

Mechanismen und Risikofaktoren für Typ 1 Nahrungsmittelallergien: Die Rolle der gastrischen Verdauung

Susanne C. Diesner, Isabella Pali-Schöll, Erika Jensen-Jarolim, Eva Untersmayr

Eingegangen: 3. Oktober 2012 / Angenommen: 5. Oktober 2012 / Online publiziert: 19. November 2012
© Springer-Verlag Wien 2012

Mechanisms and risk factors for type 1 food allergies: The role of gastric digestion

Summary True food allergens are considered as digestion stable proteins, which are absorbed through the gastrointestinal epithelium in an intact form leading to sensitization and causing systemic symptoms. According to classifications, allergens, which are digestion-labile, cause local symptoms by their cross-reactivity towards inhalative allergens. Our recent studies revealed that digestion labile allergens can also have sensitizing capacity if gastric digestion is hindered. The increase of gastric pH via acid-suppression by proton pump inhibitors, sucralfate or antacids, interferes with protein digestion, and leads to sensitization and allergic reaction in mouse models as well as in human patients. Furthermore, the inhibition of digestion increases the risk for anaphylactic responses in sensitized individuals.

Even though also other factors, such as sphingolipid metabolites, are associated with the development of food allergies, it is without any doubt that the stomach has an important gate keeping function against food allergies.

Keywords: Food allergy, Gastric digestion, Antacids, Anti-ulcer drugs

Dr. E. Untersmayr, MD, PhD (✉) · Dr. S.C. Diesner, MD, PhD · Dr. I. Pali-Schöll, PhD · Prof., Dr. E. Jensen-Jarolim, MD
Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, E3Q, 1090 Wien, Österreich
E-Mail: eva.untersmayr@meduniwien.ac.at

Dr. S. C. Diesner, MD, PhD
Medizinische Universität Wien,
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

Dr. I. Pali-Schöll, PhD · Prof., Dr. E. Jensen-Jarolim, MD
Messerli Forschungsinstitut der Veterinärmedizinischen Universität Wien, Medizinischen Universität Wien,
und Universität Wien, Veterinärplatz 1, 1210 Wien, Österreich

Zusammenfassung Die sogenannten wahren Nahrungsmittelallergene sind verdauungsstabile Proteine, welche über das gastrointestinale Epithel in intakter Form aufgenommen werden und auf diesem Weg sensibilisieren und systemische Symptome auslösen können. Verdauungslabile Allergene andererseits führen laut Klassifikation durch ihre Kreuzreaktivität mit inhalativen Allergenen zu lokalen Symptomen. Unsere rezenten Studien zeigten jedoch, dass auch verdauungslabile Allergene ein hohes Sensibilisierungs-Potential haben, wenn die Magenverdauung gehemmt wird. Eine Erhöhung des gastrischen pH-Wertes aufgrund von Magensäure-Suppression durch Protonenpumpen-Hemmer, Sucralfat oder Antazida, hemmen den Verdau von Proteinen und führen so zur Sensibilisierung und allergischen Reaktionen sowohl im Tiermodell als auch bei Patienten. Weiters erhöht eine Inhibierung der Magenverdauung bei bereits allergischen Patienten das Risiko für eine anaphylaktische Reaktion.

Obwohl auch andere Faktoren, wie beispielsweise Sphingolipid-Metaboliten, eine Rolle bei der Entstehung von Nahrungsmittelallergien spielen, hat der Magen ohne Zweifel eine wichtige Barrierefunktion gegen Nahrungsmittelallergene.

Schlüsselwörter: Nahrungsmittelallergie, Gastrische Verdauung, Antazida, Anti-Ulkus Therapeutika

Mechanismen der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien und Charakteristika von Allergenen

Über lange Zeit wurden für die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie in der wissenschaftlichen Literatur ausschließlich zwei unterschiedliche Routen postuliert. Einerseits kann sich eine Allergie auf direktem Weg über die orale Aufnahme von Nahrungsbestandteilen entwickeln und andererseits können Überempfindlichkeitsreaktionen indirekt entstehen, beispielsweise nach inhalativer Sensibilisierung gegen kreuzreaktive

Pollenallergene. Basierend auf dieser Einteilung wurde bisher nur jenen Nahrungsbestandteilen, die resistent gegenüber gastrointestinalen Verdauungsenzymen sind und somit die gastrointestinale Passage strukturell intakt überstehen das Potential zugeschrieben, eine Allergie auf direktem oralem Weg auszulösen [1]. Es ist allgemein akzeptiert, dass vor allem diese verdauungsstabilen Klasse 1-Allergene schwere lokale Symptome entlang der Schluckstraße, wie Erbrechen und Durchfall, aber auch systemische Reaktionen, im schlimmsten Fall einen anaphylaktischen Schock, auslösen [2].

