendig.

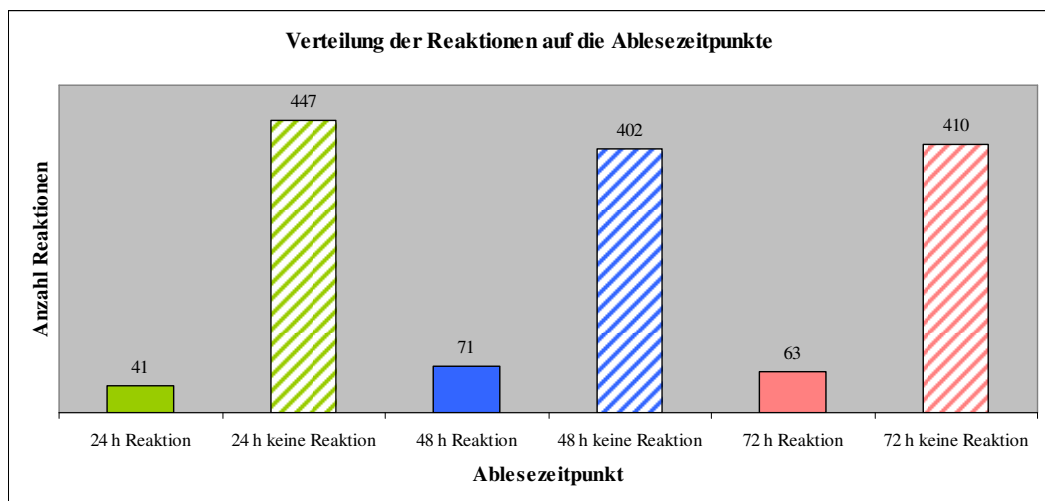


Abb.11: Verteilung der Reaktionen auf die Ablesezeitpunkte

Ein Zeitprofil für jedes einzelne Allergen ist untenstehend aufgeführt.

2.1.3.1. Versuchsgruppe

In jeweils 29 Fällen zeigten Hunde Reaktionen bei drei und bei zwei Zeitpunkten. Sechszwanzig Mal waren nur zu einem Ablesezeitpunkt Reaktionen zu sehen.

2.1.3.2. Kontrollgruppe

Es reagierten zwei Hunde aus der Kontrollgruppe positiv. Ein Hund reagierte nur auf Rind gekocht nach 48 h und der andere Hund auf Huhn gekocht nach 48 h und Huhn roh sowohl nach 24 als auch nach 48 h - also insgesamt in der Kontrollgruppe vier positive Reaktionen.

2.1.4. Einzelallergene

Berücksichtigt man die Zubereitung des Allergens, waren bezogen auf die gesamte Studienpopulation die meisten Reaktionen bei Rind und die wenigsten bei Fisch festzustellen. Keine Reaktion war bei Weizen zu sehen.

Abbildung 12 zeigt unabhängig vom Ablesezeitpunkt die Anzahl der Reaktionen auf die einzelnen Allergene.

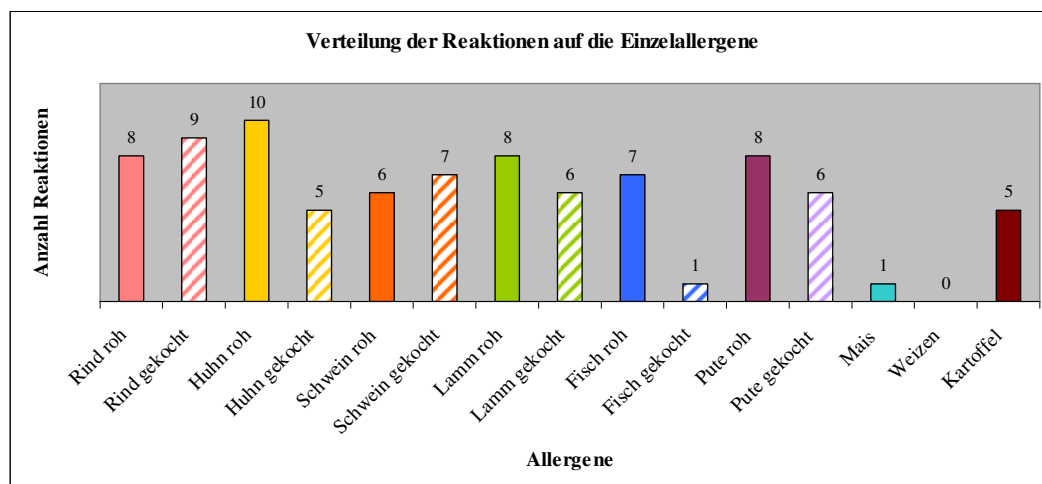


Abb. 12: Verteilung der Reaktionen auf die Einzelallergene

Folgende Abschnitte enthalten gesondert die Informationen zu den einzelnen Allergenen bezüglich der Anzahl der Reaktionen (allgemein, roh, gekocht), des Schweregrades der Erytheme und der Verteilung der Reaktionen auf die drei Ablesezeitpunkte. Die grafischen Darstellungen beziehen sich immer auf die Population der Versuchsgruppe.

Die Versuchsgruppe umfasst grundsätzlich 23 Hunde. Zwei Versuchshunde konnten nur bei Rind und Huhn berücksichtigt werden und fehlen bei den anderen Allergenen, so dass die Versuchsgruppe sich bei den anderen Allergenen auf 21 Hunde reduziert.

2.1.4.1. Fleisch und Fisch

Betrachtet man die Anzahl der Reaktionen (unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung und des Ablesezeitpunkts), waren die meisten Reaktionen bei Rind zu beobachten. Beurteilt man die Anzahl der Hunde, die reagiert haben, so war Lamm die Fleischsorte, bei der die meisten Hunde Läsionen zeigten.

2.1.4.1.1. Rind

Zehn Hunde reagierten auf Rind (10/23, 43,5 %). Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt, Allergenzubereitung und Grad der Rötung ist aus Tab. 8 ersichtlich.

Eine übersichtliche Darstellung des Kriteriums der Zubereitung des Allergens liefert Abb. 13, während die Abb. 14 den Zeitfaktor beleuchtet

Tab. 8: Verteilung der Reaktionen auf Rind (n = Anzahl Hunde)

		Keine Reaktion	Rötung			
		Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
roh	Gesamt	15	8			
	24 Stunden	19	4	3	1	0
	48 Stunden	16	7	6	1	0
	72 Stunden	19	4	3	1	0
gekocht	Gesamt	15	8			
	24 Stunden	19	4	4	0	0
	48 Stunden	18	5	5	0	0
	72 Stunden	19	4	4	0	0

Verteilung der Reaktionen auf Rind (n = Anzahl Hunde)

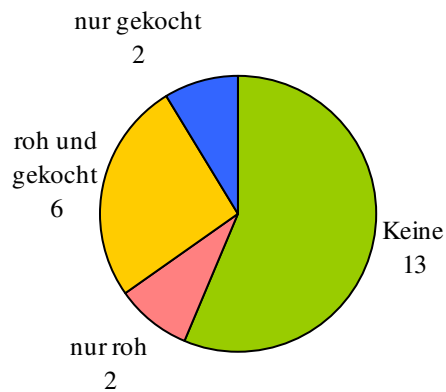


Abb. 13: Verteilung der Reaktionen auf Rind unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung

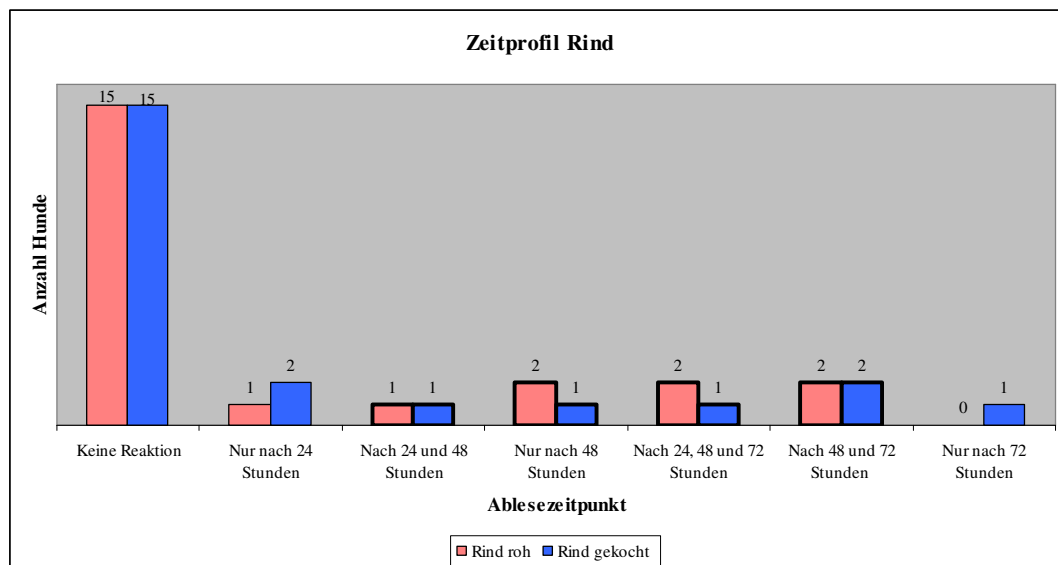


Abb. 14: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Rind roh oder gekocht reagierten

2.1.4.1.2. Huhn

Bei Huhn zeigten elf Hunde eine positive Reaktion. Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt, Allergenzubereitung und Grad der Rötung ist in Tab. 9 aufgelistet.

Eine übersichtliche Darstellung des Kriteriums der Zubereitung des Allergens liefert Abb. 15, während die Abb. 16 den Zeitfaktor beleuchtet.

Tab. 9: Verteilung der Reaktionen auf Huhn (n = Anzahl Hunde)

		Keine Reaktion	Rötung			
		Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
roh	Gesamt	14	9			
	24 Stunden	18	5	4	1	0
	48 Stunden	14	9	9	0	0
	72 Stunden	14	9	9	0	0
gekocht	Gesamt	19	4			
	24 Stunden	22	1	0	1	0
	48 Stunden	20	3	2	1	0
	72 Stunden	20	3	3	0	0

**Verteilung der Reaktionen auf Huhn
(n = Anzahl Hunde)**

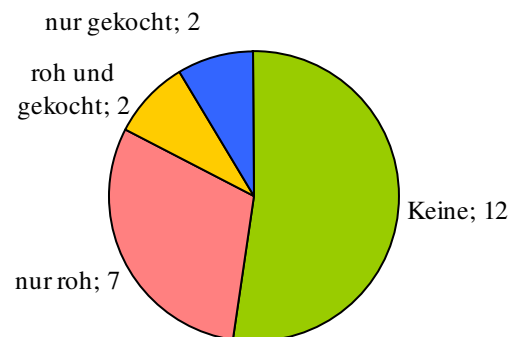


Abb. 15: Verteilung der Reaktionen auf Huhn unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung

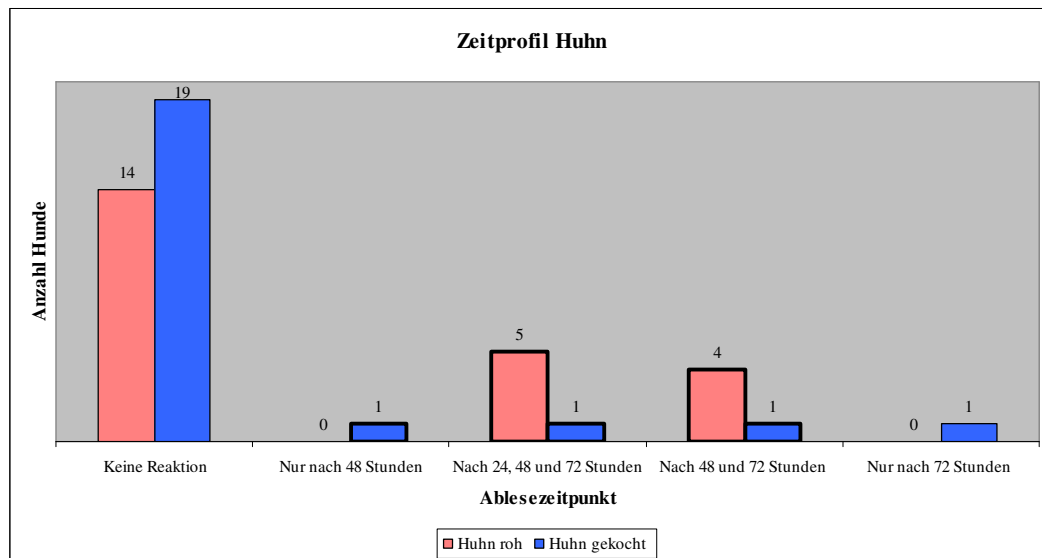


Abb. 16: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Huhn roh oder gekocht reagierten

2.1.4.1.3. Schwein

Zehn Hunde der Versuchsgruppe (10/21, 47,6 %) zeigten eine Rötung bei Schwein.

Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt, Allergenzubereitung und Grad der Rötung ist in Tab. 10 zu sehen.

Eine übersichtliche Darstellung des Kriteriums der Zubereitung des Allergens liefert Abb. 17, während die Abb. 18 den Zeitfaktor beleuchtet.

Tab. 10: Verteilung der Reaktionen auf Schwein (n = Anzahl Hunde)

		Keine Reaktion		Rötung		
		Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
roh	Gesamt	15	6			
	24 Stunden	18	3	2	1	0
	48 Stunden	15	6	4	2	0
	72 Stunden	15	6	4	2	0
gekocht	Gesamt	14	7			
	24 Stunden	19	2	2	0	0
	48 Stunden	18	3	1	2	0
	72 Stunden	16	5	3	2	0

**Verteilung der Reaktionen auf Schwein
(n = Anzahl Hunde)**

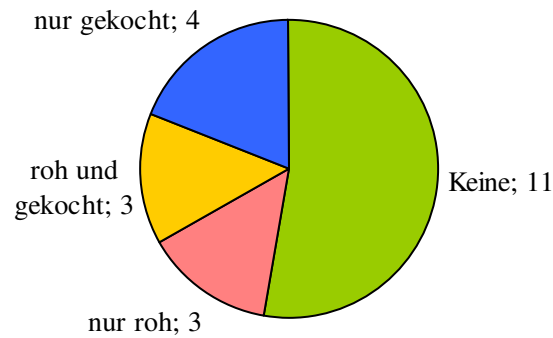


Abb. 17: Verteilung der Reaktionen auf Schwein unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung

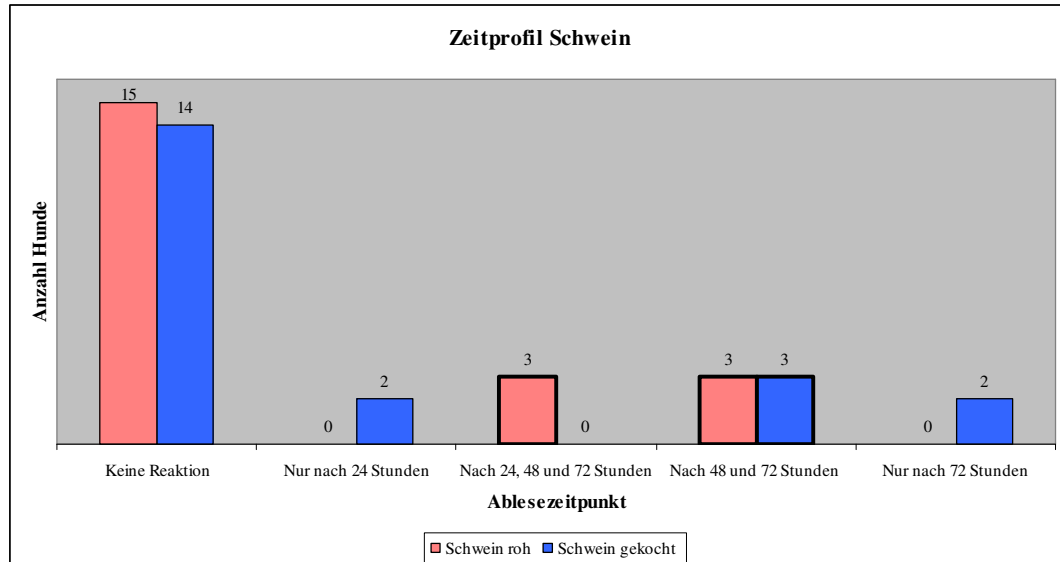


Abb. 18: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Schwein roh oder gekocht reagierten

2.1.4.1.4. Lamm

Mehr als die Hälfte der Versuchshunde (12/21, 57,1 %) zeigte bei Lamm eine positive Reaktion.

Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt, Allergenzubereitung und Grad der Rötung ist in Tab. 11 aufgelistet.

Eine übersichtliche Darstellung des Kriteriums der Zubereitung des Allergens liefert Abb. 19, während die Abb. 20 den Zeitfaktor beleuchtet.

Tab. 11: Verteilung der Reaktionen auf Lamm (n = Anzahl Hunde)

		Keine Reaktion	Rötung			
		Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
roh	Gesamt	13	8			
	24 Stunden	16	5	3	1	1
	48 Stunden	15	6	4	1	1
	72 Stunden	14	7	6	0	1
gekocht	Gesamt	15	6			
	24 Stunden	20	1	0	1	0
	48 Stunden	15	6	4	2	0
	72 Stunden	16	5	5	0	0

**Verteilung der Reaktionen auf Lamm
(n = Anzahl Hunde)**

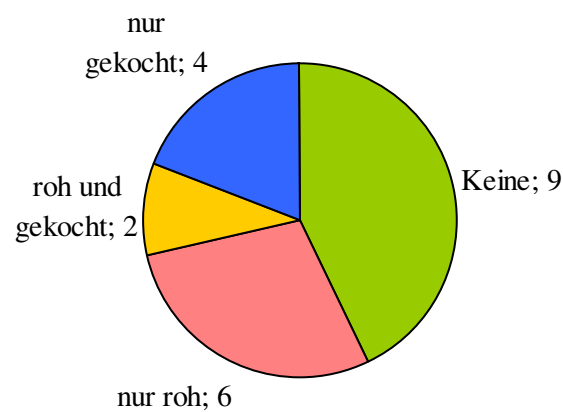


Abb. 19: Verteilung der Reaktionen auf Lamm unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung

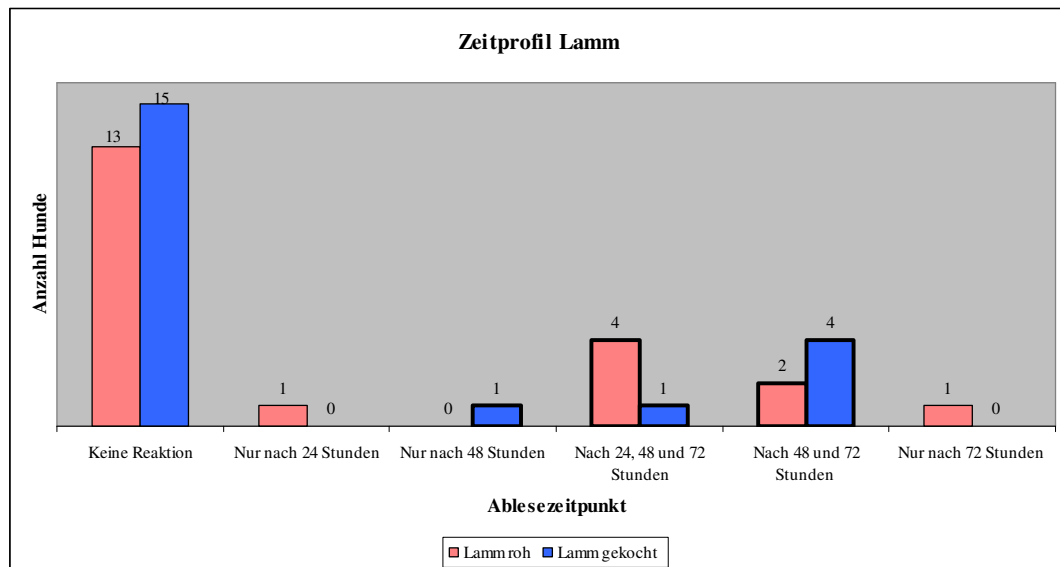


Abb. 20: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Lamm roh oder gekocht reagierten

2.1.4.1.5. Fisch

Die wenigsten Reaktionen wurden bei Fisch beobachtet. Nur acht Hunde der Versuchsgruppe (8/21, 38,1 %) reagierten positiv. Kein Hund zeigte gleichzeitig eine Rötung bei rohem und gekochtem Fisch.

Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt, Allergenzubereitung und Grad der Rötung ist Tab. 12 zu entnehmen.

Eine übersichtliche Darstellung des Kriteriums der Zubereitung des Allergens liefert Abb. 21, während die Abb. 22 den Zeitfaktor beleuchtet.

Tab. 12: Verteilung der Reaktionen auf Fisch (n = Anzahl Hunde)

		Keine Reaktion	Rötung			
		Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
roh	Gesamt	14	7			
	24 Stunden	18	3	3	0	0
	48 Stunden	15	6	4	1	1
	72 Stunden	16	5	4	0	1
gekocht	Gesamt	20	1			
	24 Stunden	21	0	0	0	0
	48 Stunden	20	1	1	0	0
	72 Stunden	20	1	1	0	0

Verteilung der Reaktionen auf Fisch (n = Anzahl Hunde)

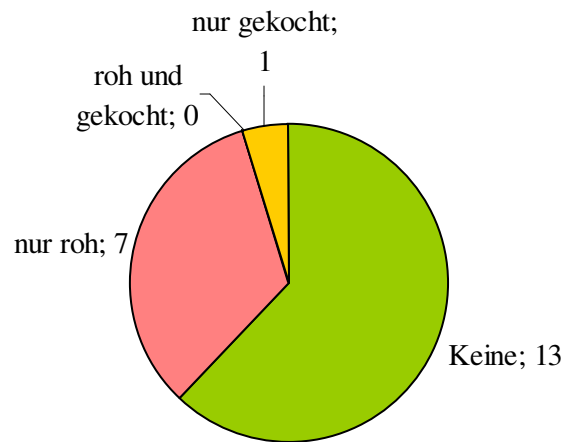


Abb. 21: Verteilung der Reaktionen auf Fisch unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung

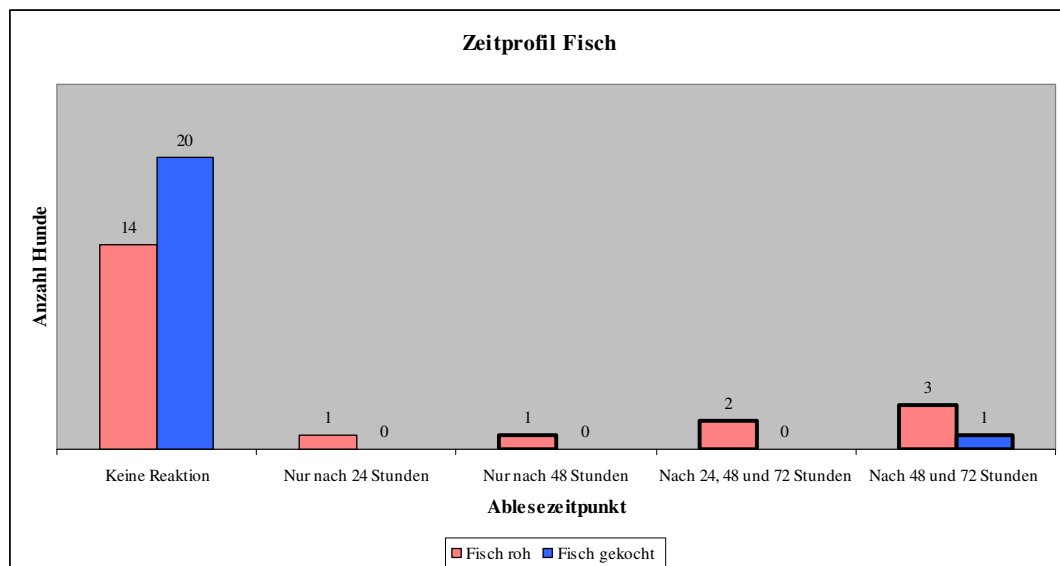


Abb. 22: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Fisch roh oder gekocht reagierten

2.1.4.1.6. Pute

In der Versuchsgruppe reagierten neun Hunde auf Pute (9/21, 42,9 %).

Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt, Allergenzubereitung und Grad der Rötung sind in Tab. 13 aufgelistet.

Eine übersichtliche Darstellung des Kriteriums der Zubereitung des Allergens liefert Abb. 23, während die Abb. 24 den Zeitfaktor beleuchtet.

Tab. 13: Verteilung der Reaktionen auf Pute (n = Anzahl Hunde)

		Keine Reaktion	Rötung			
		Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
roh	Gesamt	13	8			
	24 Stunden	14	7	6	1	0
	48 Stunden	14	7	6	1	0
	72 Stunden	14	7	6	1	0
gekocht	Gesamt	15	6			
	24 Stunden	20	1	1	0	0
	48 Stunden	16	5	4	1	0
	72 Stunden	18	3	3	0	0

**Verteilung der Reaktionen auf Pute
(n = Anzahl Hunde)**

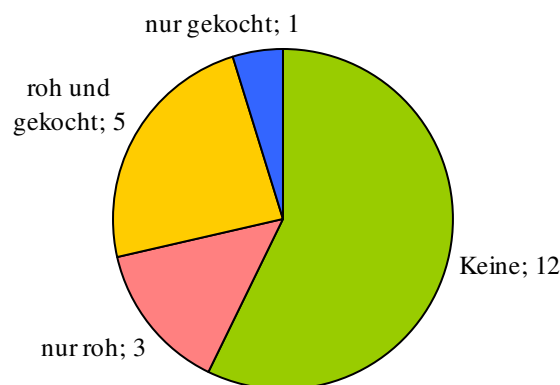


Abb. 23: Verteilung der Reaktionen auf Pute unter Berücksichtigung der Allergenzubereitung

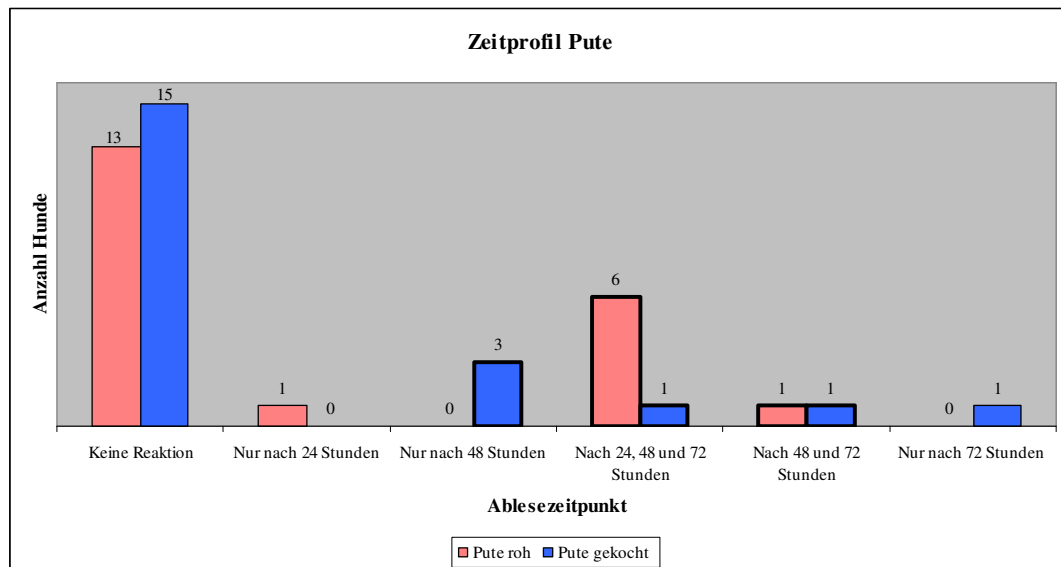


Abb. 24: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Pute roh oder gekocht reagierten

2.1.4.2. Kohlenhydrate

Keine Reaktion konnte bei Weizen beobachtet werden und nur eine Reaktion bei Mais. Die Kartoffel war das Kohlenhydrat, das die meisten Läsionen auslöste.

2.1.4.2.1. Mais

Nur ein Hund der gesamten Studienpopulation (1/21, 4,8 %) zeigte eine einzige positive Reaktion auf Mais. Dieser Hund gehörte der Versuchsgruppe an und reagierte nur nach 48 h.

Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt und Grad der Rötung ist in Tab. 14 abzulesen.

Tab. 14: Verteilung der Reaktionen auf Mais (n = Anzahl Hunde)

	Keine Reaktion	Rötung			
	Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
Gesamt	20	1			
24 Stunden	21	0	0	0	0
48 Stunden	20	1	1	0	0
72 Stunden	21	0	0	0	0

2.1.4.2.2. Weizen

Zu keinem Zeitpunkt und bei keinem Hund war eine positive Reaktion bei Weizen zu beobachten.

2.1.4.2.3. Kartoffel

Fünf Hunde der Versuchsgruppe (5/21, 23,8 %) zeigten eine positive Reaktion bei Kartoffel. Somit war Kartoffel das Kohlenhydrat mit den meisten Reaktionen.

Die Verteilung der Reaktionen bezüglich Ablesezeitpunkt und Grad der Rötung ist Tab. 15 zu entnehmen. Abbildung 25 beleuchtet noch genauer das Kriterium Ablesezeitpunkt.

Tab. 15: Verteilung der Reaktionen auf Kartoffel (n = Anzahl Hunde)

	Keine Reaktion	Rötung			
	Gesamt	Gesamt	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
Gesamt	16	5			
24 Stunden	17	4	3	1	0
48 Stunden	18	3	1	2	0
72 Stunden	17	4	1	3	0

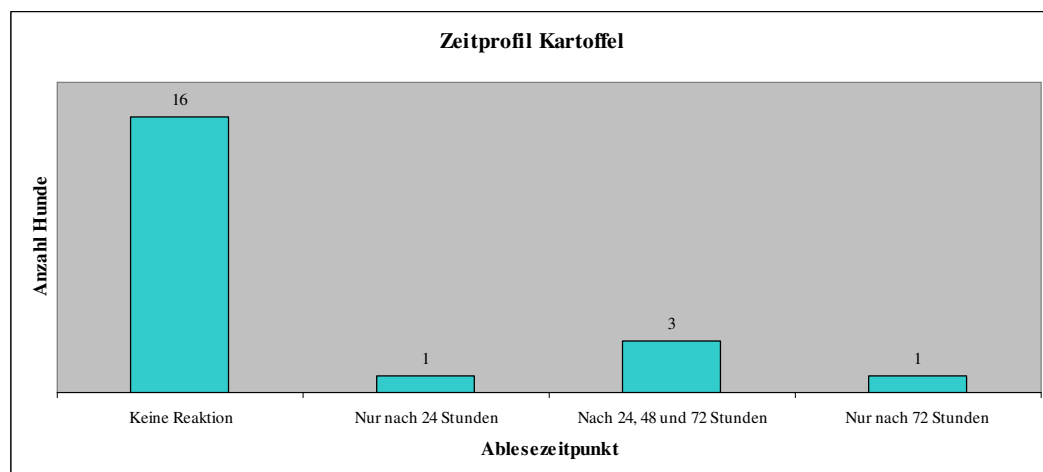


Abb. 25: Anzahl der Hunde, die zu einem bestimmten Ablesezeitpunkt auf Kartoffel reagierten

2.2. Eliminationsdiät

Zwanzig Hunde führten im Anschluss an den PT eine Eliminationsdiät von durchschnittlich 8,6 Wochen durch. Bei 17 dieser Hunde kam es während dieser

Zeit zu einer Besserung der klinischen Symptomatik.

2.2.1. Art der Eliminationsdiät

Bei drei Hunden der Versuchsgruppe (Hund 1, Hund 22, Hund 23) war im Vorfeld der Studie bereits mit Hilfe einer Eliminationsdiät, anschließender Provokation sowie erneuter Eliminationsdiät eine Futterunverträglichkeit diagnostiziert worden. Bei zwei dieser Fälle war eine kommerzielle Diät gewählt worden (Eukanuba Dermatitis FP, Hill`s Prescription Diet TM Canine z/d TM ULTRA Allergen-Free), im dritten Falle eine selbstgekochte Variation bestehend aus Känguru und Kartoffeln.

Grundsätzlich wurde bei den übrigen 20 Hunden eine selbstgekochte Eliminationsdiät bestehend aus einer neuen Protein- und einer neuen Kohlenhydratquelle empfohlen.

Besitzer von 14 Hunden folgten diesem Rat und kochten die Eliminationsdiät für ihren Hund selber. Zwölf wählten Pferdefleisch als Proteinquelle in Kombination mit Süßkartoffeln (4), Kartoffeln (3), Hirse (3) oder weißen Bohnen (2). Ein Besitzer entschied sich für Känguru und Hirse, ein anderer für Strauß und Dinkel.

Sechs Besitzer wählten ein kommerzielles Trockenfutter des selben Herstellers (Firma Dorado S.r.l., Via Romea 10, 30010 Monsole di Cona, Italien) mit einer neuen Proteinquelle und teilweise auch neuen Kohlenhydratquelle. Drei von ihnen entschieden sich für die Sorte Pferd und Kartoffel (BauBon® Exclusion® Diet Horse & Potato), ein Besitzer für Kaninchen und Kartoffel (BauBon® Exclusion® Diet Rabbit & Potato) und einer für Hirsch und Kartoffel (BauBon® Exclusion® Diet PUPPY-JUNIOR Venison & Potato).

Ein Besitzer fütterte eine Diät basierend auf einem Proteinhydrolysat (Hill`s Prescription Diet TM Canine z/d TM ULTRA Allergen-Free).

Trotz langsamer Umstellung des Futters, zeigten Hund 5, 13 und 16 unerwünschte Reaktionen (Durchfall, Erbrechen) auf die selbstgekochte Eliminationsdiät (Pferd und Hirse bzw. weiße Bohnen), so dass diese abgebrochen werden musste. Die Besitzer aller drei Hunde stiegen auf ein Trockenfutter mit Kaninchen und Kartoffel (BauBon® Exclusion® Diet Rabbit & Potato) um.

Die ausgewählte Eliminationsdiät jedes einzelnen Hundes kann aus der Tab. 16 im Anhang entnommen werden.

2.2.2. Dauer der Eliminationsdiät

Die Dauer der Eliminationsdiät betrug bei den 23 Hunden mindestens sechs Wochen. Durchschnittlich führten die Besitzer die Eliminationsdiät 8,6 Wochen durch (Median 8).

Ein Besitzer wollte den Gesundheitszustand seines Hundes nicht weiter verschlechtern, so dass er sich erst nach einer Dauer von zehn Monaten Eliminationsdiät auf eine Provokation einließ.

Die Dauer der Eliminationsdiät jedes einzelnen Hundes ist in der Tab. 16 im Anhang aufgeführt.

2.2.3. Ansprechen auf die Eliminationsdiät

Das Ansprechen auf die Eliminationsdiät wurde von den Besitzern der Hunde, die unter Juckreiz litten (21/23), mit Hilfe einer visuellen Juckreizskala beurteilt. Diese reichte von 0 – 10, wobei 0 am unteren Ende der Skala einen normalen Hund ohne Juckreiz und 10 einen Hund mit schwerem und konstantem Juckreiz repräsentierte. Eine Einteilung erfolgte vor Beginn und am Ende der Eliminationsdiät. Vor der Eliminationsdiät wurde der mildeste Juckreiz mit 2 angegeben. Am anderen Ende des Spektrums waren vier Besitzer, die den Juckreiz ihres Hundes sogar bei 10 einordneten. Im Durchschnitt lag der Juckreiz vor der Eliminationsdiät bei 7 (Median 8). Gegen Ende der Eliminationsdiät kam es bei 20 Hunden zu einer Besserung des Juckreizes (20/21, 95,2 %). Bei 17 dieser Hunde reduzierte sich der Juckreiz um mehr als 50,0 % (17/20, 85,0 %). Bei vier dieser Hunde (4/17, 23,5 %) reduzierte sich der Juckreiz sogar um 100,0 %. Die restlichen 13 Hunde zeigten eine Abnahme des Juckreizes auf der Skala um mindestens drei Punkte (13/17, 76,5 %). Bei drei Hunden kam es nur zu einer minimalen Reduktion des Juckreizes von höchstens bzw. weniger als 50,0 % (3/20, 15,0 %).

Gar keine Besserung war bei Hund 19 zu sehen (1/21, 4,8 %), der im PT eine einzige Reaktion nach 48 h zeigte und zwar auf rohen Fisch. Die anschließende Provokation ergab keine Verschlechterung der Symptome.

Der Verlauf des Juckreizes während der Eliminationsdiät für jeden einzelnen Hund ist der Tab. 16 im Anhang zu entnehmen.

Der Juckreiz von Hund 16 besserte sich während der Eliminationsdiät mit

Kaninchen und Kartoffeln nicht. Da dieser Hund im PT eine deutliche Reaktion bei Kartoffel gezeigt hatte, erfolgte eine Umstellung der Eliminationsdiät auf eine kartoffelfreie Zubereitung (Hill's Prescription Diet™ Canine z/d™ ULTRA Allergen-Free). Nach zwölf Wochen dieser Diät hatte sich der Juckreiz auf der Skala um drei Punkte verbessert und während der anschließenden Provokation wieder verschlechtert.

Ähnlich verhielt es sich bei Hund 8. Auch dieser zeigte im PT nach 72 h eine deutliche Reaktion auf Kartoffel. Nach Einführung einer kartoffelfreien Eliminationsdiät (Royal Canin Sensitivity Control Blauer Wittling & Tapioca), reduzierte sich der Juckreiz von 10 auf 1 und somit um 90,0 %.

Hund 4 mit Ballenläsionen erlitt während der Eliminationsdiät einen Rückfall, während Hund 9 mit rezidivierender Pyodermie durchgehend symptomfrei blieb, jedoch bei anschließender Provokation keine Verschlechterung der Symptome zeigte.

2.3. Sequentielle Provokation (Versuchsgruppe), Futteranalyse (Kontrollgruppe)

Den Ausgang der Provokationen bei jedem einzelnen Hund zeigt die Tab. 17 im Anhang.

2.3.1. Allgemein

Die Anzahl der Provokationen in der Versuchsgruppe schwankte zw. einer und sieben Provokationen. In der Kontrollgruppe konnte mit Hilfe der Futteranalyse ein Minimum von fünf Allergenen pro Hund überprüft werden.

2.3.1.1. Versuchsgruppe

Besitzer von drei Hunden der Versuchsgruppe führten eine Provokation mit sieben verschiedenen Allergenen durch, vier Besitzer mit sechs Allergenen, sieben Besitzer mit fünf, zwei Besitzer mit vier, zwei Besitzer mit drei und drei mit zwei Allergenen. Zwei Besitzer probierten nur ein Allergen nach der Eliminationsdiät aus. Durchschnittlich wurde bei jedem Hund der Versuchsgruppe eine Provokation mit 4,4 Allergenen vorgenommen. Keiner der Besitzer erklärte sich dazu bereit, rohes Fleisch/Fisch für die Provokation zu verwenden.

Die Dauer der Provokation betrug im Falle einer Verschlechterung der Symptome zw. einem und 14 Tagen und dauerte durchschnittlich vier Tage (Median 3).

Bei 18 der 20 Hunde, die sich während der Eliminationsdiät besserten, verschlimmerten sich die klinischen Symptome bei der Provokation und besserten sich nach erneuter Gabe der Eliminationsdiät. Demnach konnte bei diesen 18 Hunden eine Futterunverträglichkeit als Juckreizkomponente diagnostiziert werden.

2.3.1.2. Kontrollgruppe

Durch eine Analyse des täglichen Futters konnte bei einem Hund neun Allergene überprüft werden, acht Allergene bei vier Hunden, sieben bei fünf Hunden und fünf bei einem Hund. Dies ergibt einen Durchschnitt von 7,4 Allergenen pro Kontrollhund.

2.3.2. Einzelallergene

Die folgenden Abschnitte enthalten die Anzahl sowie das Ergebnis der Provokationen oder der Futteranalyse für jedes einzelne Allergen.

2.3.2.1. Fleisch und Fisch

In der Versuchsgruppe wurden am häufigsten Provokationen mit Rind und Huhn durchgeführt. In der Kontrollgruppe konnte durch die Futteranalyse am häufigsten Pute überprüft werden.

2.3.2.1.1. Rind

Mit Rind wurde in der Versuchsgruppe 17 Mal provoziert. In sieben Fällen war die Provokation positiv und die Hunde reagierten mit vermehrtem Juckreiz (5), Durchfall (1) und einer Kombination aus vermehrtem Juckreiz und Blähungen (1). Alle sieben Hunde besserten sich bei erneuter Gabe der Eliminationsdiät. Zehn Hunde zeigten keine Verschlechterung der Symptome. In der Kontrollgruppe war Rind in zehn Fällen Bestandteil des alltäglichen Futters und löste keine Symptome aus.

2.3.2.1.2. Huhn

Huhn wurde 17 Mal in der Versuchsgruppe provoziert. Auch hier verschlechterten sich in sechs Fällen die Symptome der Hunde. Vier Hunde zeigten vermehrten Juckreiz, ein anderer Durchfall. Ein Hund reagierte sowohl mit vermehrtem Juckreiz als auch Durchfall. Die Symptome klangen nach Abbruch der Provokation und erneuter Eliminationsdiät ab. Elf Hunde zeigten keine

Verschlechterung der Symptome. Bei zehn Hunden der Kontrollgruppe war Huhn Bestandteil des alltäglichen Futters ohne Symptome hervorzurufen.

2.3.2.1.3. Schwein

Sieben Besitzer von Hunden der Versuchsgruppe führten eine Provokation mit Schwein durch. Drei Hunde zeigten daraufhin einen stärkeren Juckreiz, der sich mit einer erneuten Einführung der Eliminationsdiät besserte. Vier Hunde zeigten keine Verschlechterung der Symptome. Schwein war bei allen elf Hunden der Kontrollgruppe ein Futterbestandteil. Keiner der Hunde zeigte Symptome.

2.3.2.1.4. Lamm

Zwölf Hunde wurden einer Provokation mit Lamm unterzogen. Bei sechs Hunden verschlechterten sich die Symptome. Bei drei Hunden äußerte sich das Ganze mit gesteigertem Juckreiz, ein Hund litt unter sehr starken Blähungen, zwei weitere entwickelten innerhalb unterschiedlicher Zeit teilweise wässrigen Durchfall. Eine sofortige Besserung trat bei alleiniger Gabe der Eliminationsdiät ein. Sechs Hunde der Versuchsgruppe zeigten keine Verschlechterung der Symptome. In der Kontrollgruppe war Lamm bei sechs Fällen Bestandteil des alltäglichen Futters und löste keine Symptome aus.

2.3.2.1.5. Fisch

Fisch wurde von 15 Besitzern der Eliminationsdiät zugefügt. In vier Fällen war die Provokation positiv. Drei Hunde reagierten mit vermehrtem Juckreiz, ein Hund mit Durchfall. Die Symptome besserten sich sobald der Fisch aus der Nahrung entfernt wurde. Elf Hunde der Versuchsgruppe zeigten keine Verschlechterung der Symptome. Bei neun Hunden der Kontrollgruppe war Fisch Bestandteil des alltäglichen Futters und löste keine Symptome aus.

2.3.2.1.6. Pute

Elf Hunde der Versuchsgruppe bekamen Pute im Zuge der sequentiellen Provokation. Drei Hunde zeigten eine Unverträglichkeit gegen Pute, die sich bei allen als vermehrter Juckreiz darstellte. Dieser ging nach Entfernung der Pute aus dem Futter rasch zurück. Acht Hunde zeigten keine Verschlechterung der Symptome. Bei allen Hunden der Kontrollgruppe war Pute Bestandteil des täglichen Futters ohne Symptome auszulösen.

2.3.2.2. Kohlenhydrate

Während bei 15 Hunden der Versuchsgruppe eine Provokation mit Kartoffel durchgeführt wurde, konnte die Verträglichkeit von Weizen nur bei einem Hund der Versuchsgruppe überprüft werden. In der Kontrollgruppe waren Mais und Weizen bei zehn Hunden Bestandteil des Futters, Kartoffel nur in drei Fällen.

2.3.2.2.1. Mais

Eine Provokation mit Mais fand in der Versuchsgruppe sechs Mal statt. In keinem der sechs Fälle kam es zu einer Verschlechterung. In der Kontrollgruppe war Mais bei zehn Hunden Bestandteil des alltäglichen Futters ohne Symptome hervorzurufen.

2.3.2.2.2. Weizen

Nur ein Hund der Versuchsgruppe nahm Weizen zu sich. Dies führte zu keiner Verschlechterung der Symptome. Das Futter von zehn Hunden aus der Kontrollgruppe setzte sich u. a. aus Weizen zusammen. Symptome wurden dadurch nicht ausgelöst.

2.3.2.2.3. Kartoffel

Kartoffel wurde in der Versuchsgruppe 15 Mal provoziert. In keinem Fall fiel die Provokation positiv aus.

Ein Hund der Versuchsgruppe reagierte im PT erst nach 72 h mit einer mittelgradigen Rötung auf Kartoffel. Dieser zeigte eine hundertprozentige Besserung der Symptome nach dem Wechsel der Eliminationsdiät von Pferdefleisch mit Kartoffeln auf eine kommerzielle Diät ohne Kartoffeln (Royal Canin, Veterinary Diet, Sensitivity Control Blue Whiting & Tapioca). Eine gezielte Provokation mit Kartoffel fand leider nicht statt. Retrospektiv lässt sich jedoch vermuten, dass der Juckreiz während der ersten Eliminationsdiät (die sehr strikt durchgeführt wurde) aufgrund der Kartoffel nicht besser wurde, da es unwahrscheinlich ist, dass der Hund zuvor Pferdefleisch zu sich genommen hatte, wohingegen Kartoffel heutzutage häufig Bestandteil kommerzieller Hundenahrung ist.