Im Gegensatz dazu können verdauungslabile Nahrungsbestandteile nur dann zu allergischen Symptomen führen, wenn bereits eine Überempfindlichkeit gegen strukturell sehr ähnliche, beispielsweise inhalative Allergene entwickelt wurde (ein prominentes Beispiel hierfür ist die Kreuzreaktivität zwischen Birkenpollen und Apfelproteinen) [3]. Diese so genannten Klasse 2-Allergene, im Englischen auch als *non-sensitizing elicitors* bezeichnet [4], werden eher für mildere, lokale Symptome, wie das orale Allergiesyndrom verantwortlich gemacht [5], das sich bei den Patienten mit Jucken, Brennen und Schwellungen im Lippen- und Mundbereich äußert.

Aufgrund der heftigen Symptome bei typischen Nahrungsmittelallergien ist es oberstes Ziel der Gesetzgeber, die Sicherheit der allergischen Konsumenten zu gewährleisten und zusätzlich zu verhindern, dass es zu neuen Sensibilisierungen gegen Nahrungsbestandteile bei gesunden Personen kommt. So müssen seit Jänner 2005 in der Europäischen Union die häufigsten Auslöser schwerer allergischer Reaktionen, darunter so wichtige Nahrungsmittel wie Milch, Eier, Erdnüsse, Baumnüsse, Fisch, Meeresfrüchte, Sellerie, Sesam, Soja, Senf und deren Verarbeitungsprodukte, auf Lebensmitteln gekennzeichnet werden [6]. Darüber hinaus werden neue Bestandteile von Lebensmitteln vor ihrer Zulassung auf ihr allergenes Potential untersucht.

Verdauungsexperimente im Reagenzglas geben Aufschluss über das allergene Potential von Nahrungsbestandteilen

Bei dem von der FAO/WHO entwickelten mehrstufigen Testverfahren werden die Nahrungsbestandteile auf Vorhandensein von bereits bekannten Allergenen oder von Molekülen mit Sequenzähnlichkeiten mit bereits bekannten Allergenen getestet. Zusätzlich werden sie auch auf ihre Stabilität gegenüber gastrointestinalen Verdauungsenzymen überprüft [7, 8]. Zu diesem Zweck werden die zu untersuchenden Proteine im Reagenzglas, also *in vitro*, mit den Verdauungsenzymen inkubiert und die Veränderung oder das Verschwinden von Proteinen mittels analytischer Verfahren untersucht. Bei der Simulation der gastrischen Verdauung wird meist die Hauptprotease des Magens, Pepsin, eingesetzt, wohingegen bei der Untersuchung der anschließenden intestinalen Verdauung vor allem die Pankreasenzyme Trypsin und

Chymotrypsin in Kombination mit anderen Peptidasen zum Einsatz kommen.

Interessanterweise konnten wir in Übereinstimmung mit anderen Forschern [9] in unserem Labor zeigen, dass wichtige kennzeichnungspflichtige Allergene, wie Milchbestandteile, Haselnüsse, Meeresfrüchte oder Fischallergene durch Simulation der Magenverdauung mit Pepsin unter physiologisch sauren pH-Werten innerhalb von wenigen Minuten komplett verdaut wurden [10–15]. Auch Ovalbumin, das Hauptallergen von Hühnereiweiß, wird innerhalb von 60 min, also zeitlich kürzer als eine normale Magenpassage dauert, vollständig abgebaut [16]. Basierend auf dem bisherigen Verständnis der Allergieentwicklung dürften diese Allergene somit bei oraler Zufuhr eigentlich nicht zu einer Allergie führen. Aufgrund dieser Ergebnisse stellte sich die Frage, in welchen Situationen diese wichtigen Nahrungsmittelallergene folglich überhaupt eine Allergie auslösen können.