Nur drei Hunde der Kontrollgruppe nahmen mit ihrem täglichen Futter Kartoffel auf. Dies führte jedoch zu keinen Symptomen.

2.4. Futterspezifische Immunglobuline E

In den Blutproben, die vor der Eliminationsdiät genommen wurden, war in der Versuchsgruppe in 29 Fällen der gemessene IgE-Wert negativ und 167 Mal nicht messbar. Bei den Hunden der Kontrollgruppe war der gemessene IgE-Wert sieben Mal negativ und 49 Mal nicht messbar. Somit ergeben sich für die Versuchsgruppe 196 und für die Kontrollgruppe 56 negative Ergebnisse.

IgE-Messwerte konnten in der Versuchsgruppe elf Mal und in der Kontrollgruppe sieben Mal in eine Reaktionsklasse eingeteilt werden, wobei in der Versuchsgruppe die Reaktionsklasse 2 und in der Kontrollgruppe die Reaktionsklasse 1 am häufigsten erreicht wurde.

In beiden Gruppen wurden am häufigsten spezifische IgE gegen Rind gemessen. Keine IgE waren feststellbar gegen Huhn, Fisch und Pute.

Summiert man die gemessenen IgE-Werte aller Allergene innerhalb einer Gruppe und legt diesen Wert auf den einzelnen Hund um, so war dieser bei einem Hund der Versuchsgruppe niedriger als bei einem Hund der Kontrollgruppe. Betrachtet man den Durchschnittswert für jedes einzelne Allergen, so war dieser Wert bei einem einzelnen Hund der Versuchsgruppe bei vier von neun Allergenen (Rind, Mais, Weizen, Kartoffel) niedriger als bei einem Hund der Kontrollgruppe. Nur bei einem Allergen (Lamm) lag der Durchschnittswert der spezifischen IgE bei der Versuchsgruppe deutlich höher als bei der Kontrollgruppe. Kein Unterschied war bei einem Allergen (Schwein) feststellbar.

Die genaue Verteilung der gemessenen IgE-Konzentrationen hinsichtlich Reaktionsklasse und Allergen sowie den jeweiligen Durchschnittswert pro Hund und Allergen zeigt für die Versuchsgruppe die Tab. 18 und für die Kontrollgruppe die Tab. 19 im Anhang.

2.5. Futterspezifische Immunglobuline G

Bei den Hunden beider Gruppen waren in allen Fällen futterspezifische IgG messbar. Während in der Versuchsgruppe 153 Mal der Wert zu niedrig war, um den Grenzwert für die Reaktionsklasse 1 zu erreichen, war dies in der Kontrollgruppe 47 Mal der Fall.

Spezifische IgG-Werte konnten bei den Hunden der Versuchsgruppe 54 Mal und in der Kontrollgruppe 16 Mal in eine Reaktionsklasse eingeteilt werden. Am

häufigsten war in beiden Gruppen die Reaktionsklasse 1 vertreten.

Ermittelt man für jede Gruppe den durchschnittlichen Wert der gemessenen futterspezifischen IgG, so liegt dieser bei einem Hund der Versuchsgruppe höher als bei einem Hund der Kontrollgruppe. Während in der Versuchsgruppe am häufigsten IgG gegen Lamm und am zweithäufigsten gegen Rind gemessen wurden, war es in der Kontrollgruppe an erster Stelle das Rind. Mit Ausnahme der Kohlenhydrate (Mais, Weizen, Kartoffel), lagen die Durchschnittswerte in der Versuchsgruppe bei den übrigen Allergenen höher als bei den Hunden der Kontrollgruppe.

Die genaue Verteilung der gemessenen IgG-Konzentrationen hinsichtlich Reaktionsklasse und Allergen sowie den jeweiligen Durchschnittswert pro Hund und Allergen zeigt für die Versuchsgruppe die Tab. 20 und für die Kontrollgruppe die Tab. 21 im Anhang.

3. Auswertung

Bei der Berechnung der statistischen Größen, die in den folgenden Abschnitten erläutert werden, wurde die gesamte Studienpopulation (Hunde der Versuchs- sowie der Kontrollgruppe) berücksichtigt.

Die Basis für die Beurteilung der Ergebnisse der Einzeltests ist immer der Ausgang der Provokation mit dem einzelnen Allergen.

3.1. Vergleich der Provokation mit dem Patch Test

Die folgenden Abschnitte beinhalten die statistischen Größen für den PT im Allgemeinen und für die verschiedenen Ablesezeitpunkte im Besonderen.

3.1.1. Allgemein

Mit Hilfe der Provokation (Versuchsgruppe) oder Überprüfung der Zusammensetzung des täglichen Futters (Kontrollgruppe) konnten von 68 positiven Reaktionen im PT 46 überprüft werden (46/68, 67,6 %). Von diesen erwiesen sich daraufhin 29 als richtig-positiv (29/46, 63,0 %) und 17 als falsch-positiv (17/46, 37,0 %). Auf diese Weise konnten von den 224 negativen Reaktionen im PT 137 kontrolliert werden (137/224, 61,2 %). Dabei stellte sich heraus, dass 136 negative Reaktionen (136/137, 99,3 %) im PT richtig-negativ und eine negative Reaktion (1/137, 0,7 %) falsch-negativ war.

Folgende Abb. 26 stellt diese Verteilung grafisch dar.

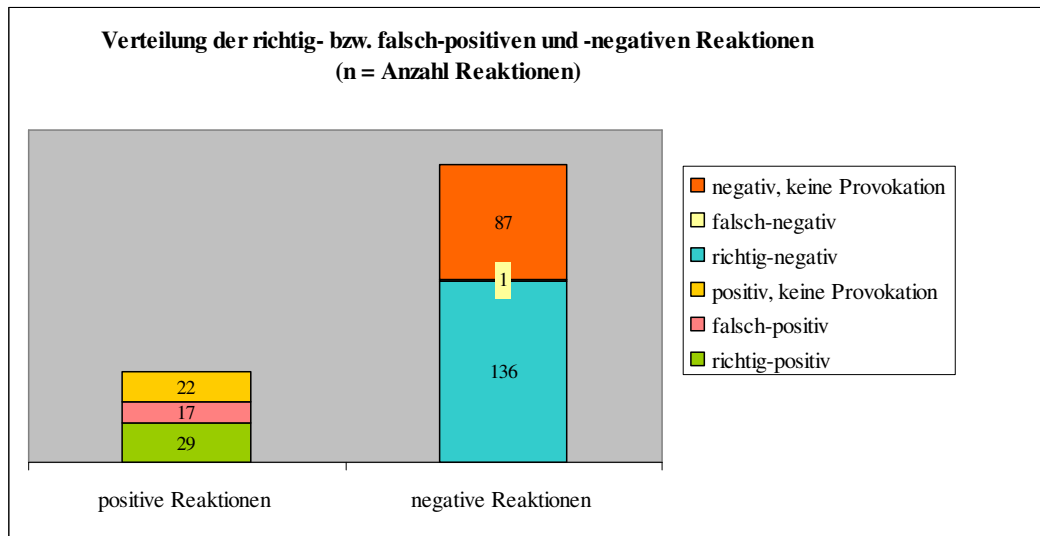


Abb. 26: Anteil der falsch- und richtig-positiven und –negativen Reaktionen im Patch Test an der Gesamtheit der durchgeführten Provokationen

Die sich daraus für den PT ergebenden statistischen Werte können der Tab. 22 entnommen werden. Die Konfidenzintervalle für die einzelnen Größen sind mit aufgeführt.

Tab. 22: Statistische Auswertung Patch Test allgemein

<u>Patch Test allgemein</u>	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	96,7 %	83,33	99,41
Spezifität	89,0 %	82,93	92,95
PPV	63,0 %	48,60	75,48
NPV	99,3 %	95,98	99,87

Die Provokationen der einzelnen Allergene sowie die darauf basierenden statistischen Größen werden im folgenden Abschnitt aufgeführt. Eine Unterscheidung zw. roher und gekochter Zubereitung der Fleischsorten und des Fisches wird nicht unternommen, da bei der Provokation kein rohes Fleisch oder roher Fisch gefüttert wurde und damit ein Maßstab zur Beurteilung des PT fehlt.

3.1.2. Ablesezeitpunkt

In den folgenden drei Unterpunkten wird der Einfluss des Ablesezeitpunkts auf die statistischen Größen des PT dargelegt.

3.1.2.1. 24 Stunden

Von den 41 positiven Reaktionen wurden 23 (23/41, 56,1 %) und von den 447 negativen Reaktionen 160 durch Provokation oder Futteranalyse auf ihre Richtigkeit überprüft. Eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zeigt Abb. 27.

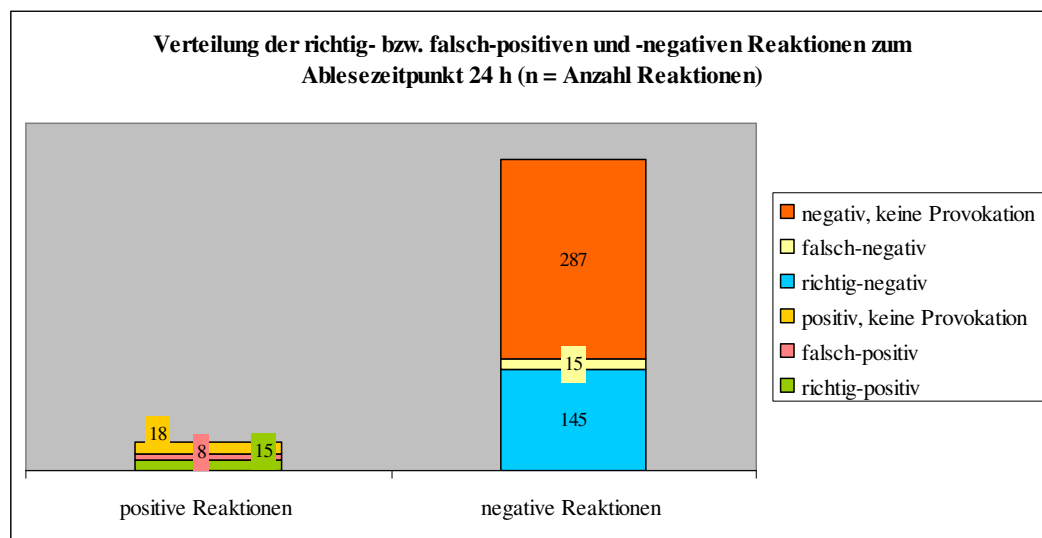


Abb. 27: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen zum Ablesezeitpunkt 24 h (n = Anzahl Reaktionen)

Auf Basis dieser Resultate ergeben sich für den Ablesezeitpunkt 24 h im PT die in Tab. 23 aufgeführten statistischen Größen.

Tab. 23: Statistische Auswertung des Ablesezeitpunkts 24 h im Patch Test

<u>Ablesezeitpunkt 24 h</u>	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	50,0 %	33,15	66,85
Spezifität	94,8 %	90,02	97,33
PPV	65,2 %	44,89	81,19
NPV	90,6 %	85,11	94,24

3.1.2.2. 48 Stunden

Zum zweiten Ablesezeitpunkt, nach 48 h, waren 71 Reaktionen positiv und 402 Reaktionen negativ. Von den positiven Reaktionen wurden 41 und von den negativen Reaktionen 133 mittels Provokation oder Futteranalyse überprüft. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dient Abb. 28.

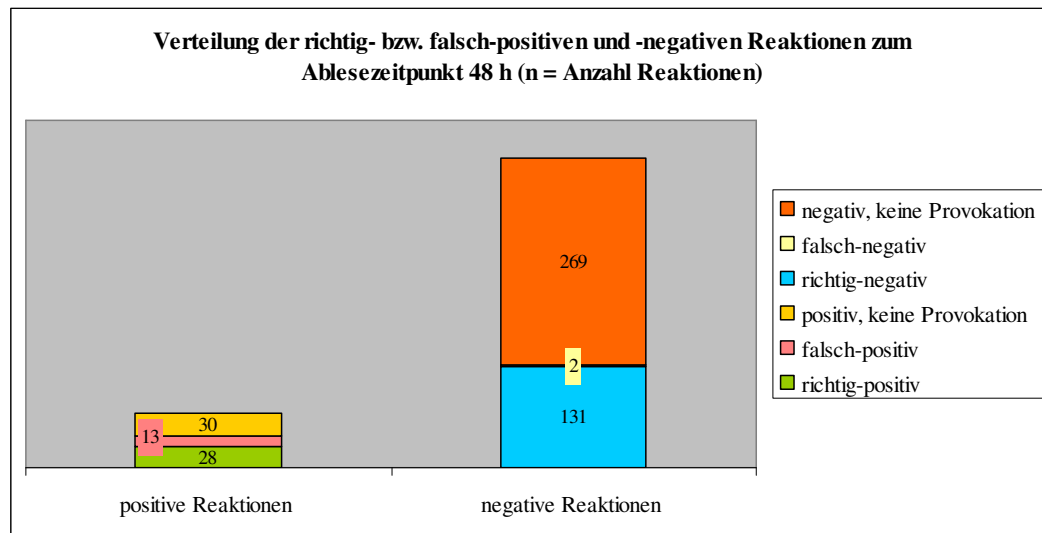


Abb. 28: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen zum Ablesezeitpunkt 48 h (n = Anzahl Reaktionen)

Damit ergeben sich für den Ablesezeitpunkt 48 h im PT die statistischen Werte in Tab. 24.

Tab. 24: Statistische Auswertung des Ablesezeitpunkts 48 h im Patch Test

Ablesezeitpunkt 48 h	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	93,3 %	78,68	98,15
Spezifität	91,0 %	85,17	94,65
PPV	68,3 %	53,02	80,44
NPV	98,5 %	94,68	99,59

3.1.2.3. 72 Stunden

Dreiundsechzig positive und 140 negative Reaktionen waren zum letzten Ablesezeitpunkt, nach 72 h, zu sehen. Mit Hilfe von Provokation oder

Futteranalyse konnten 33 der positiven und 141 der negativen Reaktionen kontrolliert werden. Abbildung 29 stellt die Ergebnisse grafisch dar.

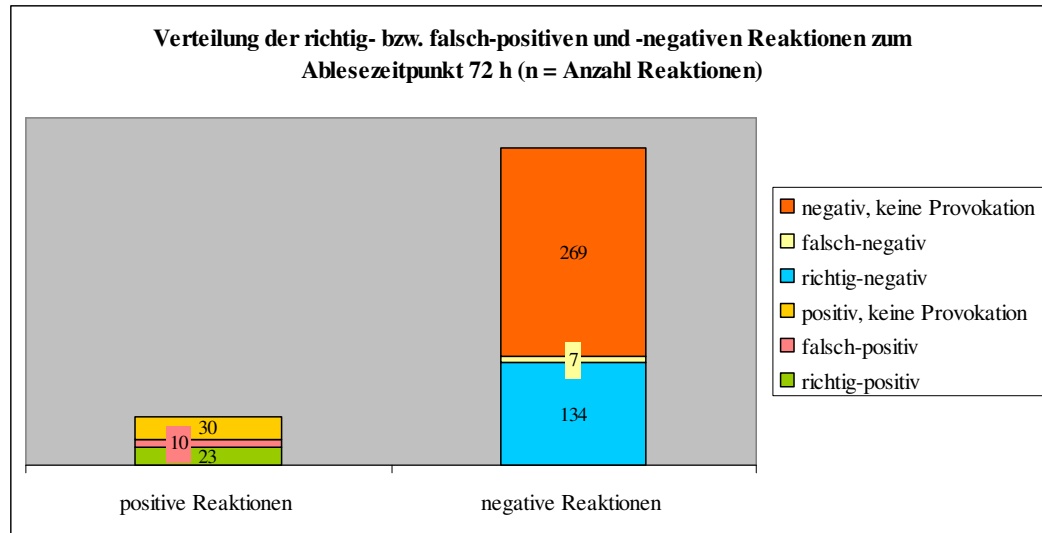


Abb. 29: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen zum Ablesezeitpunkt 72 h (n = Anzahl Reaktionen)

Die in Tab. 25 aufgeführten statistischen Größen für den letzten Ablesezeitpunkt, nach 72 h, basieren auf den oben dargelegten Resultaten.

Tab. 25: Statistische Auswertung des Ablesezeitpunkts 72 h im Patch Test

<u>Ablesezeitpunkt 72 h</u>	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	76,7 %	59,07	88,21
Spezifität	93,1 %	87,69	96,18
PPV	69,7 %	52,66	82,62
NPV	95,0 %	90,11	97,57

3.1.3. Einzelallergene

Die folgenden Abschnitte veranschaulichen die statistischen Werte des PT für jedes einzelne Allergen.

3.1.3.1. Fleisch und Fisch

Außer bei Fisch, beträgt die Sensitivität für die einzelnen Fleischsorten 100,0 %.

Die Spezifität schwankt zw. 81,8 (Huhn) und 93,3 % (Schwein). Der PPV ist mit 50,0 % am niedrigsten bei Fisch und mit 75,0 % am höchsten bei Schwein und Lamm. Mit Ausnahme des Fisches, beträgt der NPV bei den übrigen Fleischsorten 100,0 %.

3.1.3.1.1. Rind

Von den elf positiven Reaktionen wurden zehn und von den 23 negativen Reaktionen 17 mit einer Provokation überprüft. Zur Veranschaulichung dient die Abb. 30.

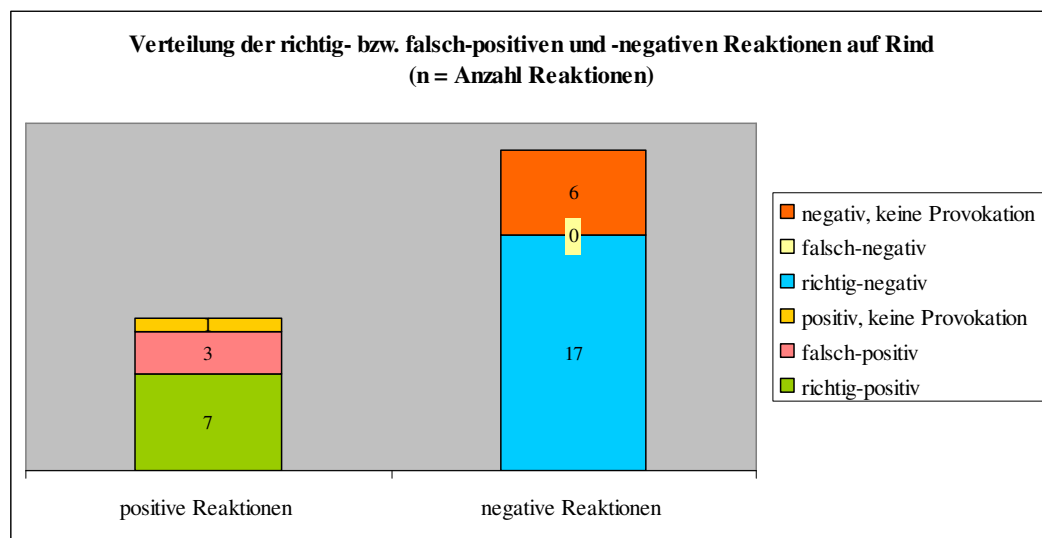


Abb. 30: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen auf Rind (n = Anzahl Reaktionen)

Auf Basis dieser Resultate ergeben sich für das Allergen Rind im PT die in Tab. 26 aufgeführten statistischen Größen.

Tab. 26: Statistische Auswertung des Allergens Rind im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	100,0 %	64,57	100,00
Spezifität	85,0 %	63,96	94,76
PPV	70,0 %	39,68	89,22
NPV	100,0 %	81,57	100,00

3.1.3.1.2. Huhn

Neun der zwölf positiven Reaktionen sowie 18 der 22 negativen Reaktionen konnten verifiziert werden. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse zeigt Abb. 31.

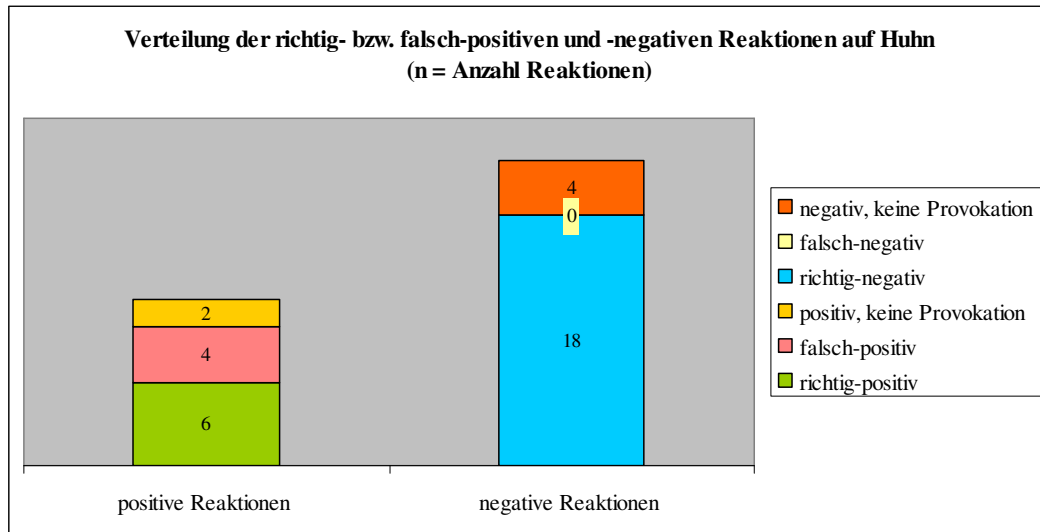


Abb. 31: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen auf Huhn (n = Anzahl Reaktionen)

Damit ergeben sich für das Allergen Huhn im PT die in Tab. 27 aufgeführten statistischen Werte.

Tab. 27: Statistische Auswertung des Allergens Huhn im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	100,0 %	60,97	100,00
Spezifität	81,8 %	61,48	92,69
PPV	60,0 %	31,27	83,18
NPV	100,0 %	82,41	100,00

3.1.3.1.3. Schwein

Nur vier der zehn positiven Reaktionen konnten mittels Provokation überprüft werden. Von den 22 negativen Reaktionen wurden 14 kontrolliert. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse enthält Abb. 32.

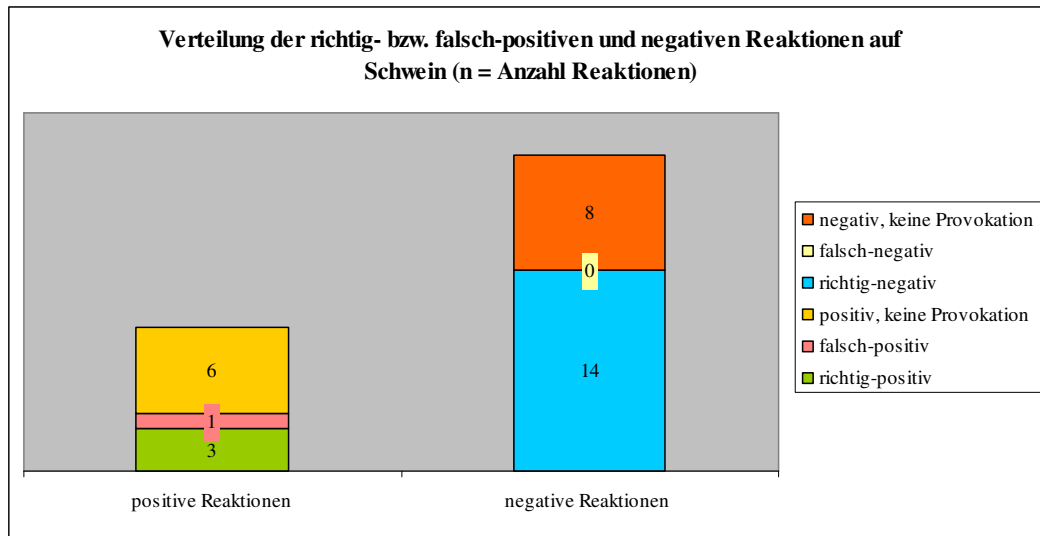


Abb. 32: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen auf Schwein (n = Anzahl Reaktionen)

Für das Allergen Schwein ergeben sich somit die in Tab. 28 dargestellten statistischen Werte.

Tab. 28: Statistische Auswertung des Allergens Schwein im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	100,0 %	43,85	100,00
Spezifität	93,3 %	70,18	98,81
PPV	75,0 %	30,06	95,44
NPV	100,0 %	78,47	100,00

3.1.3.1.4. Lamm

Die zwölf positiven Reaktionen im PT konnten in acht Fällen überprüft werden. Von den 20 negativen Reaktionen konnte die Hälfte kontrolliert werden. Zur Veranschaulichung werden die Ergebnisse in Abb. 33 grafisch dargestellt.

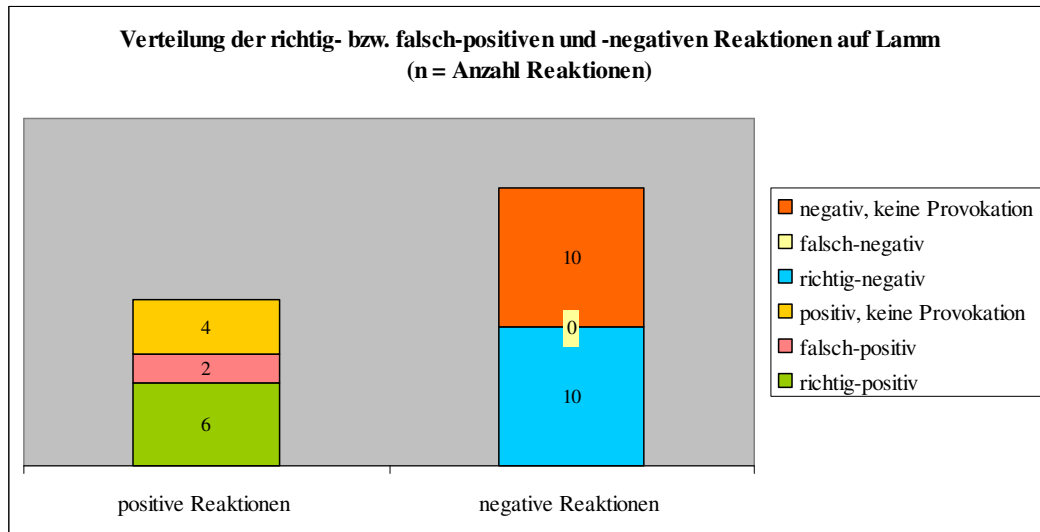


Abb. 33: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen auf Lamm (n = Anzahl Reaktionen)

Auf Basis dieser Resultate ergeben sich für das Allergen Lamm die in Tab. 29 dargestellten statistischen Werte.

Tab. 29: Statistische Auswertung des Allergens Lamm im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	100,0 %	60,97	100,00
Spezifität	83,3 %	55,20	95,30
PPV	75,0 %	40,93	92,85
NPV	100,0 %	72,25	100,00

3.1.3.1.5. Fisch

Von den acht positiven Reaktionen auf Fisch wurden sechs und von den 24 negativen Reaktionen 18 kontrolliert. Eine negative Reaktion erwies sich als falsch-negativ. Ein Hund der Versuchsgruppe verschlechterte sich während der Provokation mit Fisch und besserte sich auf abermalige Eliminationsdiät. Eine grafische Darstellung zur besseren Übersicht liefert Abb. 34.

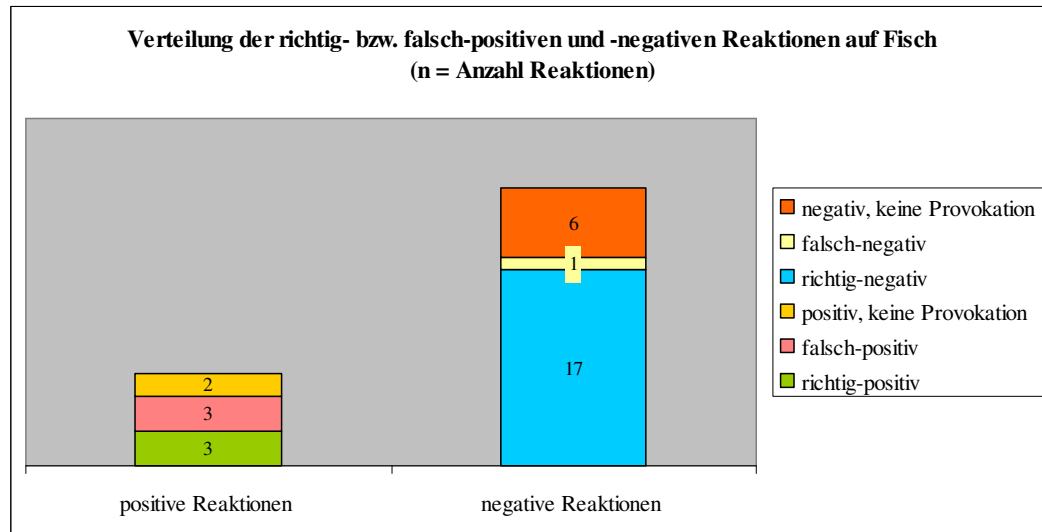


Abb. 34: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen auf Fisch (n = Anzahl Reaktionen)

Aus diesen Resultaten lassen sich für Fisch die in Tab. 30 aufgeführten statistischen Werte errechnen.

Tab. 30: Statistische Auswertung des Allergens Fisch im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	75,0 %	30,06	95,44
Spezifität	85,0 %	63,96	94,76
PPV	50,0 %	18,76	81,24
NPV	94,4 %	74,24	99,01

3.1.3.1.6. Pute

Die neun positiven Reaktionen im PT konnten in fünf Fällen überprüft werden. Von den 23 negativen Reaktionen wurden 17 kontrolliert. Eine grafische Darstellung zur besseren Übersicht zeigt Abb. 35.

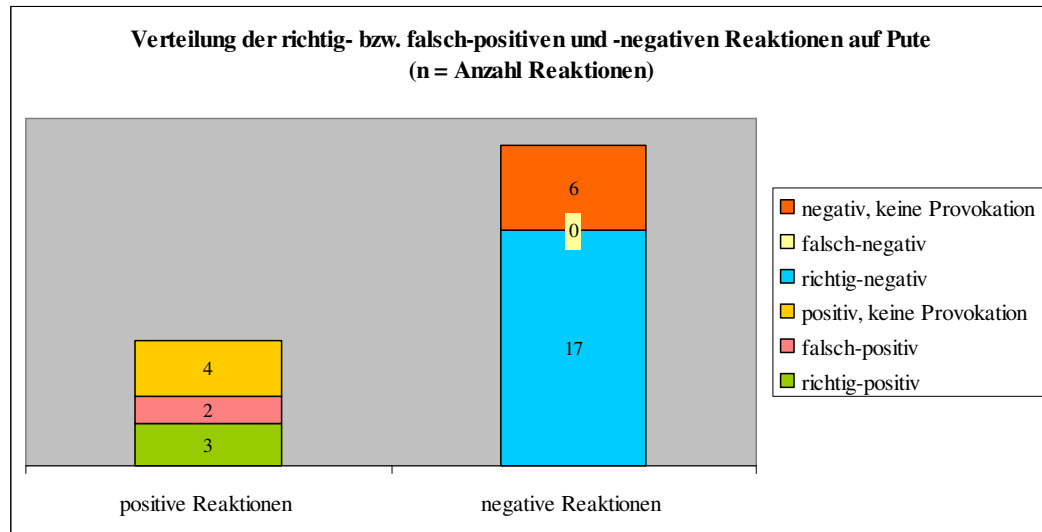


Abb. 35: Verteilung der richtig- und falsch-positiven und -negativen Reaktionen auf Pute (n = Anzahl Reaktionen)

Auf Basis dieser Ergebnisse wurden die in Tab. 31 für Pute aufgeführten statistischen Größen berechnet.

Tab. 31: Statistische Auswertung des Allergens Pute im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	100,0 %	43,85	100,00
Spezifität	89,5 %	68,61	97,06
PPV	60,0 %	23,07	88,24
NPV	100,0 %	81,57	100,00

3.1.3.2. Kohlenhydrate

Die drei folgenden Unterpunkte zeigen die statistischen Größen für die getesteten Kohlenhydrate im PT.

3.1.3.2.1. Mais

Die einzige positive Reaktion auf Mais wurde leider von dem Besitzer nicht durch eine Provokation überprüft. Von den 31 negativen Reaktionen erwiesen sich 15 als richtig-negativ.

Daraus ergeben sich die in Tab. 32 aufgeführten statistischen Werte für das Allergen Mais.

Tab. 32: Statistische Auswertung des Allergens Mais im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Spezifität	100,0 %	80,64	100,00
NPV	100,0 %	80,64	100,00

3.1.3.2.2. Weizen

Kein Hund zeigte im PT eine positive Reaktion auf Weizen. Die 32 negativen Reaktionen waren in elf Fällen richtig-negativ, die restlichen 21 wurden leider nicht überprüft.

Daraus ergeben sich die in Tab. 33 aufgeführten statistischen Werte für das Allergen Weizen.

Tab. 33: Statistische Auswertung des Allergens Weizen im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Spezifität	100,0 %	74,12	100,00
NPV	100,0 %	74,12	100,00

3.1.3.2.3. Kartoffel

Fünf Hunde reagierten im PT positiv auf Kartoffel. Drei Hunde führten eine Provokation durch, die sich in zwei Fällen als falsch-positiv und in einem Fall als richtig-positiv erwies. Von den 27 negativen Reaktionen stellten sich 16 als richtig-negativ heraus.

Auf Basis dieser Resultate ergeben sich für Kartoffel die in Tab. 34 aufgeführten statistischen Größen.

Tab. 34: Statistische Auswertung des Allergens Kartoffel im Patch Test

	Statistischer Wert	Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
Sensitivität	100,0 %	20,65	100,00
Spezifität	88,9 %	67,20	96,90
PPV	33,3 %	6,15	79,23
NPV	100,0 %	80,64	100,00

3.2. Vergleich der Provokation mit den futterspezifischen Antikörpern

Aufgrund der niedrigen Anzahl an Teilnehmern und somit wenigen Daten, wurde bei der statistischen Auswertung der gemessenen AK nicht jedes Allergen einzeln betrachtet, sondern alle Ergebnisse gesamtheitlich für die statistischen Werte herangezogen. Die statistischen Werte beziehen sich demnach jeweils auf IgE bzw. IgG allgemein.

Für jede Reaktionsklasse (1 – 5) wurden nach Vergleich mit dem Ausgang der Provokation oder Analyse der Futterzusammensetzung die gemessenen Werte beurteilt und als richtig- und falsch-positiv oder -negativ gewertet. Unter denen sich daraus ergebenden statistischen Größen, wurden die Werte der Reaktionsklasse als Endergebnis der Studie auserwählt, bei der weniger als 20,0 % der Ergebnisse falsch-positiv waren. Dies war im Falle der futterspezifischen IgE die Reaktionsklasse 1 und für die futterspezifischen IgG die Reaktionsklasse 2. Die somit definierten Resultate der Auswertung dienten des Weiteren als Basis für die Berechnung und Beurteilung der Kombination der verschiedenen Einzeltests.

3.2.1. Provokation und futterspezifische Immunglobuline E

In der Reaktionsklasse 1, die zur Beurteilung der Messung der futterspezifischen IgE herangezogen wurde, waren elf Messungen falsch- und zwei richtig-positiv. Achtundzwanzig Ergebnisse waren falsch- und 117 richtig-negativ. Daraus ergeben sich die in Tab. 35 aufgeführten statistische Größen.

Tab. 35: Statistische Auswertung der Messung der futterspezifischen Immunglobuline E

Futterspezifische Immunglobuline E

Sensitivität	6,7 %
Spezifität	91,4 %
PPV	15,4 %
NPV	80,7 %

3.2.2. Provokation und futterspezifische Immunglobuline G

Für die Beurteilung der Messung futterspezifischer IgG wurde die Reaktionsklasse 2 herangezogen. Demnach waren in der gesamten Studienpopulation 29 Messungen positiv und 240 Messungen negativ. Nach Vergleich mit dem Ausgang der Provokation, konnten von den positiven Messungen acht als richtig- und 15 als falsch-positiv bewertet werden. Von den 240 negativen Messungen waren 22 Ergebnisse falsch- und 113 richtig-negativ. Daher ergeben sich die in Tab. 36 genannten Werte.

Tab. 36: Statistische Auswertung der Messung der futterspezifischen Immunglobuline G

Futterspezifische Immunglobuline G

Sensitivität	26,7 %
Spezifität	88,3 %
PPV	34,8 %
NPV	83,7 %

3.3. Vergleich der Provokation mit den Kombinationen der Einzeltests

Die nachfolgenden Abschnitte beinhalten die statistische Auswertung der Kombinationen der verschiedenen Einzeltests (PT, futterspezifische IgE und IgG). Bei einer UND-Kombination wird ein Ergebnis als positiv gewertet, wenn alle beteiligten Einzeltests positiv ausfallen. Handelt es sich um eine ODER-Kombination, ist es ausreichend, wenn mindestens einer der Einzeltests positiv ist.

Eine statistische Auswertung erfolgt aufgrund der geringen Datenmenge nicht für jedes Einzelallergen, sondern jeweils für alle Allergene gesamt und somit den Einzeltest im Allgemeinen.

3.3.1. Provokation, futterspezifische Immunglobuline E und G

In den folgenden zwei Unterpunkten wird die statistische Auswertung der Kombinationen von Provokation und den futterspezifischen IgE und IgG beleuchtet. Der PT findet dabei noch keine Beachtung.

3.3.1.1. UND-Kombination

Bei der UND-Kombination der Messung der futterspezifischen IgE und IgG, ergeben sich die in Tab. 37 aufgeführten Werte.

Tab. 37: Statistische Auswertung der UND-Kombination Messung der futterspezifischen Immunglobuline E und G

Futterspezifische Immunglobuline E UND G

Sensitivität	6,7 %
Spezifität	95,7 %
PPV	25,0 %
NPV	82,7 %

3.3.1.2. ODER-Kombination

Die statistischen Werte für die ODER-Kombination der Messung der futterspezifischen IgE und IgG zeigt folgende Tab. 38:

Tab. 38: Statistische Auswertung der ODER-Kombination Messung der futterspezifischen Immunglobuline E und G

Futterspezifische Immunglobuline E ODER G

Sensitivität	26,7 %
Spezifität	85,7 %
PPV	28,6 %
NPV	84,5 %

3.3.2. Provokation, Patch Test, futterspezifische Immunglobuline E

Es folgt die statistische Auswertung der möglichen Konstellationen von PT und der Messung der futterspezifischen IgE. Als Basis für die Berechnung dient auch in diesem Falle das Ergebnis der Provokation.

3.3.2.1. UND-Kombination

Bei der UND-Kombination von PT und Messung der futterspezifischen IgE ergeben sich die in Tab. 39 dargestellten Werte.

Tab. 39: Statistische Auswertung der UND-Kombination Patch Test und Messung der futterspezifischen Immunglobuline E

Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E

Sensitivität	6,7 %
Spezifität	99,3 %
PPV	66,7 %
NPV	83,2 %

3.3.2.2. ODER-Kombination

Ist entweder das Ergebnis des PT ODER der Messung der futterspezifischen IgE positiv, ergeben sich die in Tab. 40 aufgeführten statistischen Größen.

Tab. 40: Statistische Auswertung der ODER-Kombination Patch Test und Messung der futterspezifischen Immunglobuline E

Patch Test ODER futterspezifische Immunglobuline E

Sensitivität	96,7 %
Spezifität	82,1 %
PPV	53,7 %
NPV	99,1 %

3.3.3. Provokation, Patch Test, futterspezifische Immunglobuline G

Die statistischen Größen, die sich bei der Kombination von PT und der Messung der futterspezifischen IgG ergeben, werden in den folgenden Unterpunkten dargelegt.

3.3.3.1. UND-Kombination

Ergänzt man den PT mit der Messung der futterspezifischen IgG, ergeben sich für die UND-Kombination die in Tab. 41 dargelegten statistischen Werte.

Tab. 41: Statistische Auswertung der Kombination Patch Test und Messung der futterspezifischen Immunglobuline E

Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline G

Sensitivität	26,7 %
Spezifität	97,9 %
PPV	72,7 %
NPV	86,2 %

3.3.3.2. ODER-Kombination

Ist nur einer der beiden Einzeltests positiv, so ergeben sich die in Tab. 42 dargelegten Werte.

Tab. 42: Statistische Auswertung der ODER-Kombination Patch Test und Messung der futterspezifischen Immunglobuline G

Patch Test ODER futterspezifische Immunglobuline G

Sensitivität	96,7 %
Spezifität	80,7 %
PPV	51,8 %
NPV	99,1 %

3.3.4. Provokation, Patch Test, futterspezifische Immunglobuline E und G

Eine Kombination aller drei Einzeltests ergibt die in den folgenden Unterpunkten dargestellten statistischen Größen. Als Basis für die Berechnung dient auch in diesem Falle das Ergebnis der Provokation.

3.3.4.1. UND-Kombinationen

Der erste Unterpunkt behandelt die Konstellation wenn alle drei Einzeltests positiv ausfallen. Beim zweiten Unterpunkt ist es ausreichend wenn PT und eine der beiden Antikörpermessungen (IgE oder IgG) positiv ausfällt.

3.3.4.1.1. Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E UND G

Bei dieser UND-Kombination fallen die statistischen Werte entsprechend der Tab. 43 aus.

Tab. 43: Statistische Auswertung der UND-Kombination Patch Test und Messung der futterspezifischen Immunglobuline E UND G

Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E UND G

Sensitivität	6,7 %
Spezifität	99,3 %
PPV	66,7 %
NPV	83,2 %

3.3.4.1.2. Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E ODER G

Ermittelt man die statistischen Werte für diese Kombination der drei Einzeltests, so ergeben sich die in Tab. 44 genannten Größen.

Tab. 44: Statistische Auswertung der UND-Kombination Patch Test, Messung der futterspezifischen Immunglobuline E ODER G

Patch Test UND futterspezifische Immunglobuline E ODER G

Sensitivität	26,7 %
Spezifität	97,9 %
PPV	72,7 %
NPV	86,2 %

3.3.4.2. ODER-Kombination

Fällt mindestens einer der drei Einzeltests positiv aus, so ergeben sich insgesamt die in Tab. 45 aufgelisteten statistischen Größen.

Tab. 45: Statistische Auswertung der ODER-Kombination Patch Test oder Messung der futterspezifischen Immunglobuline E ODER G

Patch Test ODER futterspezifische Immunglobuline E ODER G

Sensitivität	96,7 %
Spezifität	77,1 %
PPV	47,5 %
NPV	99,1 %

V. DISKUSSION

1. Anamnestische Patientendaten

Es folgt eine Diskussion der Geschlechts- und Rasseverteilung der Studienpopulation sowie der Symptome.

1.1. Geschlechtsverteilung

Bezogen auf die Versuchsgruppe überwog die Anzahl der männlichen Tiere ($n = 15$) gegenüber den weiblichen ($n = 10$) nur unwesentlich. Eine Futterunverträglichkeit war bei elf der männlichen und sieben der weiblichen Tiere mitverantwortlich für die klinischen Symptome. Eine Geschlechtsprädisposition für die Entwicklung einer Futterunverträglichkeit lässt sich in dieser Studie nicht erkennen und bestätigt damit die Angaben in der Literatur (KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006; PICCO et al., 2008).

1.2. Rasseverteilung

Grundsätzlich kann jeder Hund an einer Futterunverträglichkeit leiden. Unter den teilnehmenden Studienhunden der Versuchsgruppe befanden sich drei Golden Retriever ($3/25$, 12,0 %), bei denen eine Futterunverträglichkeit diagnostiziert wurde. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben über Rasseprädispositionen. Der Retriever gehört nach Meinung von Verlinden dazu (VERLINDEN et al., 2006), jedoch nach einer neueren Schweizer Studie nicht (PICCO et al., 2008). Harvey schätzte das Risiko für Mischlinge als geringer ein (HARVEY, 1993), wobei es nach Verlinden nicht statistisch signifikant niedriger ist als bei Rassehunden (VERLINDEN et al., 2006). Von den zwölf Mischlingen der Versuchsgruppe wurde bei der Hälfte ($n = 6$) eine Futterunverträglichkeit festgestellt. Ein niedrigeres Risiko scheint daher für Mischlinge nicht zu bestehen.

1.3. Symptome: Beginn, Art, Lokalisation

Durchschnittlich zeigten die Hunde der Versuchsgruppe, bei denen eine Futterunverträglichkeit diagnostiziert wurde, die ersten Symptome im Alter von zwei Jahren. Sieben von ihnen waren jünger als ein Jahr ($7/18$, 38,9 %). Diese Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur weitgehend überein. Auch bei Rosser waren die Hunde durchschnittlich zwei Jahre alt und bei 33,0 % der Hunde

traten die ersten Symptome vor Erreichen des ersten Lebensjahres auf (ROSSER, 1993). Bei White war ein solch früher Beginn bei 36,0 % der Hunde der Fall (WHITE, 1998), bei Denis und Paradis bei 48,0 % (DENIS & PARADIS, 1994) und bei Harvey sogar bei 51,0 % (HARVEY, 1993). In einer neueren Studie aus dem Jahre 2008 erkrankten 83,0 % der futtermittelallergischen Hunde in den ersten drei Lebensjahren, 48,0 % waren jünger als ein Jahr (PICCO et al., 2008).