Die Erhöhung des Magen pH-Wertes führt zu einer Unterdrückung der Magenverdauung

Pepsin, das wichtigste eiweißspaltende Enzym des Magens, wird von den Hauptzellen der Magenmukosa in einer inaktiven Form ins Magenlumen sezerniert. Da das Aktivitätsoptimum dieses Enzyms im sauren Bereich zwischen pH 1,8 und 3,2 liegt [17], wird es erst dort durch Salzsäure aktiviert, welche von den Belegzellen des Magens produziert wird. Es gibt jedoch im menschlichen Organismus Situationen, bei denen es zu Veränderungen des Magenmilieus und zur Anhebung des Magen-pHs kommt. So findet man bei Säuglingen erhöhte Magen-pH Werte [18–20], die erst am Ende des 2. Lebensjahres die adulten, sauren Werte erreichen [21]. Darüber hinaus kommt es auch bei pathologischen Veränderungen wie atrophischer Gastritis zu einer verminderten Sekretion von Salzsäure mit entsprechenden Auswirkungen auf das Magenmilieu [22]. Aber auch die Einnahme von Magensäure-hemmenden Medikamenten gegen dyspeptische Beschwerden, wie Antazida, Sucralfat, H₂-Rezeptor-Blocker oder Protonenpumpen-Inhibitoren, jedoch auch die frei käuflichen Produkte, wie die Nahrungsergänzungsmittel Basenpulver, reduzieren die vorhandene Magensäure. Auf verschiedene Weise greifen diese unterschiedlichen Wirkstoffklassen einerseits durch Reduzierung der HCl-Produktion oder andererseits durch Neutralisierungen der H⁺-Ionen in den pH-Haushalt des Magens ein. Ausgehend von diesem Wissen haben wir den Einfluss des pH Wertes bei Verdauungsexperimenten untersucht und die Situation der Magensäure-Suppression im Reagenzglas nachempfunden. So konnten gezeigt werden, dass durch eine marginale pH Erhöhung der Pepsinlösung von 2,5 auf 2,75 bzw. von 2,75 auf 3,0 die *in vitro* Verdauung von Fisch- und Milchallergenen komplett unterbunden wird [13, 14]. In dieser hypoaziden Situation würden diese Allergene also die Magenpassage intakt überstehen kön-

nen. Zusätzlich wirkt das in Sucralfat enthaltene Aluminium Allergie-auslösend [23, 24].

Erste experimentelle Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Behinderung der Magenverdauung und Nahrungsmittelallergien

Um die Relevanz der Ergebnisse der *in vitro* Verdauungsexperimente für den lebenden Organismus zu überprüfen, untersuchten wir im Mausmodell den Zusammenhang zwischen Einnahme von Magensäure-Blockern und der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie. So wurden Mäuse mit verschiedenen, verdauungsstabilen Nahrungsmittelallergenen wie Fisch, Haselnuss oder Ovalbumin aus Hühnereiweiß gefüttert. Ein Teil der Tiere wurde gleichzeitig mit den verschiedenen verfügbaren Anti-Ulkustherapeutika, den oben erwähnten Substanzen Sucralfat, H₂-Rezeptor Blocker, Protonenpumpen-Inhibitoren oder auch Antazida und Basenpulver behandelt [10, 11, 16, 25]. In diesen Studien zeigte sich wiederholt, dass bei den Tieren nur dann eine Allergie gegen die verabreichten Nahrungsmittel auftritt, wenn diese gleichzeitig mit Magensäure-supprimierenden Medikamenten behandelt werden (Abb. 1). Ähnlich wie allergische Patienten entwickelten die unter Anti-Ulkus Therapie immunisierten Tiere hohe Titer an Allergen-spezifischen IgE Antikörpern, positive Typ I-Hauttestungen und anaphylaktische Symptome, belegt durch den Abfall der Körpertemperatur nach Allergenprovokation [10, 11, 16]. Weiters wiesen die Tiere auch positive Überempfindlichkeitsreaktionen bei mukosalem Allergenkontakt auf. Zusätzlich waren eine erhöhte Mediatorfreisetzung aus Mastzellen [26] und eine vermehrte Einwanderung von Effektorzellen der Allergie, wie eosinophile Granulozyten und Mastzellen, in der Magenmukosa detektierbar [27].