Grundsätzlich können im Rahmen der Futterunverträglichkeit beim Hund dermatologische und gastrointestinale Symptome auftreten. Das häufigste Symptom ist der Juckreiz (VERLINDEN et al., 2006). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Alle 18 Studiehunde, bei denen eine Futterunverträglichkeit diagnostiziert wurde, litten unter Juckreiz. Sechs zeigten zusätzlich gastrointestinale Symptome, wie Durchfall oder Blähungen. Bei keinem dieser Hunde war der Juckreiz saisonal, sondern ganzjährig, allerdings unterschiedlich stark ausgeprägt. Dies scheint bei einer Futterunverträglichkeit typisch zu sein (ROUDEBUSH et al., 2000; VERLINDEN et al., 2006). Hinsichtlich der Lokalisation des Juckreizes wird in der Literatur angegeben, dass er sowohl generalisiert als auch lokalisiert sein kann. Häufig betroffene Stellen sind: Gesicht, Ohren, Pfoten, Achseln, Inguinal- und Perianalbereich (WALTON, 1967; WHITE, 1986; HARVEY, 1993; ROSSER, 1993; DENIS & PARADIS, 1994; LOEFFLER et al., 2004). In der vorliegenden Studie bestand der Juckreiz bei den betroffenen Hunden v. a. an den Pfoten (13/18), sowie an den Ohrmuscheln (7/18). Nur ein Hund zeigte einen generalisierten Juckreiz (1/18). Zwölf Hunde (12/18, 66,7 %) litten zudem an einer Otitis externa. Dies bestärkt die Aussage von Verlinden, dass eine Otitis externa ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer Futterunverträglichkeit sein kann (VERLINDEN et al., 2006).

2. Untersuchungsdaten

In den folgenden Unterpunkten werden die Ergebnisse der Eliminationsdiät, der Provokation sowie der Messung der futterspezifischen IgE und IgG diskutiert. Desweiteren erfolgt eine Erörterung der PT-Reaktionen bei den atopischen Hunden im Vergleich zu den gesunden Kontrollhunden.

2.1. Eliminationsdiät

Von den 17 Hunden, die eine deutliche Besserung des Juckreizes während der Eliminationsdiät (mindestens drei Punkten auf der Juckreizskala oder Besserung

des Juckreizes um mind. 50,0 %) und eine Verschlechterung bei der Provokation zeigten, bekamen neun eine kommerzielle und acht eine selbstgekochte Eliminationsdiät.

Die selbstgekochte Variante bestehend aus einer neuen Protein- und Kohlenhydratquelle ist nach Kenntnis der Goldstandard für die diagnostische Aufarbeitung einer Futterunverträglichkeit (KENNIS, 2006) und sollte nach Verlinden initial als Eliminationsdiät beim Hund empfohlen werden (VERLINDEN et al., 2006). Studien hätten demonstriert, dass kommerzielle Futter im Rahmen der Diagnosefindung weniger zuverlässig seien (KENNIS, 2006). Es sei zweifelhaft, ob kommerzielle Diäten mit einer neuen Proteinquelle selbstgekochte Diäten in der Diagnosefindung ersetzen könnten (VERLINDEN et al., 2006). In der vorliegenden Studie sprachen mehr als die Hälfte der Hunde mit einer diagnostizierten Futterunverträglichkeit gut auf eine kommerzielle Eliminationsdiät an. Drei Hunde zeigten unerwünschte Nebenwirkungen auf das selbstgekochte Futter (Durchfall, Erbrechen) und wechselten auf ein kommerzielles Futter. Solche Fälle wurden in der Literatur bereits beschrieben (KENNIS, 2006). Trotz langsamen Einschleichens der selbstgekochten Eliminationsdiät können solche Nebenwirkungen auftreten, was eventuell daran liegen könnte, dass der Proteingehalt der Diät zu hoch ist. Dies kann im Falle einer Futtermittelintoleranz zu klinischen Symptomen führen (VERLINDEN et al., 2006). Dass Trockenfutter oft besser vertragen wird, als selbstgekochtes Feuchtfutter, könnte daran liegen, dass bei der Zubereitung des Trockenfutters die Allergenität der Proteine beeinflusst wird und durch deren Denaturierung antigene Strukturen zerstört werden können (VERLINDEN et al., 2006).

Ob allerdings hausgekochte Diäten den kommerziellen bei der Diagnose der Futterunverträglichkeit überlegen sind oder nicht, konnte mit den vorliegenden Daten nicht zuverlässig beurteilt werden.

Nicht jedes der kommerziellen Futter bestand aus einer neuen Protein- und Kohlenhydratquelle. Drei Besitzer entschieden sich für ein Futter auf Basis hydrolysiertes Proteine (Hühnchen). In allen drei Fällen verbesserten sich die klinischen Symptome und verschlimmerten sich bei der Provokation wieder. Aufgrund mangelhafter Kooperation der Besitzer, wurde allerdings im Anschluss an diese Eliminationsdiät keine einzelne Provokation mit Huhn durchgeführt. Die niedrige Fallzahl und die fehlende Provokation lassen eine Beurteilung der

Effizienz einer hydrolysierten Diät für eine Eliminationsdiät nicht zu.

Von den vier Hunden, bei denen sich die Symptome gar nicht oder nur minimal besserten, erhielten drei Hunde eine kommerzielle und ein Hund eine selbstgekochte Eliminationsdiät. Es bleibt fraglich, ob bei den drei Hunden eine Umstellung der kommerziellen Diät auf eine selbstgekochte Diät zu einer Besserung oder einer deutlicheren Besserung der Symptome geführt hätte.

Nicht zu bestreiten sind die Vorteile einer kommerziellen Eliminationsdiät gegenüber der selbstgekochten Variation in Bezug auf Kosten, Zeitaufwand und Praktikabilität. Diese Vorzüge wurden von den meisten Besitzern als Grund für die Auswahl eines kommerziellen Futters angegeben und sind in der veterinärmedizinischen Literatur beschrieben (JEFFERS et al., 1991; KENNIS, 2006; VERLINDEN et al., 2006).

In der vorliegenden Studie betrug die durchschnittliche Dauer der Eliminationsdiät 8,6 Wochen. In manchen Fällen kann auch eine Dauer von zehn bis sogar 13 Wochen notwendig sein, um eine Futterunverträglichkeit auszuschließen (VERLINDEN et al., 2006). Ein solch langer Zeitraum ist jedoch oft aufgrund mangelhafter Compliance seitens des Besitzers nicht durchsetzbar. Meistens ist eine Länge von acht Wochen bereits ausreichend (KENNIS, 2006). Bei fast allen Hunden, bei denen später eine Futterunverträglichkeit diagnostiziert wurde, war eine Besserung der klinischen Symptomatik bereits nach vier Wochen feststellbar. Diese Beobachtung stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, dass die meisten Hunde erst nach drei bis vier Wochen Eliminationsdiät eine Besserung der Symptomatik zeigen (HARVEY, 1993; FADOK, 1994; PATERSON, 1995).

Nur bei drei der 18 Hunde, bei denen eine Futterunverträglichkeit diagnostiziert wurde, konnte das Futter als alleinige Ursache für die Symptome verantwortlich gemacht werden. Bei ihnen verschwanden die Symptome bei Gabe der Eliminationsdiät vollständig. Grund für ein nur partielles Ansprechen auf die Eliminationsdiät kann eine weitere Allergie (Umweltallergie, Flohspeichelallergie) oder bei umweltallergischen Patienten eine Schwankung in der Schwere der klinischen Symptomatik sein (VERLINDEN et al., 2006). Das Erstere könnte bei den restlichen 15 Hunden der Fall gewesen sein. In einer amerikanischen Studie aus dem Jahre 2005 war das Futter bei 21 von 42 Hunden

mit einer diagnostizierten Futterunverträglichkeit der einzige Auslöser der klinischen Symptome. Neunzehn Hunde litten zusätzlich an einer Umweltallergie, vier an einer Flohspeichelallergie und drei Hunde zeigten alle drei Allergieformen (JACKSON et al., 2005). Durch eine regelmäßige prophylaktische Ektoparasitenbehandlung wurde bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie eine Flohspeichelallergie ausgeschlossen. Bei sieben der zwölf Hunde wurde eine mögliche Umweltallergie mit einem Intrakutantest weiter aufgearbeitet und in allen sieben Fällen konnte eine Umweltallergie als weitere Juckreizkomponente bestätigt werden.

2.2. Provokation

Die Provokation wurde bei den drei Hunden (3/23, 13,0 %), die keine Besserung während der Eliminationsdiät zeigten, mit dem Futter durchgeführt, welches der Hund vor der Eliminationsdiät bekommen hatte. Die restlichen Besitzer fütterten ihren Hunden für jeweils zwei Wochen einzelne Allergene (Proteine, Kohlenhydrate).

In der veterinärmedizinischen Literatur sind die Empfehlungen bezüglich der Dauer der Provokation unterschiedlich. Abhängig vom zugrundeliegenden immunologischen Mechanismus (VERLINDEN et al., 2006) können die klinischen Symptome innerhalb von Minuten oder Stunden nach der Fütterung des alten Futters auftreten (KENNIS, 2006). Wurde das auslösende Allergen länger als einen Monat aus der Nahrung entfernt, kann es bis zur Rückkehr der Symptome sieben Tage dauern (VERLINDEN et al., 2006). Auch nach einem Zeitraum von zwei Wochen, in denen das vorherige Futter gefüttert wurde, kann es erst zu einer Verschlechterung der Symptome kommen (WHITE, 1986). Dies war bei zwei Hunden der Fall. Diese beiden Hunde zeigten erst 14 Tage nach Einführung des Allergens (Rind bzw. Huhn) verstärkten Juckreiz. Bei fünf Hunden dauerte es nur wenige Stunden bis es zu einer Verschlechterung der Symptome kam. Durchschnittlich verstrichen vier Tage bis zu einem Wiederaufflammen der Symptome. Diese Beobachtungen entsprechen demnach den aufgeführten Angaben in der Literatur.

2.3. Patch Test bei atopischen Hunden im Vergleich zu gesunden Hunden

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Resultaten der

bisherigen Veröffentlichungen über den PT mit Umweltallergenen beim Hund, lassen sich Parallelen erkennen. Bis auf einen Hund zeigten alle Hunde der Versuchsgruppe mindestens eine positive Reaktion. Ein solch hoher Anteil konnte auch bei Nogueira festgestellt werden. Von den 13 Hunden mit AD zeigten lediglich zwei Hunde keinerlei Reaktion (NOGUEIRA et al., 2005). Bei Olivry und Marsella waren Läsionen sogar bei allen Hunden der Versuchsgruppe zu beobachten (MARSELLA et al., 2005; OLIVRY et al., 2006). Bei Frank hingegen zeigten nur drei der elf Hunde mit diagnostizierter Atopie Reaktionen im PT (FRANK, 1995).

Von den elf Kontrollhunden dieser Studie reagierten zwei positiv im PT. Auch bei Frank reagierten zwei von zehn Kontrollhunden im PT (FRANK, 1995).

Die große Diskrepanz zw. dem prozentualen Anteil der Hunde der Versuchs- (4,0 %) und der Kontrollgruppe (81,8 %), die keine Reaktion zeigten, lässt sich vielleicht durch die Theorie erklären, dass die Haut atopischer Hunde empfänglicher für Irritationen ist als die gesunder Hunde. Diese These wurde bereits von Frank aufgegriffen, um die Irritationen bei den atopischen Hunden ihrer Studie zu erklären (FRANK, 1995). Dass Menschen mit einer Atopie eher mit einer Irritation reagieren als gesunde Menschen, wurde vorangehend bewiesen (NASSIF et al., 1994). Eine Studie demonstrierte u. a., dass Kinder mit AD im PT eher zu einer Irritation und somit falsch-positiven Reaktion neigen, als gesunde Kinder (MEHL et al., 2006). In einer Studie von Niggemann aus dem Jahre 2000 zeigten ausschließlich Personen mit einer AD positive Reaktionen im PT (NIGGEMANN et al., 2000).

Die Theorie, dass nur Menschen mit einer Atopie positive Reaktionen im PT mit Nahrungsmitteln zeigen können, wurde 2008 von Ronchetti widerlegt. Er untersuchte die Prävalenz positiver PT-Reaktionen in einer nicht-selektierten Population von Schulkindern. Diese lag für Tomate, Hühnerei und Weizen zw. 4,0 und 11,0 %. Aufgrund der vielen positiven Reaktionen in dieser nicht-selektierten Studienpopulation, zweifelte er an der besagten These (RONCHETTI et al., 2008). Zu betonen ist jedoch, dass in dieser Studie keine oralen Provokationstests durchgeführt wurden. Ein DBPCFC ist der Goldstandard für die Diagnosestellung der Nahrungsmittelallergie beim Menschen und sollte in wissenschaftlichen Studien als Basis für die Beurteilung von Ergebnissen anderer Tests herangezogen werden.

Die These, dass nur atopische Hunde im PT positive Reaktionen zeigen können, scheint aufgrund der Irritationen, die bei zwei Kontrollhunden zu beobachten waren, nicht haltbar. Hunde, die klinische Symptome einer AD zeigen (aufgrund einer Umwelt- oder Futtermittelallergie), scheinen jedoch den Resultaten der vorliegenden Studie zufolge, genau wie Menschen mit einer Atopie, empfänglicher für positive Reaktionen und Irritationen zu sein als gesunde Hunde bzw. Menschen. Für eine Bestätigung dieser Aussage sind weitere Studien notwendig, die sich mit dem Einsatz des PT bei der Futterunverträglichkeit des Hundes beschäftigen.

2.4. Futterspezifische Immunglobuline E

Bei den Hunden der Versuchsgruppe konnten nur zwei richtig-positive Werte gemessen werden. Siebzig Mal war das negative Ergebnis bei den Hunden der Versuchsgruppe richtig-negativ, 28 Mal falsch-negativ. In fünf von den 28 Fällen wurden die gemessenen Konzentrationen nicht als positiv gewertet, da sie den Grenzwert der Reaktionsklasse 1 nicht überschritten. Für die Tatsache, dass in den restlichen 23 Fällen keine futterspezifischen IgE gemessen werden konnten, gibt es unterschiedliche Erklärungen. Auch Mueller konnte in seiner Studie aus dem Jahre 1998 bei acht Hunden mit einer diagnostizierten Futterunverträglichkeit keine futterspezifischen IgE nachweisen (MUELLER & TSOHALIS, 1998). Ein Grund dafür könnte sein, dass der verwendete ELISA-Test nicht zuverlässig und genau genug war. Vielleicht waren bei den Hunden die Konzentrationen an futterspezifischen IgE tatsächlich so niedrig, dass diese mit Hilfe des ELISA nicht gemessen werden konnten. Die im ELISA verwendeten AG könnten zudem für die teilnehmenden Hunde nicht relevant gewesen sein. Eine Futterunverträglichkeit kann sich gegen verschiedene Epitope bestimmter Moleküle richten. Zudem wird die Struktur einzelner Proteine während der Verdauung geändert. Ein weiterer Grund für die falsch-negativen Ergebnisse könnte sein, dass in der Pathogenese der Futterunverträglichkeit die IgE-medierte Überempfindlichkeit nicht immer eine Rolle spielt. Es wird zwar angenommen, dass diese Art der Überempfindlichkeit beim Hund existiert, doch in vielen Fällen scheinen andere immunologische Mechanismen zugrunde zu liegen (CAVE, 2006). Sowohl eine Überempfindlichkeitsreaktion vom zytotoxischen als auch vom Immunkomplexmedierten Typ könnten beteiligt sein (VERLINDEN et al., 2006). Handelt es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV

(Spättyp), so ist eine Messung futterspezifischer IgE sinnlos (MUELLER et al., 1998). Zudem ist es möglich, dass die Entstehung der unerwünschten Reaktionen nicht immunologisch bedingt ist, sondern eine Futtermittelintoleranz vorliegt (HALLIWELL, 2006). Darunter fallen sowohl die Futtermittelvergiftung, als auch pharmakologische und metabolische Reaktionen (HILLIER & GRIFFIN, 2001). Die genaue Pathogenese der Futterunverträglichkeit des Hundes ist bis heute nicht geklärt (KENNIS, 2006). Sollten nicht-IgE-medierte Mechanismen für die klinische Symptomatik der Studienteilnehmer verantwortlich sein, so gäbe es keine oder weniger falsch-negative Resultate und die Sensitivität der Messung der futterspezifischen IgE wäre höher.

Auch in der Humanmedizin geht man davon aus, dass nicht messbare nahrungsmittelspezifische IgE in 10,0 – 25,0 % der Fälle mit klinischen Reaktionen assoziiert sein könnten (SICHERER & SAMPSON, 2010). Denn auch beim Menschen sind bei einer nicht-IgE-medierten Nahrungsmittelallergie i. d. R. keine nahrungsmittelspezifische IgE messbar (EIGENMANN et al., 2008). Dennoch gehört in der Aufarbeitung der Nahrungsmittelallergie beim Menschen die Messung der nahrungsmittelspezifischen IgE zur Routinediagnostik (ANDERSON & LESSOF, 1983; BERNI CANANI et al., 2008). Nach einer Anamnese und klinischen Untersuchung sollte immer die Messung der nahrungsmittelspezifischen IgE sowie ein SPT folgen (EIGENMANN et al., 2008). Während einige Autoren sagen, dass der DBPCFC mit einer Vorhersage von fast 100,0 % negativ ausfällt, wenn die Messung der nahrungsmittelspezifischen IgE negativ ausfällt (SAMPSON & ALBERGO, 1984; ATKINS et al., 1985), wird dies von anderen Autoren bestritten (ASERO et al., 2007).

In der vorliegenden Studie beträgt der PPV der Messung futterspezifischer IgE nur 15,4 %. In humanmedizinischen Studien ergaben sich andere Ergebnisse. Für einige Allergene (z. B. Ei, Milch, Erdnuss, Fisch) existieren Grenzwerte für nahrungsmittelspezifische IgE, bei deren Überschreitung ein Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von über 95,0 % gegen das entsprechende Allergen eine Nahrungsmittelallergie besitzt (BOYANO MARTINEZ et al., 2001; GARCIA-ARA et al., 2001). Ein solcher PPV wäre nach den Resultaten der vorliegenden Studie nur möglich gewesen, wenn man als Grenzwert die Reaktionsklasse 5 ausgewählt hätte. In diesem Fall hätte es jedoch nur ein richtig-positives und 128

richtig-negative Reaktionen gegeben. Die Zahl der falsch-negativen wäre mit 29 immer noch relativ hoch gewesen. Auch die Feststellung, dass in der Humanmedizin höhere Konzentrationen an nahrungsmittelspezifischen IgE mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer klinischen Reaktionen korrelieren (SAMPSON, 2001), konnte in dieser veterinärmedizinischen Studie nur teilweise nachvollzogen werden. Legt man als Grenzwert für die Statistikberechnung die Reaktionsklasse 2 zugrunde, so nimmt der PPV zuerst einmal ab, während er mit den höheren Reaktionsklassen wieder zunimmt.

Von den elf falsch-positiven Resultaten verteilten sich vier auf die Versuchs- und sieben auf die Kontrollgruppe. So wurden 63,6 % der falsch-positiven Ergebnisse bei Hunden gemessen, die klinisch keine Zeichen für eine AD zeigten. Betrachtet man die totalen Werte der gemessenen futterspezifischen IgE und summiert diese (unter Missachtung der Reaktionsklasse), so ist die durchschnittliche Höhe der futterspezifischen IgE eines Hundes in der Kontrollgruppe (38,3 AU/l) höher als die eines Hundes in der Versuchsgruppe (27,21 AU/l). Während Mueller in seiner Studie keinen deutlichen Unterschied zw. den gemessenen futterspezifischen IgE der Kontroll- und der Versuchshunde feststellen konnte (MUELLER et al., 1998), erhielten Foster (FOSTER et al., 2003) und Halliwell (HALLIWELL et al., 2005) andere Resultate. Foster maß in seiner Studie die Konzentration der futterspezifischen IgE (u. a. gegen Rind, Huhn, Schwein, Lamm, Fisch, Pute, Mais, Weizen und Kartoffel) bei gesunden Hunden, atopischen Hunden und zusätzlich bei Hunden mit einer gastrointestinalen Krankheit. Die atopischen Hunde hatten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant höhere Konzentrationen an futterspezifischen IgE (FOSTER et al., 2003). Halliwell erhielt 2005 ähnliche Ergebnisse. Auch er bestimmte mit Hilfe eines ELISA die futterspezifischen IgE und IgG (u. a. gegen Rind, Huhn, Schwein, Lamm, Fisch, Pute, Mais, Weizen, Kartoffel) in drei verschiedenen Hundegruppen. Eine Gruppe setzte sich aus gesunden Hunden, eine weitere aus Hunden mit einer diagnostizierten Futterunverträglichkeit und eine dritten Gruppe aus atopischen Hunden zusammen. Bei den atopischen Hunden war eine mögliche Futterunverträglichkeit als Ursache für die klinische Symptomatik mit Hilfe einer Eliminationsdiät ausgeschlossen worden. Positive IgE-Konzentrationen wurden am häufigsten in der Gruppe der Hunde mit diagnostizierter Futterunverträglichkeit beobachtet. Ihre IgE-Konzentrationen waren bei zwölf von

19 Allergenen signifikant höher als bei den gesunden Hunden und bei neun von 19 Allergenen signifikant höher als bei den atopischen Hunden (HALLIWELL et al., 2005). Die Relevanz der erhöhten IgE-Konzentrationen wurde in dieser Studie nicht mit Hilfe einer Provokation untersucht, so dass eine Beurteilung der Werte hinsichtlich ihrer Aussagekraft schwierig ist. Es könnte nach Einschätzung von Halliwell durchaus sein, dass die erhöhten futterspezifischen IgE- (und auch IgG-) Konzentrationen nicht die Ursache für die Krankheit, sondern lediglich ihre Reflexion darstellen (HALLIWELL et al., 2005).

Die in der vorliegenden Studie gemessenen futterspezifischen IgE bei den Kontrollhunden sind falsch-positiv. Der Verzehr des entsprechenden AG führte bei keinem dieser Hunde zu einer klinischen Reaktion. Trotzdem könnte es durch regelmäßige Zufuhr des AG zu einer Sensibilisierung gekommen sein, die sich jedoch klinisch nicht manifestiert. Sensibilisierung ist definiert als Antwort des Immunsystems auf ein Allergen mit einer IgE-Produktion. Die Anwesenheit von futter- oder nahrungsmittelspezifischen IgE sind jedoch nicht beweisend für eine klinisch-manifeste Futterunverträglichkeit oder Nahrungsmittelallergie (ASERO et al., 2007). Es handelt sich bei der Futterunverträglichkeit oder Nahrungsmittelallergie um eine Krankheit mit progressivem Verlauf. Die Sensibilisierung repräsentiert dabei ein frühes Stadium. Spezifische IgE können manchmal vor der klinischen Manifestation gemessen werden. In späten Stadien hingegen können nahrungsmittelspezifische IgE gegen Allergene gemessen werden, die nur minimal an der klinischen Symptomatik beteiligt sind (ASERO et al., 2007).

Nach den Resultaten der vorliegenden Studie wäre die Messung der futterspezifischen IgE aufgrund der hohen Spezifität von 91,4 % durchaus hilfreich bei der Auswahl der Bestandteile einer Eliminationsdiät oder einer Provokation. Die Eliminationsdiät bleibt dennoch Goldstandard bei der Aufarbeitung der Futterunverträglichkeit beim Hund (VERLINDEN et al., 2006).

2.5. Futterspezifische Immunglobuline G

Im Gegensatz zu der Messung der futterspezifischen IgE konnten bei jedem Hund (Versuchs- und Kontrollgruppe) und bei jedem Allergen futterspezifische IgG gemessen werden. Bei Festlegung des Grenzwertes in Form der Reaktionsklasse 2 waren 23 Ergebnisse positiv. Zweiundzwanzig davon wurden bei Rind und Lamm

gemessen (22/23, 95,7 %). Fünfzehn Ergebnisse waren falsch-positiv. Davon verteilten sich elf (11/15, 73,3 %) auf die Versuchsgruppe und vier auf die Kontrollgruppe. Bei den atopischen Hunden konnten nur acht richtig-positive Messwerte ermittelt werden. Alle 22 falsch-negativen Ergebnisse betrafen die Versuchsgruppe und hauptsächlich Huhn (6/22) und Fisch (4/22). Halliwell untersuchte 2005 in seiner Studie u. a. die IgG-Konzentrationen gegen 18 Allergene in drei unterschiedlichen Hundepopulationen (HALLIWELL et al., 2005). Eine Gruppe zählte gesunde Hunde, die zweite Gruppe atopische Hunde (Futterunverträglichkeit nach Eliminationsdiät ausgeschlossen) und die dritte Gruppe bestand aus Hunden mit einer diagnostizierten Futterunverträglichkeit. Auch er konnte (im Gegensatz zur Messung der futterspezifischen IgE) bei fast allen Seren AK gegen fast alle AG messen (HALLIWELL et al., 2005).

Lässt man die Reaktionsklassen außer Acht und summiert die gemessenen Werte, so ergeben sich bezogen auf die durchschnittliche futterspezifische IgG-Höhe pro Hund keine deutlichen Unterschiede zw. Versuchs- und Kontrollgruppe. Ein Hund der Versuchsgruppe hatte durchschnittlich eine Konzentration von 109,4 AU/l, während ein Hund der Kontrollgruppe 100,7 AU/l futterspezifische IgG aufwies. Auch Foster stellte in seiner Studie fest, dass in Bezug auf Ei und Hefe keine Unterschiede in der IgG-Höhe zw. gesunden, atopischen und Hunden mit einer Gastrointestinalkrankheit bestand (FOSTER et al., 2003). Die atopischen Hunde hatten nur gegen Weizen signifikant höhere IgG-Titer als die anderen beiden Hundegruppen (FOSTER et al., 2003). Die Hunde mit einer gastrointestinalen Krankheit hatten signifikant höhere IgG-Konzentrationen als die anderen beiden Gruppen gegen Rind, Schwein, Lamm, Soja, Mais, Reis und Fisch. Außerdem verfügten sie auch über höhere (nicht signifikant) IgG-Messwerte gegen Milch, Hefe und Kartoffeln. Betrachtet man die durchschnittlichen IgG-Werte, so waren diese jedoch bei den gesunden Hunden höher als bei den atopischen Hunden und den Hunden mit gastrointestinalen Krankheiten, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war (FOSTER et al., 2003). Halliwell hingegen stellte in seiner Forschungsarbeit fest, dass (im Gegensatz zur Messung der futterspezifischen IgE) unabhängig vom Allergen, die Messwerte der spezifischen IgG weder bei den gesunden noch den atopischen Hunden signifikant höher war als bei den Hunden mit diagnostizierter Futterunverträglichkeit. Durch diese deutlichen Unterschiede in der Höhe der

futterspezifischen IgG, kam Halliwell zu dem Schluss, dass die Messung der futterspezifischen IgG eher als Prädiktor für die Futterunverträglichkeit des Hundes geeignet ist als die Messung der futterspezifischen IgE (HALLIWELL et al., 2005). Den Ergebnissen der vorliegenden Studie sowie der Studie von Halliwell zufolge könnte auch die Bestimmung der futterspezifischen IgG eine Hilfe sein bei der Zusammenstellung der Eliminationsdiät und der Auswahl der Futtermittel für die Provokation. Allerdings liegt nach Auswertung der Resultate der vorliegenden Studie der Spezifitätswert von 88,3 % deutlich unter dem Wert der Messung der futterspezifischen IgE (Spezifität 91,4 %). Die Tatsache, dass bei jedem Hund der Studienpopulation gegen jedes Allergen spezifische IgG gemessen werden konnten, führt zu der Vermutung, dass diese AK lediglich die Exposition mit dem entsprechenden Allergen im Rahmen der Nahrungsaufnahme reflektieren. Eine solche Erklärung ist auch nach Foster möglich (FOSTER et al., 2003). Somit kann die Messung der futterspezifischen IgG eine Eliminationsdiät nicht ersetzen.

Ähnliches gilt für die Aufarbeitung der Nahrungsmittelallergie beim Menschen. Das Vorkommen von nahrungsmittelspezifischen IgG im Serum ist physiologisch (BAHNA, 2003; BEYER & TEUBER, 2005) und spiegelt lediglich die Exposition mit dem jeweiligen Allergen wider. Nur in seltenen Fällen ist ein hoher IgG-Titer die immunologische Basis einer nicht IgE-medierten Reaktion (BAHNA, 2003). Dies trifft z. B. für das Heiner-Syndrom oder gastrointestinale Blutungen zu (BAHNA, 2003; SICHERER & SAMPSON, 2010).

Auch eine Kombination aus Messung der futterspezifischen IgE und IgG liefert keine zufriedenstellenden Vorhersagewerte. Lediglich im Falle, dass sowohl die IgE- als auch die IgG-Konzentration positiv ausfallen, ergibt eine Spezifität von 95,7 %. Doch auch dieses Resultat ist nicht ausreichend, um eine Eliminationsdiät zu ersetzen.

3. Einsatz des Patch Tests zur Diagnosefindung der Futterunverträglichkeit beim Hund

Die nachstehenden Unterpunkte beschäftigen sich mit der zentralen Fragestellung der vorliegenden Studie, ob der PT geeignet ist, die Futterunverträglichkeit des Hundes zu diagnostizieren.

3.1. Patch Test als alleiniges Diagnostikum

Die Fragestellung, ob der PT geeignet ist, als alleiniges Diagnostikum die Futterunverträglichkeit des Hundes zu diagnostizieren, wird in den folgenden zwei Unterpunkten behandelt.

3.1.1. Allgemein

Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist nur mit entsprechenden Studien aus der Humanmedizin möglich, da in der Tiermedizin bisher keine ähnliche Forschungsarbeit veröffentlicht wurde.

Aufgrund der mehr richtig-positiven (29) als falsch-positiven Reaktionen (17), der vielen richtig-negativen Reaktionen (136) und v. a. der wenigen falsch-negativen Reaktionen (1), ergibt sich für den PT allgemein eine Sensitivität von 96,7 %, eine Spezifität von 88,9 % sowie ein NPV von 99,3 % und ein PPV von 63,0 %. Bei 18 der 22 Hunde der Versuchsgruppe, die mindestens eine positive Reaktion im PT zeigten, wurde eine Futterunverträglichkeit als beteiligter Auslöser der Symptome diagnostiziert. Diese statistischen Werte unterscheiden sich teilweise deutlich von den in humanmedizinischen Studien ermittelten Werten, die allerdings ebenfalls stark voneinander abweichen (ROEHR et al., 2001; DARSOW et al., 2004; RANCE, 2004; MEHL et al., 2006; CANANI et al., 2007). Vergleicht man die Tendenz der statistischen Werte der Humanmedizin mit denen der vorliegenden Studie, so scheinen sich die statistischen Größen gegensätzlich zu verhalten. Sowohl Sensitivität als auch NPV sind beim PT als Diagnostikum der Nahrungsmittelallergie beim Menschen deutlich niedriger angesiedelt als die entsprechenden Werte, die in der vorliegenden Studie ermittelt wurden. Hingegen scheinen Spezifität und PPV in den humanmedizinischen Studien deutlich höher zu liegen als die Werte in dieser Studie.

In einer Studie von Darsow aus dem Jahre 2004 wurde bei 314 Patienten mit einem diagnostiziertem atopischen Ekzem aufgrund einer Nahrungsmittelallergie ein PT mit Hühnereiweiß, Sellerie und Weizenmehl durchgeführt sowie die spezifischen IgE gemessen. Die Beurteilung der Aussagekraft der PT-Reaktionen erfolgte durch den Vergleich mit der Krankengeschichte des Patienten. Daraus ergab sich für den PT bei allen drei Nahrungsmittelallergenen eine Spezifität von 91,0 %, jedoch nur eine Sensitivität zw. 30,0 und 32,0 % (DARSOW et al., 2004).

Ähnliche Werte ermittelte Roehr 2001. Die Reaktionen im PT, durchgeführt mit

Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja, wurden verglichen mit dem Ergebnis eines DBPCFC. Daraus ergab sich für den PT mit Soja eine Spezifität von 86,0 %, für Hühnerei 93,0 %, für Weizen 94,0 % und für Kuhmilch 96,0 %. Die Sensitivität lag zw. 47,0 (Kuhmilch) und 89,0 % (Weizen). Der PPV war bis auf Ausnahme von Soja (50,0 %) mit bis zu 95,0 % bei der Kuhmilch hoch angesiedelt. Der NPV war mit 95,0 % bei Soja und 89,0 % bei Weizen bedeutend, hingegen niedrig und deshalb unbedeutend bei den übrigen Nahrungsmittelallergenen (Kuhmilch 51,0 %, Hühnerei 52,0 %) (ROEHR et al., 2001).

Auch Mehl evaluierte den PT für Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja bei Patienten mit AD aufgrund einer vermuteten Nahrungsmittelallergie. Die Aussagekraft der positiven und negativen Resultate des PT wurde in dieser Studie mit den Ergebnissen von kontrollierten oralen Provokationstests verglichen. Demnach belief sich die Spezifität für Soja auf 86,0 %, für Hühnerei auf 87,0 %, für Weizen auf 89,0 % und für Kuhmilch sogar auf 95,0 %, ähnlich den Werten der Studie von Roehr. Die Sensitivität war jedoch deutlich geringer als bei Roehr: 23,0 % für Soja, 41,0 % für Hühnerei, 27,0 % für Weizen und nur 31,0 % für Kuhmilch. Für Kuhmilch und Hühnerei betrug der PPV 86,0 %, für Weizen 58,0 % und für Soja lediglich 30,0 %. Der NPV übertraf den PPV im Falle von Weizen (69,0 %) und Soja (82,0 %), jedoch nicht bei Kuhmilch (60,0 %) und Hühnerei (43,0 %) (MEHL et al., 2006).

Während die drei genannten Studien sich mit dem PT bei der Nahrungsmittelallergie in Zusammenhang mit AD beschäftigten, untersuchte Canani 2007 den Einsatz des PT bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen aufgrund einer Nahrungsmittelallergie. Auch in dieser Studie wurden die Reaktionen im PT (durchgeführt mit Kuhmilch und Hühnerei) mit dem Ausgang oraler Provokationstests verglichen. Für Kuhmilch ergab sich daraus eine Sensitivität von nur 64,5 %, für Hühnerei von 84,2 %. Die Spezifität hingegen war bei Kuhmilch 95,8 % und bei Hühnerei sogar 100,0 %. Der NPV war mit 67,6 % für Kuhmilch und 75,0 % für Hühnerei niedrig, während der PPV für Kuhmilch 95,2 % und für Hühnerei 100,0 % betrug (CANANI et al., 2007).

Die Höhe der statistischen Werte für den PT bei Verwendung von Nahrungsmittelallergenen differiert zw. den genannten Studien und der Forschungsarbeit von Rance. Bei einer Verschlusszeit von 48 h betrug die

Sensitivität für Kuhmilch 89,0 %, für Hühnerei 97,0 %, für Weizen 83,0 % und für Erdnuss 71,0 %. Die Spezifität lag bei 96,0 % für Kuhmilch, 71,0 % für Hühnerei, 94,0 % für Weizen und 82,0 % für Erdnuss. Der PPV und NPV waren für Kuhmilch mit 94,0 % und 92,0 % relativ hoch, beliefen sich im Falle von Erdnuss nur auf 66,0 % und 85,0 % und betrogen für Hühnerei 95,0 % und 83,0 %, für Weizen beliefen sie sich auf 71,0 % und 97,0 % (RANCE, 2004).

Es gibt mögliche Erklärungen für die Diskrepanz zw. der Höhe der statistischen Größen, die in den genannten Studien für den PT als Diagnostikum der Nahrungsmittelallergie beim Menschen ermittelt wurden. Die kontroversen Ergebnisse in der Humanmedizin lassen sich hauptsächlich dadurch erklären, dass bis heute kein standardisiertes Protokoll für die Durchführung des PT mit Nahrungsmittelallergenen existiert. Zwar wird der PT mittlerweile weit verbreitet zum Zwecke der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie beim Menschen angewandt, doch sind trotzdem noch einige Punkte ungeklärt (COCCO & SOLE, 2009). Nicht eindeutig festgelegt ist wie hoch z. B. die optimale Allergenkonzentration sein sollte, welches Vehikel, welche Kammergröße und welche Materialien zum Abdecken des PT verwendet werden sollten (BERNI CANANI et al., 2008; COCCO & SOLE, 2009).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der PT mit Futtermittelallergenen beim Hund nicht geeignet ist, um die Eliminationsdiät mit anschließender Provokation zu ersetzen. Eine Zusammenstellung der Eliminationsdiät sowie eine gezielte Auswahl an Proteinquellen für die sequentielle Provokation könnte nach Durchführung eines PT jedoch erleichtert werden.

Da in der Veterinärmedizin keine vergleichbaren Studien existieren, sollte die vorliegende Studie als Pilotstudie betrachtet werden. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um den Zusammenhang und die Eignung des PT bei der Diagnosefindung der Futterunverträglichkeit des Hundes genauer zu untersuchen.

3.1.2. Einzelallergene

Die Aussagekraft des PT für die einzelnen Futtermittelallergene sicher zu beurteilen ist aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl der Studie sowie den teilweise wenigen Provokationen pro Einzelallergen schwierig.

Teilweise liegen die obere und untere Grenze der Konfidenzintervalle für die

ermittelten statistischen Größen sehr weit auseinander. So ist beispielsweise die ermittelte Sensitivität für Schwein von 100,0 % bei einem Konfidenzintervall von 43,85 – 100,00 nicht aussagekräftig. Ähnlich verhält es sich bei Lamm, Fisch und Pute. Der größte Abstand der Grenzen des Konfidenzintervalls zeigt sich bei der Kartoffel mit einer Sensitivität von 100,0 %, aber einem Konfidenzintervall von 20,65 – 100,00 (siehe Abschnitt IV Ergebnisse, Punkt 3.1.3 Einzelallergene).

Tendenzen bezüglich der diagnostischen Kapazität des PT lassen sich jedoch für den NPV von Rind, Huhn und Pute erkennen. Bei allen drei Allergenen beträgt der NPV 100,0 % bei einem Konfidenzintervall zw. 81,57 und 100,00. Gerade bei diesen drei Allergenen scheint der PT relativ zuverlässig auszuschließen, dass ein Hund nicht doch allergisch auf eine der Fleischsorten reagieren könnte.

Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die gewonnenen Erkenntnisse zu festigen oder zu widerlegen.

3.2. Patch Test in Kombination mit Messung der futterspezifischen Immunglobuline E

Kombiniert man nach Abgleich mit dem Resultat der Provokation die Messung der futterspezifischen IgE mit dem PT und fallen beide Einzeltests positiv aus, so ergibt sich eine Spezifität von 99,3 %. Diese liegt somit höher als bei der alleinigen Verwendung des PT (89,0 %). Doch resultiert aus dieser Konstellation keine Verbesserung des NPV (PT: 99,3 %; PT UND futterspezifische IgE: 83,2 %). Falls nicht beide, sondern nur einer der Tests positiv ausfällt, erhöht sich keiner der vier statistischen Größen. Der PT als alleiniger Test verfügt nach Ergebnissen dieser Studie über den höchsten NPV (PT: 99,3 %; PT UND futterspezifische IgE: 83,2 %; PT ODER futterspezifische IgE: 99,1 %). Die Sensitivität des PT von 96,7 % steigt durch eine Kombination mit einer zusätzlichen Bestimmung der futterspezifischen IgE nicht an (PT UND futterspezifische IgE: 6,7 %; PT ODER futterspezifische IgE: 96,7 %). Eine Eliminationsdiät mit anschließender Provokation kann demnach auch nicht durch eine Kombination aus PT und Messung der futterspezifischen IgE ersetzt werden.

Die in der Studie ermittelten statistischen Werte für die einzelnen Allergene zu diskutieren, ist aufgrund der niedrigen Teilnehmerzahl und den teilweise geringen Zahlen an Provokationen pro Einzelallergen schwierig. Daher wird davon abgesehen.

Es existieren keine vergleichbaren Studien in der Veterinärmedizin. In der Humanmedizin wurde der mögliche Vorteil einer Kombination aus Messung der spezifischen IgE und dem PT bereits thematisiert.

Roehr untersuchte 2001 die Kombination von PT und Messung der spezifischen IgE bei Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja. Wie in der vorliegenden Studie, legte auch er einen Grenzwert für die Beurteilung der spezifischen IgE fest. Eine Kombination von positivem PT und spezifischen IgE $\geq 0,35$ kU/l ergab unterschiedliche Resultate abhängig vom Allergen. So erhöhte sich in Bezug auf die Kuhmilch der PPV (und die Spezifität) von 95,0 % (96,0 %) bei alleiniger Verwendung des PT auf 100,0 % (100,0 %) in Verbindung mit der Messung der spezifischen IgE. Ähnlich verhielt es sich bezüglich des NPV und der Sensitivität bei Soja. Auch hier wurden bei Kombination der beiden Einzeltests Werte von 100,0 % erreicht. Eine Verbesserung für Hühnerei ergab sich durch diese Kombination nicht. Der PPV bei Weizen sank sogar von 94,0 % auf 92,0 % (ROEHR et al., 2001). Auch Mehl wertete Messungen von spezifischen IgE $\geq 0,35$ kU/l als positiv. Eine Kombination von PT und Bestimmung der spezifischen IgE-Konzentrationen ergab für die gleichen Allergene, die Roehr verwendete, eine Verbesserung der statistischen Größen. Werte von 100,0 % wurden jedoch nicht erreicht (MEHL et al., 2006). Diese Studien zeigen, dass es vom jeweiligen Allergen abhängig ist inwieweit eine Kombination aus PT und Messung der spezifischen IgE von Vorteil ist. Nach der Studie von Roehr könnte die Konstellation aus positivem PT und positivem IgE-Test im Falle der Kuhmilch eine orale Provokation sogar ersetzen (ROEHR et al., 2001).

3.3. Patch Test in Kombination mit Messung der futterspezifischen Immunglobuline G

Auch mit einer Kombination aus PT und Messung der futterspezifischen IgG erreicht man bei keiner der statistischen Größen einen Wert von 100,0 %. Diese Konstellation stellt ebenfalls keinen Ersatz für die Durchführung einer Eliminationsdiät mit anschließender Provokation dar.

Nach den Ergebnissen dieser Studie erhöhen sich lediglich Spezifität und der PPV im Falle, dass entweder der PT ODER die Messung der futterspezifischen IgG positiv ausfällt.

Leider gibt es weder in der humanmedizinischen noch veterinärmedizinischen

Literatur veröffentlichte Studien, die sich mit der Kombination von PT und Bestimmung der spezifischen IgG beschäftigen. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Forschungsarbeiten ist daher nicht möglich.

3.4. Patch Test in Kombination mit Messung der futterspezifischen Immunglobuline E und G

Fallen der PT und beide Messungen der futterspezifischen AK (IgE und IgG) positiv aus, so erhöht sich lediglich die Spezifität von 89,0 % (PT alleine) auf 99,3 %. Der PPV erhöht sich um 3,7 % (von 63,0 % auf 66,7 %). Jedoch nimmt die Sensitivität in dieser Konstellation drastisch von 96,7 % auf 6,7 % ab. Der NPV des PT sinkt von 99,3 % auf 83,2 %. Somit ergibt sich für diese Zusammenstellung kein Vorteil gegenüber dem PT als Einzeltest.

Ähnlich verhält es sich wenn der PT und nur eine der beiden Messungen positiv ausfällt. In diesem Falle erhöht sich die Spezifität zwar von 89,0 % (PT alleine) auf 97,9 % und der PPV von 63,0 % auf 72,7 %, doch Sensitivität (von 96,7 % auf 26,7 %) und NPV (von 99,3 % auf 86,2 %) nehmen ab.

Wenn von allen drei Einzeltests (PT, Messung futterspezifische IgE und IgG) nur einer positiv ausfällt, kommt es bei keiner der vier statistischen Größen zu einer Verbesserung, sondern zu einer Verschlechterung.

Eine Kombination des PT mit Messung der futterspezifischen IgE und IgG bringt keinen deutlichen Nutzen.

4. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte festgestellt werden, dass Futtermittelallergene in der Lage sind, bei Hunden mit AD Läsionen hervorzurufen.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass nach den Ergebnissen dieser Studie der PT als alleiniges Diagnostikum nicht ausreicht, um eine Futterunverträglichkeit beim Hund zu verifizieren. Der PT könnte dennoch eine wichtige Ergänzung bei der diagnostischen Aufarbeitung der Futterunverträglichkeit beim Hund sein. Aufgrund der sehr wenigen falsch-negativen Reaktionen (1) ist er ein sinnvolles Hilfsmittel bei der Zusammenstellung der Eliminationsdiät sowie bei der Auswahl der Proteinquellen für eine sequentielle Provokation. Diese sonst so zeitaufwändige Prozedur könnte somit verkürzt und vereinfacht werden. Gerade

bei großen Rassen, bei denen die Auswahl der Komponenten der Eliminationsdiät auch finanzielle Bedeutung hat, wäre es in Zukunft sinnvoll, vor Beginn der Diät einen PT durchzuführen, um eventuell auf günstigere Proteinquellen zurückgreifen zu können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Patch Test und Allergen-spezifische Serumantikörper als Diagnostika bei der Futterunverträglichkeit des Hundes

Die Futterunverträglichkeit äußert sich beim Hund v. a. in Form von Juckreiz. Die Diagnose wird mit Hilfe einer Eliminationsdiät, bestehend aus einer neuen Protein- und Kohlenhydratquelle, gestellt. Bessern sich während dieser Zeit die Symptome, wird das vorherige Futter wiedereingeführt. Kommt es bei dieser Provokation zu einer Verschlechterung und bei erneuter Gabe der Eliminationsdiät wieder zu einer Besserung, gilt die Diagnose als gesichert. Serologische *In vitro* Tests (Bestimmung futterspezifischer IgE) und *In vivo* Tests (Intradermaltest) erwiesen sich bisher als unzuverlässig.

In der Humanmedizin existieren vielversprechende Studien, die sich mit dem Einsatz des PT als Diagnostikum bei der Aufarbeitung der Nahrungsmittelallergie beschäftigen. Abhängig vom Nahrungsmittelallergen kann eine Kombination aus PT und Messung der nahrungsmittelspezifischen IgE einen oralen Provokationstest ersetzen.