Wird Sucralfat verwendet, zeigt sich auch ein Einfluss auf die Struktur der intestinalen Mukosa [28]. Diese Ergebnisse sind zusätzlich auch in besonderen Lebensabschnitten von hoher Relevanz. So konnten wir die Unterdrückung der Magensäure als Risikofaktor für Nahrungsmittelallergien auch bei alten Mäusen bestätigen [29]. Oft besteht die Annahme, dass das Immunsystem im Alter nur reduziert funktioniert und Infektionen

deshalb vermehrt auftreten können [30]. Allergien, im Besonderen eine Nahrungsmittelallergie, werden häufig als Erkrankung vor allem der pädiatrischen Population angesehen [31] und es besteht die Gefahr, dass betroffene ältere Patienten nicht adäquat abgeklärt werden [32]. Unsere Daten zeigten, dass die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie durch Säure-Suppression und Unterdrückung der Magenverdauung genauso bei geriatrischen Mäusen eine Rolle spielt, wie bei jungen Tieren [29].

Auch in der Schwangerschaft, wo 30–50 % der Patientinnen Säure-suppressive Medikamente aufgrund von dyspeptischen Beschwerden einnehmen [33], war im Mausmodell ein Zusammenhang zwischen Einnahme dieser Medikamente und einer Allergieentwicklung der Mütter, sowie ein Überwiegen der an Allergien maßgeblich beteiligten Th2 Zellen bei den jungen Tieren feststellbar [34].

Humane Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen beeinträchtigter gastrischer Verdauung und Allergieentwicklung

Um die klinische Relevanz der murinen Daten zu überprüfen, führten wir auch klinische Untersuchungen bei Patienten mit gastroenterologischen Beschwerden durch [11, 14, 35]. So wurden über 150 Patienten, die aufgrund dyspeptischer Beschwerden, wie Reflux, Gastritis, Erosionen und Ulzera für 3 Monate mit Protonenpumpen-Inhibitoren oder H₂-Rezeptor Blockern behandelt wurden, vor und nach der medikamentösen Behandlung einer Allergietestung auf 20 verschiedene Nahrungsmittelbestandteile unterzogen. In dieser Patientenkohorte traten bei 25 % ein Anstieg der Nahrungsmittel-spezifischen IgE Werte, wobei 15 % aller Patienten während der Therapie neue, spezifische IgE Reaktionen entwickelten. Die Sensibilisierung der Patienten gegen Nahrungsbestandteile konnte durch positive Hauttestungen bestätigt werden. Interessanterweise waren 50 % aller in die Testungen miteinbezogenen Nahrungsmitteln in unseren Verdauungsexperimenten verdauungsstabil und wären daher bisher als nicht-sensibilisierende Klasse 2 Allergene fehlklassifiziert worden [14]. In einer Untergruppe der Patienten, die Haselnuss-spezifische IgE Antikörper unter der Magensäure-supprimierenden Therapie entwickelt hatten, bestätigten wir die Diagnose der Nahrungsmittelallergie durch positive orale Provokationstestungen [11].

Genauso wurde für eine geriatrische Humanpopulation bestätigt, dass Nahrungsmittelallergien in diesem Alter eine Rolle spielen und spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelallergene in 24,8 % der geriatrischen Patienten in einem Altersheim nachweisbar waren. Weiters wiesen der Teil der Patienten, welcher eine anti-azide Therapie einnahm, eine erhöhte Th2-Zell Aktivität auf [35]. Es ist daher auch in dieser Altersgruppe und vor allem in Hinblick auf den häufigen Gebrauch von säure-supprimierenden Medikamenten im Alter [36], auf das



Abb. 1 Tierexperimentelle Studien zeigten erstmalig einen Zusammenhang zwischen Einnahme von Magensäure-Blockern und der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien

Vorhandensein und die Entstehung von Nahrungsmittelallergien zu achten.

Basierend auf diesen Ergebnissen schließen wir heute, dass die gastrische Verdauung eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Allergien spielt, da bei einer Beeinträchtigung der Verdauungskapazität des Magens auch eigentlich harmlose, leicht abbaubare Proteine zu potenten Allergenen werden können [37, 38].

Bei bestehenden Allergien geht eine eingeschränkte Magen-Verdauung mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko einher

Nicht nur bei der Entwicklung von Nahrungsmittel-Allergien, sondern auch bei bereits bestehenden Überempfindlichkeitsreaktionen spielt die Magenverdauung eine entscheidende Rolle. Auch bei Personen mit bekannten Allergien können Situationen mit eingeschränkter gastrischer Verdauungskapazität auftreten und somit die Reaktivitätslage der Patienten entscheidend verändern. So konnten wir zeigen, dass das Potential von Fischallergenen, eine Freisetzung von Histamin auszulösen, durch die effektive Magenverdauung um das bis zu 10.000-fache reduziert wird [13]. Bei Testungen an Fisch-allergischen Patienten wurde festgestellt, dass vorverdaute Allergene im Hauttest eine verminderte Reaktionsstärke zeigten, und dies in Abhängigkeit von der Verdauungszeit [39]. Diese Ergebnisse konnten selbst unter Anwendung des Goldstandards der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik, dem doppelt-blinden, Plazebo-kontrollierten oralen Provokationstest, bestätigt werden. So zeigten Patienten bei unverdauten Allergenen bereits bei einer 10- bis 30-fach geringeren Proteinmenge heftige Reaktionen, verglichen mit Testungen unter Einsatz von vorverdauten Allergenen [39]. Diese Ergebnisse haben insofern entscheidende Bedeutung für Arzt und Patient, weil von Allergologen durch Testungen ermittelte Schwellenwerte, sogenannte *allergen thresholds*, in Situationen mit eingeschränkter Verdauung nicht angewendet werden können bzw. nicht aussagekräftig sind. Es ist in diesem Zusammenhang zu erwarten, dass Nahrungsmittel-allergiker bei eingeschränkter Magenverdauung bereits bei der Einnahme relativ geringer Allergen-Mengen heftigere Reaktionen zeigen, als bei intakter Magenfunktion.

Der Beitrag anderer Risikofaktoren für Nahrungsmittelallergien am Beispiel Sphingosin-1 Phosphat

Ohne Zweifel spielen auch andere Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie. So wurden Sphingolipid Metaboliten, vor allem Sphingosin-1 Phosphat (S1P), die in diversen immunologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen [40, 41], vor Kurzem auch in Zusammen-

hang mit allergischen und anaphylaktischen Reaktionen gebracht [42].

S1P, welches entweder im Körper durch zwei Sphingosinkinasen (SphK1 und SphK2) aus dem Vorläufermolekül Sphingosin produziert wird [43], oder durch die Nahrung aufgenommen wird [44], hat eine Auswirkung auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien. S1P beeinflusst die intestinale Permeabilität und erhöht den transepithelialen Transport von Nahrungsmittelproteinen [26]. Die erhöhte Aufnahme von Nahrungsmittelproteinen über die gastrointestinale Mukosa ist ein wichtiger Risikofaktor für die Sensibilisierung. Bei einer gestörten gastrischen Verdauung, wenn Nahrungsmittelproteine stabil und konformationell intakt bleiben, wie dies in unserem *in vivo* murinen Modell der Fall ist, entwickelt sich eine Nahrungsmittelallergie nur bei erhaltener S1P Produktion. Bei genetischem Knock-out von SphK1 oder SphK2 -und damit einer verminderten Produktion von S1P- wurde die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie verhindert. Weiters ist eine reduzierte Zahl von eingewanderten Effektorzellen, den Mastzellen, in der gastrointestinalen Mukosa zu finden [26]. Unsere Daten zeigten somit, dass Sphingolipid Metabolite eine wichtige Rolle in der Entstehung von Nahrungsmittelallergien spielen.

Schlussfolgerung

Unsere Studien konnten erstmals nachweisen, dass die Magenverdauung eine wichtige Schutzfunktion sowohl bei der Sensibilisierung gegen Nahrungsproteine wie auch der Schwellenwerte von Allergenen bei bestehenden Nahrungsmittelallergien übernimmt. Folglich gehen Situationen mit eingeschränkter, gastrischer Verdauungskapazität mit einem erhöhten Risiko für die Patienten einher, sich gegen Nahrungsbestandteile zu sensibilisieren. Andererseits besteht bei allergischen Patienten in solchen Situationen ein erhöhtes Risiko, bei Allergenkontakt schwere anaphylaktische Reaktionen bzw. Symptome schon bei geringeren Allergenmenge zu entwickeln.