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob der PT geeignet ist, als alleiniger Test oder in Kombination mit der Messung futterspezifischer IgE und/oder IgG, die Futterunverträglichkeit des Hundes zu diagnostizieren.

Zu diesem Zwecke wurden 36 Hunde in die Studie eingeschlossen. Als Versuchsgruppe dienten 25 Hunde, die eine klinische Symptomatik kompatibel mit einer Futtermittel- oder Umweltallergie zeigten. Elf gesunde Hunde, die keine dermatologischen oder gastrointestinalen Auffälligkeiten zeigten, repräsentierten eine Kontrollgruppe. Der PT wurde bei allen Hunden durchgeführt. Bestimmte Medikamente wurden im Vorhinein abgesetzt. Als Allergene wurden fünf Fleischsorten und Fisch jeweils roh und gekocht verwendet. Gekochte Kartoffel sowie Mais- und Weizenmehl dienten als Kohlenhydratquelle. Gekochtes Fleisch, gekochter Fisch, gekochte Kartoffel und beide Mehlsorten wurden mit Vaseline vermischt. Diese diente zusätzlich als Negativkontrolle. Aluminiumkammern, fixiert auf einem Tape (Finn chambers on Scanpor®), wurden mit den Allergenen befüllt und 48 h nach Rasur auf der seitlichen Brustwand platziert. Nach 48 h wurde der Test entfernt. Eine visuelle Auswertung der Haut erfolgte mit Hilfe

einer Skala nach 24, 48 und 72 h. Bandagen und ein Hundebody sollten vor einem Verrutschen des Tests und einer möglichen Selbstmutilation schützen. Bei den Hunden der Versuchsgruppe und sieben Kontrollhunden wurde Serum gewonnen, in dem mit Hilfe eines ELISA futterspezifische IgE und IgG gegen die im PT verwendeten Allergene bestimmt wurden. Die Hunde der Versuchsgruppe wurden einer Eliminationsdiät unterzogen. Die Besitzer stufen den Juckreiz ihres Hundes vor und nach der Eliminationsdiät auf einer visuellen Skala von 0 – 10 ein. Im Falle einer Besserung wurde eine Provokation durchgeführt. Ein einzelnes Allergen wurde für max. zwei Wochen zusätzlich zur Eliminationsdiät gefüttert. Bei Verschlechterung der Symptome und abermaliger Verbesserung nach Entfernung des Allergens wurde die Diagnose der Futterunverträglichkeit gestellt. Der Verlauf der Eliminationsdiät und der Provokation diente als Basis für die Beurteilung der Ergebnisse des PT und der Messung der futterspezifischen IgE und IgG.

Bis auf einen Hund zeigten alle atopischen Hunde der Versuchsgruppe mind. eine positive Reaktion im PT. Nur zwei Kontrollhunde reagierten positiv. Bei den Läsionen handelte es sich ausschließlich um Erytheme. Berücksichtigt man weder die Zubereitung des Allergens (roh oder gekocht) noch den Ablesezeitpunkt, wurden 68 positive und 224 negative Reaktionen registriert. Von den positiven Reaktionen waren 55,9 % bereits nach 24 h sichtbar. Unterscheidet man die unterschiedlichen Zubereitungen der Allergene, traten die meisten Reaktionen erst nach 48 h auf. Die meisten Reaktionen waren demnach bei Rind und die wenigsten bei Fisch zu beobachten. Mit Hilfe der Provokation (Versuchsgruppe) oder Futteranalyse (Kontrollgruppe) konnten von den 68 positiven Reaktionen 46 (46/68, 67,6 %) auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Es erwiesen sich 29 (29/46, 63,0 %) als richtig- und 17 (17/46, 37,0 %) als falsch-positiv. Von den 224 negativen Reaktionen, erwiesen sich 136 als richtig- und nur eine als falsch-negativ. Daraus ergab sich für den PT eine Sensitivität von 96,7 %, eine Spezifität von 89,0 %, ein PPV von 63,0 % und ein NPV von 99,3 %.

Dieser hohe NPV konnte durch eine Kombination mit der Messung futterspezifischer IgE und IgG nicht erhöht werden. Somit scheint der PT als Einzeltest zwar nicht geeignet, die Eliminationsdiät zu ersetzen, doch könnte er hilfreich sein bei der Zusammenstellung ihrer Komponenten und der Auswahl der Futtermittel für die sequentielle Provokation. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen.

VII. SUMMARY

Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions

The most common clinical sign in connection with adverse food reactions (AFR) is pruritus. The only way to diagnose AFR is an elimination diet of 6-8 weeks with a protein and a carbohydrate source not previously fed. If there is a clear improvement, the dog is subsequently challenged with its previous food. In case of an AFR a relapse occurs no later than 14 days into the rechallenge and improvement is seen again after reintroduction of the elimination diet. In the past, attempts have been made to develop serological tests for food-specific IgE, but none of the assays tested so far accurately predicted adverse food reactions.

In human medicine, many studies exist concerning the usefulness of the patch test (PT) in the diagnostic workup of human food allergy. Depending on the type of allergen, a combination of PT and measurement of the food-antigen specific IgE can make an oral food challenge superfluous.

The aim of this study was to evaluate, if the PT is suited as a single test or in combination with the determination of food-antigen specific IgE and/or IgG to replace the elimination diet and the rechallenge.

For this purpose, 36 dogs were included in this study. The experimental group consisted of 25 dogs showing symptoms compatible with AFR or allergy against environmental allergens. Eleven healthy dogs without dermatological or gastrointestinal signs represented the control group. The PT was performed in all dogs. Certain medications were discontinued before the test. Five different sorts of meat and one type of fish were used raw and cooked. Boiled potato and wheat and corn flour were used as a carbohydrate source. Cooked meat, fish and potato as well as the two types of flour were mixed with petrolatum. Petrolatum was also used as a negative control. A small amount of each allergen was placed in 12-mm diameter aluminium chambers adhered to a hypoallergenic tape (Finn Chambers on Scanpor®, Smart Practice®, Arizona, USA), which were fixed 48 hours after clipping on the lateral thorax of each dog. The test was removed 48 hours later. With the aid of a scale, the patch test sites were evaluated visually at 24, 48 and 72 hours post-application. To keep the chambers in place, the trunk was wrapped

with an elastic bandage and each dog additionally had to wear a body suit to minimize the chance of movement of the chambers. From each dog of the experimental group and seven dogs of the control group a blood sample was obtained and serum food-antigen specific IgE and IgG against the allergens used in PT were measured using an ELISA. Afterwards the dogs of the experimental group underwent an elimination diet. The owners of these dogs classified the pruritus of their dog on a visual scale ranging from 0 to 10. If the dog improved, a rechallenge was carried out for at most two weeks. In case of recurrence and further improvement after displacement of the allergen, AFR was diagnosed. The course of elimination diet and outcome of the sequential rechallenge served as the basis for the statistical evaluation of PT and measurement of the food-antigen specific IgE and IgG.

Except for one dog, atopic dogs showed at least one positive reaction in the PT. Only two healthy dogs of the control group reacted positive. All lesions observed were erythema. Overall, 68 positive and 224 negative reactions were evaluated. 55.9 % of the positive reactions were noticed after 24 hours. Most of the positive reactions were seen after 48 hours. The most frequent positive patch test reactions were against beef and the fewest against fish. By comparing the patch test reactions with the outcome of the rechallenge (experimental group) or analysis of the food (control group), 46 of the 68 positive reactions could be evaluated. Twenty-nine of the positive reactions were true positive (29/46, 63%) and 17 false positive (17/46, 37%). Of the 224 negative reactions, 137 could be checked and 136 were true negative (136/137, 99.3%) and only one was false negative (1/137, 0.7%). Based on these results, sensitivity of the PT was 96.7 %, specificity 89.0 %, positive predictive value 63.0 % and negative predictive value 99.3 %.

This high negative predictive value could not be increased by combining the results with the measurement of food-antigen specific IgE and/or IgG. According to the results of this study, the PT can not replace the elimination diet and rechallenge, but seems to be helpful for the composition of the elimination diet as well as for the choice of the allergens for the sequential rechallenge. More studies are necessary to confirm the result of this study.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ackermann L. Food hypersensitivity: A rare, but manageable disorder. *Vet Med* 1988; 83: 1142-8.

Anderson JB, Lessof MH. Diagnosis and treatment of food allergies. *Proc Nutr Soc* 1983; 42: 257-62.

Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58: 435-8.

Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Mustakov T, Oude Elberink JN, Pumphrey RS, Stahl Skov P, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Hiller R, Hourihane JO, Kowalski M, Papadopoulos NG, Wal JM, Mills EN, Vieths S. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 135-47.

Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. II. A detailed analysis of reaction patterns during oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 356-63.

August JR. Dietary hypersensitivity in dogs: Cutaneous manifestations, diagnosis and management. *Compend Contin Educ Vet* 1985; 7: 469-77.

Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 378-82.

Bahna SL. Practical considerations in food challenge testing. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 843-50.

Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 77-80.

Baker E. Food allergy. *Vet Clin North Am* 1974; 4: 79-89.

Baker KP, Thomset LR. Allergic dermatoses. In: *Canine and Feline Dermatology*. Baker KP, Thomset LR, eds. London: Blackwell Scientific Publications 1990: 211-4.

Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 584-9.

Beyer K, Jarvinen KM, Bardina L, Mishoe M, Turjanmaa K, Niggemann B, Ahlstedt S, Venemalm L, Sampson HA. IgE-binding peptides coupled to a commercial matrix as a diagnostic instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 704-5.

Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 261-6.

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, Moneret-Vautrin DA, Nekam K, Niggemann B, Osterballe M, Ortolani C, Ring J, Schnopp C, Werfel T. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.

Biourge VC, Fontaine J, Vroom MW. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolyzate-based diet. *J Nutr* 2004; 134: 2062S-4S.

Bjorksten B. The epidemiology of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 225-7.

Blakemore JC. Gastrointestinal allergy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 655-95.

Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561-7.

Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, Taams LS, Knol EF, van Hoffen E, van Ree R, Knulst AC. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 761-9.

Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 304-9.

Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1464-9.

Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-55.

Brown CM, Armstrong PJ, Globus H. Nutritional Management of Food Allergy in Dogs and Cats. *Compend Contin Educ Vet* 1995; 17: 637-58.

Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-35.

Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004; 59: 1272-6.

Buddington RK, Malo C. Postnatal development of nutrient transport in the

intestine of dogs. *Am J Vet Res* 2003; 64: 635-45.

Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1344-50.

Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, Zappala D, Zicari AM. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 583-8.

Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, Terrin G, Troncone R. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007; 62: 738-43.

Carlotti DN, Remy I, Prost C. Food allergy in dogs and cats. A review and report of 43 cases. *Vet Dermatol* 1990; 1: 55-62.

Cave NJ. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1251-68, vi.

Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-73.

Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC, Wang J, Muriel A, de la Hoz B, Sampson HA. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 589-94.

Chapman. Food allergy. A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 1-68.

Chase MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol Med* 1946; 61: 257-9.

Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12; quiz 3.

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 203-7.

Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1648-51.

Cocco R, Sole D. Patch test in the diagnosis of food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 205-7.

Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, Woodfolk JA, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 426-33.

Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, Ojeda I, Munoz FM, Esteban MM. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-61.

Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992; 103: 1075-95.

Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, Borelli S, Jr., Giusti F, Seidenari S, Drzimalla K, Simon D, Disch R, Borelli S, Devillers AC, Oranje AP, De Raeve L, Hachem JP, Dangois C, Blondeel A, Song M, Breuer K, Wulf A, Werfel T, Roul S, Taieb A, Bolhaar S, Bruijnzeel-Koomen C, Bronnimann M, Braathen LR, Didierlaurent A, Andre C, Ring J. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and

food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318-25.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 277-87.

Denis S, Paradis M. L'allergie alimentaire chez le chien et le chat. Etude rétrospective. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 1994; 30: 15-20.

Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, Fox AT, Turcanu V, Amir T, Zadik-Mnuhin G, Cohen A, Livne I, Lack G. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 984-91.

Eigenmann PA, Beyer K, Wesley Burks A, Lack G, Liacouras CA, Hourihane JO, Sampson HA, Sodergren E. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 Suppl 19: 26-39.

Elwood CM, Rutgers HC, Batt RM. Gastroscopic food sensitivity testing in 17 dogs. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 199-203.

Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, Castello JV, Alonso R, de Mateo JA, Cerda-Trias T, San Miguel-Moncin Mdel M, Monzon S, Garcia M, Palacios R, Cistero-Bahima A. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1073-9.

Fadok VA. Diagnosing and Managing the Food-Allergic Dog. *Compend Contin Educ Vet* 1994; 16: 1541-4.

Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy*

Immunol 2006; 17: 351-5.

Foster AP, Knowles TG, Moore AH, Cousins PD, Day MJ, Hall EJ. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 92: 113-24.

Frank LA. Demonstration of Aeroallergen Contact Sensitivity in Dogs. *Veterinary Allergy & Clinical Immunology* 1995; 3: 75-80.

Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6688-92.

Fujimura M, Ohmori K, Masuda K, Tsujimoto H, Sakaguchi M. Oral allergy syndrome induced by tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 1069-70.

Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-90.

Groh M, Moser E. Diagnosis of food allergy in the non-seasonally symptomatic dog using a novel antigen, low molecular weight diet: A prospective study of 29 cases. *Veterinary Allergy & Clinical Immunology* 1998; 6: 5-6.

Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 1-2.

Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 784-9.

Guilford WG. Gastrointestinal immune system. In: Strombeck`s Small Animal Gastroenterology. Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, eds. Philadelphia: WB Saunders Company 1996a: 20-37.

Guilford WG. Adverse reactions to food. In: Strombeck`s Small Animal Gastroenterology. Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, eds. Philadelphia: WB Saunders Company 1996b: 436-50.

Hafner J, Riess CE, Wuthrich B. Protein contact dermatitis from paprika and curry in a cook. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 51-2.

Hall EJ, Batt RM. Abnormal permeability precedes the development of a gluten sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Gut* 1991; 32: 749-53.

Hall EJ. Gastrointestinal aspects of food allergy: A review. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 145-52.

Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 114: 207-8.

Halliwell REW. Comparative aspects of food intolerance. *Vet Med* 1992; 87: 893-9.

Halliwell REW, Gordon CM, Horvath C. IgE and IgG antibodies to food antigens in sera from normal dogs, dogs with atopic dermatitis and dogs with adverse food reactions. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. Oxford: Blackwell Publishing 2005: 28-35.

Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 79-84.

Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr*

Food Res 2004; 48: 441-8.

Harvey RG. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 175-79.

Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 213-7.

Herz U. Immunological basis and management of food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 Suppl 2: S54-7.

Hesta M, Debraekeleer J, Millet S, Wilmaerts L, Janssens GPJ (2002) Evaluation of several home made diets for food allergy in dogs or obesity in cats. Proceedings of the Joint Nutrition Symposium. Antwerp

Hill P. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats- some practical considerations. *In Practice* 1999; 21: 287-94.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 227-31.

Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28-42.

Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, Gudgeon LA, Grimshaw KE, DunnGalvin A, Roberts SR. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1197-202.

Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen into

the blood of healthy adults. Quantification, estimation of size distribution, and relation of uptake to levels of specific antibodies. *Scand J Immunol* 1985; 22: 83-92.

Husby S. Normal immune responses to ingested foods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 Suppl: S13-9.

Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.

Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, Hammerberg B. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol* 2003; 14: 181-7.

Jackson HA, Murphy KM, Tater KC. The pattern of allergen hypersensitivity (dietary or environmental) of dogs with non-seasonal atopic dermatitis cannot be differentiated on the basis of historical or clinical information: a prospective evaluation 2003-04 (Abstract). *Vet Dermatol* 2005; 16: 200.

James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 59-64.

Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 293-7.

Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62: 758-65.

Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 245-50.

Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 608-11.

Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.

Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292-300, e1-97.

Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 173-80.

Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-9.

Kennis RA. Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 175-84, vii-viii.

Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs.

J Am Vet Med Assoc 1992; 200: 677-80.

Kunkle G. Food allergy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 816-8.

Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6.

Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 977-83 e1.

Lipozencic J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 38-44.

Loeffler A, Lloyd DH, Bond R, Kim JY, Pfeiffer DU. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Vet Rec* 2004; 154: 519-22.

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-7.

Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 267-73.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Atopy patch test reactions in high-IgE beagles to different sources and concentrations of house dust mites. *Vet Dermatol* 2005; 16: 308-14.

Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles.

Vet Dermatol 2006; 17: 111-20.

Matlik L, Savaiano D, McCabe G, VanLoan M, Blue CL, Boushey CJ. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents. *Pediatrics* 2007; 120: e669-77.

Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics* 2003; 111: 1595-600.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923-9.

Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-41.

Mueller A, Hermo L, Robaire B. The effects of aging on the expression of glutathione S-transferases in the testis and epididymis of the Brown Norway rat. *J Androl* 1998; 19: 450-65.

Mueller RS, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Vet Dermatol* 1998; 9: 167-71.

Muller GH, Kirk RW, Scott DW. Food hypersensitivity. In: *Small Animal Dermatology*. Dyson J, ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1989: 470-4.

Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, Hanifin JM. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1402-7.

Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-51.

Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-- a useful tool for

the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-5.

Niggemann B. Evolving role of the atopy patch test in the diagnosis of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 253-6.

Nogueira S, Torres S, Horne K. Patch test reactions to house dust mites in dogs with atopic dermatitis. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. Oxford: Blackwell Publishing 2005: 49-59.

Nolan RC, Richmond P, Prescott SL, Mallon DF, Gong G, Franzmann AM, Naidoo R, Loh RK. Skin prick testing predicts peanut challenge outcome in previously allergic or sensitized children with low serum peanut-specific IgE antibody concentration. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 224-30.

Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342-7, 7 e1-2.

Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Hillier A, Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 143-6.

Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM, Clarke KB, McCall CA. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2006; 17: 95-102.

Olivry T, Deboer DJ, Prelaud P, Bensignor E. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2007a; 18: 390-1.

Olivry T, Kurata K, Paps JS, Masuda K. A blinded randomized controlled trial evaluating the usefulness of a novel diet (aminoprotect care) in dogs with

spontaneous food allergy. *J Vet Med Sci* 2007b; 69: 1025-31.

Olson ME, Hardin JA, Buret AG, Gall DG, Hayek MG. Hypersensitivity Reactions to Dietary Antigens in Atopic Dogs. In: *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition*. Reinhart GA, Carey DP, eds. Wilmington: Orange Frazer Press 2000: 69-77.

Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 556-62.

Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 529-34.

Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 144-9.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, Roosje P, Gutzwiller ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.

Racine BP, Marti E, Busato A, Weilenmann R, Lazary S, Griot-Wenk ME. Influence of sex and age on serum total immunoglobulin E concentration in Beagles. *Am J Vet Res* 1999; 60: 93-7.

Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52: 1031-5.

Rance F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the

diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 93-6.

Ring J, Kunz B, Bieber T, Vieluf D, Przybilla B. The "atopy patch test" with aeroallergens in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 82: 195.

Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.

Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005; 60: 1320-2.

Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.

Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D, Pohanka V, Villa MP. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 599-604.

Rosser EJ, Jr. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 259-62.

Roudebush P, Cowell CS. Results of a Hypoallergenic Diet Survey of Veterinarians in North America with a Nutritional Evaluation of Homemade Diet Prescriptions. *Vet Dermatol* 1992; 3: 23-8.

Roudebush P, Schick RO. Evaluation of a Commercial Canned Lamb and Rice Diet for the Management of Adverse Reactions to Food in Dogs. *Vet Dermatol*

1994; 5: 63-7.

Roudebush P, Guilford WG, Shanley KJ. Adverse reactions to food. In: Small Animal Clinical Nutrition. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, eds.: Mark Morris Institute 2000: 431-53.

Rybnicek J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 115-22.

Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.

Sampson HA. Immunologic Mechanisms in Adverse reactions to Foods. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 701-16.

Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-4.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.

Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.

Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1413-7.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE (2000) *Small Animal Dermatology* WB Saunders Co., Philadelphia

Serra M, Brazis P, Fondati A, Puigdemont A. Assessment of IgE binding to native and hydrolyzed soy protein in serum obtained from dogs with experimentally

induced soy protein hypersensitivity. *Am J Vet Res* 2006; 67: 1895-900.

Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 387-91.

Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, Charlop-Powers Z, Grishina G, Yoo S, Burks AW, Sampson HA. The major glycoprotein allergen from *Arachis hypogaea*, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol* 2006; 177: 3677-85.

Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002; 360: 701-10.

Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149-56.

Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.

Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 491-503; quiz 4-5.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261-77.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S116-25.

Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of

milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154-60.

Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 509-11.

Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-9.

Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793-6.

Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998; 19: 173-81.

Tapp T, Griffin C, Rosenkrantz W, Muse R, Boord M. Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reaction. *Vet Ther* 2002; 3: 244-51.

Tizard I (2004) *Veterinary Immunology: An Introduction*, 7 edn. WB Saunders, Philadelphia

Turjanmaa K. "Atopy patch tests" in the diagnosis of delayed food hypersensitivity. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 95-7.

Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-84.

Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP. Food allergy in dogs and cats: a

review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 259-73.

Vroom MW. [Food allergy in dog and cat]. *Tijdschr Diergeneeskd* 1994a; 119: 599-601.

Vroom MW. A prospective study of a commercial hypoallergenic diet in 18 dogs. *Vet Q* 1994b; 16 Suppl 1: 60S-1S.

Vroom MW. [A retrospective study in 45 West Highland White Terriers with skin problems]. *Tijdschr Diergeneeskd* 1995; 120: 292-5.

Wainstein BK, Yee A, Jelley D, Ziegler M, Ziegler JB. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 231-9.

Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. Observations on one hundred confirmed cases. *Vet Rec* 1967; 81: 709-13.

White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 695-8.

White SD. Food allergy in dogs. *Compend Contin Educ Vet* 1998; 20: 261-8.

Wilhelm S, Favrot C. [Food hypersensitivity dermatitis in the dog: diagnostic possibilities]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2005; 147: 165-71.

Wills J, Harvey R. Diagnosis and management of food allergy and intolerance in dogs and cats. *Aust Vet J* 1994; 71: 322-6.

Wistokat-Wulfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 513-21.

Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, Keil T. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1210-8 e4.

IX. ANHANG

Anhang 1: Testprotokoll Patch Test

Besitzer:	Datum:
Hund:	Veteranummer:
Rasse:	Alter:
Geschlecht: : <input type="radio"/> männl. <input type="radio"/> männl. kastr. <input type="radio"/> weibl. <input type="radio"/> weibl. kastr.	
Eliminationsdiät: <input type="checkbox"/> ja _____ Wochen <input type="checkbox"/> nein	
Allergisch: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein auf:	

Lfd. Nr.	Testsubstanz		24 h	48 h	72 h
2 a	Rind	roh			
2 b		gekocht			
3 a	Huhn	roh			
3 b		gekocht			
4 a	Schwein	roh			
4 b		gekocht			
5 a	Lamm	roh			
5 b		gekocht			
6 a	Fisch	roh			
6 b		gekocht			
7 a	Pute	roh			
7 b		gekocht			
8	Mais				
9	Weizen				
10	Kartoffel				
V	Negativkontrolle Vaseline				

Bewertung

- (-) keine sichtbare Reaktion bzw. Irritation
- (+) Erythem
- (++) Erythem und Verhärtung oder Ödem (Papel)
- (+++ Erythem mit Vesikel oder stärkeren Reaktionen

Sowie bei Erythem:

- 1= geringgradig gerötet
- 2= mittelgradig gerötet
- 3= hochgradig gerötet

Anhang 2: Fragebogen Besitzer

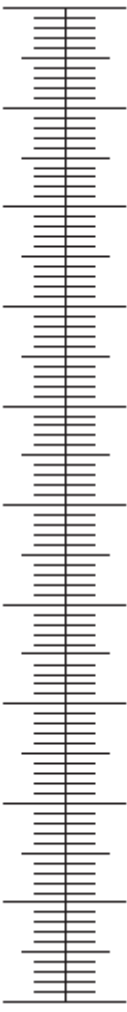
Name des Besitzers: _____

Name des Hundes: _____ Alter: _____

Rasse: _____ männl. männl. kastr. weibl. weibl. kastr.

1. Wann begann der Juckreiz bei Ihrem Hund? _____
2. Welches Futter haben Sie zu dieser Zeit gefüttert (Produktname)? _____
3. Welche Fleisch- bzw. Kohlenhydratquelle enthielt dieses Futter? _____
4. An welchen Stellen war der Juckreiz am schlimmsten? _____
5. War der Juckreiz im Sommer ausgeprägter als im Winter?
 - ja nein nicht beurteilbar
6. Wurde der Juckreiz mit einer Umstellung des Futters besser?
 - ja nein nicht beurteilbar
7. Haben Sie über mehrere Wochen eine „Eliminationsdiät“ gefüttert?
 - ja _____ Wochen nein
8. Wenn ja dann selbstgekocht mit: _____
oder kommerziellem Futter; Produktname: _____
9. Wurde der Juckreiz währenddessen besser? ja nein nicht beurteilbar
10. Wurde nach der Eliminationsdiät wieder das vorherige Futter gegeben?
 - ja nein
 - Wenn ja, wurde der Juckreiz daraufhin wieder schlimmer?
 - ja nein nicht beurteilbar
11. Wurde auch eine Verschlechterung bei Fütterung einer speziellen Kohlenhydrat-/Eiweissquelle gesehen? nein ja Welche?: _____
12. Welches Futter bekommt Ihr Hund zur Zeit? _____
13. Bekommt Ihr Hund Medikamente gegen den Juckreiz ?
 - ja Name: _____ nein
14. Floh- und Zeckenprophylaxe (Präparat, Intervall): _____
15. Wurde bei Ihrem Hund ein Serumallergietest zur Abklärung der Futtermittelallergie durchgeführt?
 - nein ja Ergebnis: _____
16. Bisherige Futter, die Ihr Hund schon bekommen hat: Bitte Produktname aufschreiben und wie lange Ihr Hund dieses Futter bekommen hat

Anhang 3: Juckreizskala

<p>10</p> 	<p>Extrem heftiges Kratzen/fast ununterbrochen Egal was passiert, das Kratzen wird nicht unterbrochen, auch im Behandlungszimmer (der Hund muss z.B. durch Halskragen am Kratzen gehindert werden)</p> <p>8 Heftiges Kratzen/langanhaltende Episoden Kratzen bei Nacht (wenn beobachtet) und beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>6 Moderates Kratzen/episodenweise Kratzt bei Nacht (wenn beobachtet), aber nicht beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>4 Mildes Kratzen/etwas vermehrt Kratzt nicht nachts, beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>2 Sehr mildes Kratzen/nur gelegentliche Episoden Der Hund kratzt sich nur etwas mehr als zu der Zeit bevor die Hautproblematik begonnen hat</p> <p>0 Normaler Hund- ich glaube nicht, dass das Kratzen ein Problem darstellt</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anhang 4: Vorherige Futtermittel der Hunde**Versuchsgruppe**

Tab. 3: Vorherige Futtermittel der Hunde aus der Versuchsgruppe

Hund	Kommerzielles Futter (Produktname)	Selbstgekochtes Futter
1	Eukanuba® Puppy Trockenfutter Eukanuba® Adult Trockenfutter Hill`s Science Plan™ Canine Adult Advanced Fitness™ Lamm und Reis Hill`s Science Plan™ Canine Adult Advanced Fitness™ Huhn	
2	Romeo Trockenfutter Happy dog® NatureCroq® Active Happy dog® Nature Croq® Balance Happy dog® Supreme Irland Markus Mühle® NaturNah Luposan® Sport Sensitive Josera Optiness Emotion	
3	Platinum Adult Huhn Platinum Adult Lamm und Reis Magnusson® Frolic®	Nudeln
4	Markus Mühle® NaturNah Royal Canin Renal Canidae® All Life Stages Formula Vollmers Crossis Light	
5	Royal Canin Size Health Nutrition™ MEDIUM Junior Royal Canin Size Health Nutrition™ MEDIUM Adult Royal Canin Size Health Nutrition™ MEDIUM Sensitive Eukanuba® Daily Care Sensitive Skin Hill`s Science Plan™ Canine Adult Advanced Fitness™ Lamm und Reis	
6	Hill`s Prescription Diet™ Canine z/d™ ULTRA Allergen-Free Dr. Alder`s Welpenfutter Dr. Alder`s Garant H 4	Pute Fisch Gemüse
7	Select Gold® Junior Maxi Romeo Trockenfutter Belcando® Junior Pedigree® Gesunde Vitalität mit 5 Sorten Fleisch und Gemüse Pedigree® Gesunde Vitalität mit Geflügel Royal Canin Size Health Nutrition™ MAXI Adult	

8	Matzinger® Topform Geflügel und Getreide	Rindfleisch Gemüse
9	Pedigree® Trockenfutter für Welpen mit Huhn und Reis Pedigree® PUR reich an Rind Pedigree® PUR reich an Lamm Pedigree® PUR reich an Hühnerherzen, -leber Pedigree® PUR reich an 5 Sorten Fleisch Pedigree® PUR reich an 5 Sorten Geflügel Royal Canin Size Health Nutrition™ MAXI Junior Dorschlebertran, Lachsöl	
10	Romeo Trockenfutter Frolic® 100% Complete and Balanced mit Rind Frolic® 100% Complete and Balanced mit Geflügel	
11	Luposan® Sport Sensitive Best Choice® Hill`s Prescription Diet™ Canine z/d™ Low Allergen	Pute Huhn Fisch Lamm Kartoffel Hirse Reis Gemüse
12	Frolic® 100% Complete and Balanced Mini Frolic® 100% Complete and Balanced mit Rind Royal Canin Hypoallergenic Small dog Hill`s Prescription Diet™ Canine z/d™ Low Allergen	
13	Royal Canin Size Health Nutrition™ MAXI Junior Royal Canin Size Health Nutrition™ MAXI Adult Royal Canin Size Health Nutrition™ MAXI Light Rinti Green Mix Blättermagen	
14	Herrmanns Bio-Hundefutter Reddy Canine Diet Sensitive BIOPUR Vegetarisch Almo nature® Yarrah Bio James Wellbeloved® Ochsenziemer	
15	Josera Emotion SensiPlus	Nudeln Reis Fisch Ente
16	Romeo Trockenfutter	

17	<p>Royal Canin Breed Health Nutrition Labrador Retriever 30 Adult Hill`s Science Plan TM Canine Adult Advanced Fitness TM Lamm und Reis Hill`s Prescription Diet TM Canine d/d TM Ei und Reis Hill`s Prescription Diet TM Canine i/d TM Trockenfutter Hill`s Prescription Diet TM Canine z/d TM ULTRA Allergen-Free Karlie BAFFI Kaustangen Rind</p>	
18	<p>Hill`s Science Plan TM Puppy Healthy Development TM Medium Huhn Hill`s Science Plan TM Puppy Healthy Development TM Medium Lamm und Reis Hill`s Nature`s Best TM Puppy Mini/Medium Hill`s Prescription Diet TM Canine i/d TM Frolic® Unterwegs mit Rind Ochsenziemer, getrocknete Rinderleber, Rinderohren, Rinderherzen Getrocknete Entenhäse Getrocknete Schweineohren, Schweinenasen Straußensehnen</p>	<p>Reis Bananen</p>
19	<p>Belcando® Adult Dinner Grau Schlemmertopf Lamm mit Vollkornreis Grau Schlemmertopf Pute mit Vollkornreis Grau Schlemmertopf Geflügel mit Vollkornreis Grau Schlemmertopf Wild, Gemüse, Nudeln Grau Schlemmertopf Rind mit Vollkornreis Grau Schlemmertopf Rind mit Geflügel Grau Schlemmertopf Rind, Geflügel, Fisch Grau Schlemmertopf Rind, Geflügel, Fisch, Reis, Karotten</p>	
20	<p>Chappi® Vollkostbrocken Happy Dog® Boos Pferdefleisch</p>	<p>Rind Schwein Pute Reis Kartoffeln</p>

21	Pedigree® Geschnetzeltes mit Rind, Gemüse, Nudeln Pedigree® Geschnetzeltes mit Lamm, Gemüse, Nudeln Pedigree® Geschnetzeltes mit Kaninchen und Karotten Pedigree® Classic mit 5 Sorten Geflügel Pedigree® Classic mit 5 Sorten Fleisch Pedigree® Classic mit Herz, Leber, Pansen Pedigree® PUR reich an Rind Pedigree® PUR reich an Lamm Pedigree® PUR reich an Hühnerherzen, -leber Pedigree® PUR reich an 5 Sorten Fleisch Pedigree® PUR reich an 5 Sorten Geflügel Pedigree® Gesunde Vitalität mit 5 Sorten Fleisch Pedigree® Gesunde Vitalität mit Geflügel	Huhn Pute Schwein Rind
22	Hill`s Science Plan™ Puppy Healthy Development™ Large Huhn Vet-Concept Lamb Pack Rinti sensible Lamm und Reis SELECT GOLD® sensitive ADULT Lamm und Reis	Lamm
23	Vet-Concept Sensitive Pack Romeo Trockenfutter Pedigree® Feucht- und Trockenfutter	Pute Rind Kartoffel
24	Diverse Trockenfutter (Marke unbekannt)	
25	Royal Canin Sensitivity Control Huhn und Reis Royal Canin Sensitivity Control Ente und Reis	

Kontrollgruppe

Tab. 4: Futtermittel der Hunde aus der Kontrollgruppe

Hund	Kommerzielles Futter (Produktname)	Selbstgekochtes Futter
26	Gran Carno® Senior Trockenfutter Hill`s Prescription Diet™ Canine i/d™ Hill`s Science Plan™ Canine Adult Advanced Fitness™ Large Breed Pedigree® PUR reich an Hühnerherzen, -leber Pedigree® PUR reich an grünem Pansen Pedigree® PUR reich an Rind Pedigree® SENIOR mit Huhn und Leber Ochsenziemer	

27		Schwein Strauß Pferd Pute Huhn Rind Wild Kartoffel Weizen Mais
28	Hill`s Science Plan™ Puppy Healthy Development™ Medium Hill`s Science Plan™ Puppy All Breeds mit Huhn Hill`s Science Plan™ Puppy All Breeds mit Lamm und Reis Hill`s Nature`s Best™ Puppy Mini/Medium Royal Canin Size Health Nutrition™ MEDIUM Junior Royal Canin Size Health Nutrition™ MEDIUM Sensible 25	
29	Romeo Trockenfutter Happy dog® Supreme Neuseeland	
30	Hill`s Science Plan™ Canine Adult Advanced Fitness™	
31	Romeo Trockenfutter Rewe/ Ja Komplett-Menü Vollnahrung mit Getreide, Fleisch und Gemüse Select Gold® Adult Maxi Lamm, Reis & Gerste	
32	Romeo Trockenfutter Rewe/ Ja Komplett-Menü Vollnahrung mit Getreide, Fleisch und Gemüse Select Gold® Adult Maxi Lamm, Reis & Gerste	
33	Pedigree® Gesunde Vitalität 5 Sorten Fleisch	
34	Pedigree® Gesunde Vitalität 5 Sorten Fleisch	
35	Pedigree® Gesunde Vitalität 5 Sorten Fleisch	
36	Frolic® 100% Complete & Balanced Mini Frolic® 100% Complete & Balanced mit Rind Frolic® 100% Complete & Balanced mit Geflügel	Schwein Kartoffel

Anhang 5: Reaktionen der Hunde der Versuchsgruppe im Patch Test

Reaktionen auf Rind, Huhn und Schwein

Tab. 5: Reaktionen der Versuchsgruppe im Patch Test auf Rind, Huhn, Schwein (- : nicht untersucht; 0 = negativ; 1 = geringgradiges Erythem; 2 = mittelgradiges Erythem; 3 = hochgradiges Erythem)

Hund	Rind roh			Rind gekocht			Huhn roh			Huhn gekocht			Schwein roh			Schwein gekocht		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	2	0	1	1
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	1	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
5	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
14	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
17	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	2	2	2	1	1	1	2	1	1	0	0	0	2	2	2	0	0	1
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
22	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1
23	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
25	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-

Reaktionen auf Mais, Weizen, Kartoffel und Vaseline

Tab. 7: Reaktionen der Versuchsgruppe im Patch Test auf Mais, Weizen, Kartoffel, Vaseline (- : nicht untersucht; 0 = negativ; 1 = geringgradiges Erythem; 2 = mittelgradiges Erythem; 3 = hochgradiges Erythem)

Hund	Mais			Weizen			Kartoffel			Vaseline		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	1	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0

Anhang 6: Eliminationsdiät

Tab. 16: Art und Dauer der Eliminationsdiät der Hunde der Versuchsgruppe, Juckreiz vor und am Ende der Eliminationsdiät, prozentuale Verbesserung des Juckreizes

Hund	Eliminationsdiät		Dauer (Wochen)	Juckreiz (0-10)		Verbesserung in %
	Selbstgekocht	Kommerziell		Vorher	Nachher	
1		Eukanuba Dermatitis FP, Procter & Gamble, Schwalbach, Germany	8,0	8	2	75,0
2		Hill's Prescription Diet ™ Canine z/d ™ ULTRA Allergen-Free	6,7	5	2	60,0
3		BauBon® Exclusion® Diet Horse & Potato	8,4	6	1	83,3
4	Pferd und weiße Bohnen		7,0	Kein Juckreiz	Kein Juckreiz	
5	a) Pferd und Hirse	b) BauBon® Exclusion® Diet Rabbit & Potato	a) 0,9 b) 8,0	2	0	100,0
6	Pferd und Süßkartoffel		40,0	9	1	88,9
7	Pferd und Süßkartoffel		7,9	6	3	50,0
8	a) Pferd und Kartoffel	b) Royal Canin Sensitivity Control Blauer Wittling & Tapioca	a) 8,0 b) laufend	a) 10 b) 10	a) 10 b) 1	a) 0,0 b) 90,0
9	Pferd und Kartoffel		8,7	Kein	Kein Juckreiz	

				Juckreiz		
10		BauBon® Exclusion® Diet Horse & Potato	8,7	8	8	0,0
11		BauBon® Exclusion® Diet Horse & Potato	8,0	8	2	75,0
12	Strauß und Dinkel		8,0	6	0	100,0
13	a) Pferd und weiße Bohnen	b) BauBon® Exclusion® Diet Rabbit & Potato	a) 8,0 b) 2. 8,4	a) 6 b) 5	a) 5 b) 2	a) 16,7 b) 60,0
14	Pferd und Süßkartoffel		8,0	10	0	100,0
15	Pferd und Kartoffel		8,0	10	2	80,0
16	a) Pferd und Hirse	b) BauBon® Exclusion® Diet Rabbit & Potato c) Hill's Prescription Diet ™ Canine z/d ™ ULTRA Allergen-Free	a) 3,0 b) 7,0 c) 12,0	a) 5 b) 5 c) 5	a) 5 b) 5 c) 2	a) 0,0 b) 0,0 c) 60,0
17	Pferd und Süßkartoffel		6,0	8	7	12,5
18		BauBon® Exclusion® Diet Rabbit & Potato	10,1	3	4	- 33,3
19	Känguru und Hirse		6,7	8	1	87,5
20		BauBon® Exclusion® Diet PUPPY-JUNIOR Venison & Potato	8,0	4	2	50,0
21	Pferd und Hirse		8,4	10	2	80,0
22	Känguru und Kartoffel		8,0	8	1	87,5
23		Hill's Prescription Diet ™ Canine z/d ™ ULTRA Allergen-Free	8,0	8	2	75,0

Anhang 7: Provokation (Versuchsgruppe) und Futteranalyse (Kontrollgruppe)

Tab. 17: Ergebnis der Provokation (Versuchsgruppe) und Futteranalyse (Kontrollgruppe)(n. d.: nicht durchgeführt; - = negativ; + = positiv)

Versuchsgruppe									
Hund	Rind	Huhn	Schwein	Lamm	Fisch	Pute	Mais	Weizen	Kartoffel
1	+	-	n. d.	+	+	-	-	n. d.	-
2	n. d.	-	-	+	-	-	-	n. d.	n. d.
3	-	+	n. d.	+	n. d.	n. d.	-	-	-
4	n. d.	-	n. d.	-	-	-	n. d.	n. d.	-
5	n. d.	+	n. d.	-	-	n. d.	-	n. d.	-
6	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
7	-	n. d.	+	-	+	+	-	n. d.	-
8	n. d.	-	n. d.	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	+
9	-	-	n. d.	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	-
10	-	-	-	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	-
12	n. d.	n. d.	n. d.	+	n. d.	+	n. d.	n. d.	-
13	-	-	n. d.	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	-
14	-	-	n. d.	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	-
15	-	+	-	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	-
17	+	+	n. d.	n. d.	+	+	n. d.	n. d.	-
18	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
19	-	-	n. d.	-	-	-	-	n. d.	-
20	-	n. d.	-	-	-	n. d.	n. d.	n. d.	-
21	-	-	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
22	n. d.	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	-
23	+	n. d.	n. d.	n. d.	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
24	+	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
25	+	+	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Kontrollgruppe									
Hund	Rind	Huhn	Schwein	Lamm	Fisch	Pute	Mais	Weizen	Kartoffel
26	-	-	-	n. d.	-	-	-	-	n. d.
27	-	-	-	n. d.	n. d.	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	n. d.
30	-	-	-	-	n. d.	-	-	-	n. d.
31	-	-	-	n. d.	-	-	-	-	n. d.
32	-	-	-	n. d.	-	-	-	-	n. d.
33	-	-	-	-	-	-	-	-	n. d.
34	-	-	-	-	-	-	-	-	n. d.
35	-	-	-	-	-	-	-	-	n. d.
36	n. d.	-	-	n. d.	-	-	n. d.	n. d.	-

Anhang 8: Futterspezifische Immunglobuline E

Verteilung der Reaktionsklassen in der Versuchsgruppe

Tab. 18: Verteilung der Reaktionsklassen der futterspezifischen Immunglobuline E in der Versuchsgruppe (n = Anzahl Hunde)

Reaktionsklasse	Allergen								
	Rind	Huhn	Schwein	Lamm	Fisch	Pute	Mais	Weizen	Kartoffel
nicht messbar	7	22	11	14	23	23	22	22	23
0	10	1	12	4	0	0	1	1	0
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	2	0	0	4	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Durchschnittswert pro Hund (AU/I)	15,17	0	0,19	10,83	0	0	0,56	0,44	0

Verteilung der Reaktionsklassen in der Kontrollgruppe

Tab. 19: Verteilung der Reaktionsklassen der futterspezifischen Immunglobuline E in der Kontrollgruppe (n = Anzahl Hunde)

Reaktionsklasse	Allergen								
	Rind	Huhn	Schwein	Lamm	Fisch	Pute	Mais	Weizen	Kartoffel
nicht messbar	2	7	5	3	7	7	6	6	6
0	0	0	2	4	0	0	0	0	1
1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Durchschnittswert pro Hund (AU/I)	25,22	0	0,19	4,97	0	0	3,17	2,76	2,0

Anhang 9: Futterspezifischen Immunglobuline G

Verteilung der Reaktionsklassen in der Versuchsgruppe

Tab. 20: Verteilung der Reaktionsklassen der futterspezifischen Immunglobuline G in der Versuchsgruppe (n = Anzahl Hunde)

Reaktionsklasse	Allergen								
	Rind	Huhn	Schwein	Lamm	Fisch	Pute	Mais	Weizen	Kartoffel
nicht messbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	6	22	17	4	23	21	20	22	17
1	5	1	4	12	0	1	2	1	4
2	7	0	2	4	0	1	0	0	1
3	2	0	0	3	0	0	1	0	0
4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Durchschnittswert pro Hund (AU/I)	30,1	5,66	12,8	23,0	3,03	5,6	11,22	7,14	11,0

Verteilung der Reaktionsklassen in der Kontrollgruppe

Tab. 21: Verteilung der Reaktionsklassen der futterspezifischen Immunglobuline G in der Kontrollgruppe (n = Anzahl Hunde)

Reaktionsklasse	Allergen								
	Rind	Huhn	Schwein	Lamm	Fisch	Pute	Mais	Weizen	Kartoffel
nicht messbar	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	7	7	2	7	7	5	6	5
1	3	0	0	3	0	0	2	1	2
2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
3	3	0	0	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Durchschnittswert pro Hund (AU/I)	27,25	4,5	8,14	21,73	2,02	2,88	14,56	7,32	12,24

X. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Ralf Müller bedanken. Nicht nur für die Bereitstellung dieses spannenden Themas, sondern vor allem für die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation. Besonderen Dank verdient sein Verständnis und seine Geduld während der schriftlichen Ausarbeitung der Dissertation.

Frau Professor Katrin Hartmann danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Der Firma Avacta Animal Health gebührt ein herzliches Dankeschön für die kostenlose Auswertung der Laboruntersuchungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Firma Royal Canin für die materielle Unterstützung dieser Studie.

Dem Hersteller SmartPractice® danke ich für die großzügige Bereitstellung der Finn Chambers on Scanpor®.

Für die tolle und unvergessliche klinische Zusammenarbeit und entstandene Freundschaften danke ich Frau Svenja Budach, Frau Paz Schamber, Frau Isabell Kloos, Frau Kathrin Hatzmann, Frau Claudia Horstmann, Frau Amelie von Voigts-Rhetz und vor allem Frau Dr. Britta Schnabl und Frau Dr. Ana Rostaher. Ein ehrliches Dankeschön für die stets vorhandene moralische und tatkräftige Unterstützung.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei meinem Mann, der mich während der letzten Zeit des Studiums und der gesamten Zeit der Dissertation immer unterstützt hat. Deine unendliche Geduld, Dein Verständnis und Dein Glauben an

mich haben mir viel Kraft gegeben. Ohne Dich wäre diese Doktorarbeit nicht zustande gekommen.

Meiner Schwester Silke danke ich herzlich für ihre aufmunternden Worte, die mir immer wieder Mut gemacht haben.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre liebevolle, ausdauernde, großzügige und bedingungslose Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung der Dissertation bedanken. Ohne Euch wäre nichts von dem möglich gewesen, was ich bisher im Leben erreicht habe. Ich werde Euch ewig dankbar sein.