Es ist somit von großer Bedeutung, dass der Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Proteinverdauung im Magen, beispielsweise durch die Einnahme von Magensäure-supprimierenden Medikamenten, und Allergien auch von den Ärzten berücksichtigt wird. Patienten, die unter Langzeittherapie mit anti-aziden Medikamenten stehen, müssen daher regelmäßig allergologisch abgeklärt werden. Darüber hinaus sollte die Liberalisierung des Medikamentenverkaufs und damit die Möglichkeit der Selbstmedikation durch Patienten gerade im Zusammenhang mit Magensäure-Inhibitoren hinterfragt werden, da diese potenten Therapeutika durch Behinderung der Magenverdauung einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung von Nahrungsmittelallergien darstellen.

Danksagung

Unterstützt von den Projekten des Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (FWF) P21577 P21884 sowie SFB F 4606-B19.[^] und P21884.

Interessenskonflikt

Die Autorinnen dieses Artikels haben keinen Interessenskonflikt zu deklarieren.

Literatur

- Bannon GA. What makes a food protein an allergen? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(1):43–6.
- Nowak-Węgrzyn A. Food allergy to proteins. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007;59:17–31 (discussion 31–6).
- Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;964:47–68.
- Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:228–38.
- Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(2):101–8 (quiz 109–10, 117).
- Directive 2003/EC of the European Parliament and of the Council of amending Directive 2000/13/EC as regards indication of the ingredients present in foodstuffs. http://www.europarl.eu.int/commonpositions/2003/pdf/c5-0080-03_en.pdf. Zugegriffen: 25. Sept. 2006.
- Evaluation of genetically modified foods. http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_jan2001.pdf. Zugegriffen: 18. Okt. 2012.
- Food safety: regulating plant agricultural biotechnology in the United States. <http://www.4uth.gov.ua/usa/english/tech/biotech/foodsafety.htm>. Zugegriffen: 18. Okt. 2012.
- Fu TJ, Abbott UR, Hatzos C. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid—a comparative study. *J Agric Food Chem.* 2002;50(24):7154–60.
- Untersmayr E, Schöll I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in Balb/c mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:616–23.
- Schöll I, Untersmayr E, Bakos N, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:154–60.
- Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:214–9.
- Untersmayr E, Poulsen LK, Platzer MH, et al. The effects of gastric digestion on codfish allergenicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:377–82.
- Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J.* 2005;19:656–8.
- Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Anti-azide Therapie und verdauungslabile Allergene. *Allergologie.* 2005;28(4):134–42.
- Diesner SC, Knittelfelder R, Krishnamurthy D, et al. Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett.* 2008;121(1):45–51.
- Samloff IM. Peptic ulcer: the many proteinases of aggression. *Gastroenterology.* 1989;96:586–95.
- Avery GB, Randolph JG, Weaver T. Gastric acidity in the first day of life. *Pediatrics.* 1966;37:1005–7.
- Ebers DW, Gibbs GE, Smith DI. Gastric acidity on the first day of life. *Pediatrics.* 1956;18:800–2.
- Agunod M, Yamaguchi N, Lopez R, et al. Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. *Am J Dig Dis.* 1969;14:400–14.
- Deren JS. Development of structure and function in the fetal and newborn stomach. *Am J Clin Nutr.* 1971;24:144–59.
- Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y, et al. Chronic alcohol abuse leads to gastric atrophy and decreased gastric secretory capacity: a histological and physiological study. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(4):373–9.
- Brunner R, Wallmann J, Szalai K, et al. Aluminium per se and in the anti-acid drug sucralfate promotes sensitization via the oral route. *Allergy.* 2009;64(6):890–7.
- Brunner R, Wallmann J, Szalai K, et al. The impact of aluminium in acid-suppressing drugs on the immune response of BALB/c mice. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(10):1566–73.
- Pali-Schöll I, Herzog R, Wallmann J, et al. Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(7):1091–8.
- Diesner SC, Olivera A, Dillahunt S, et al. Sphingosine-kinase 1 and 2 contribute to oral sensitization and effector phase in a mouse model of food allergy. *Immunol Lett.* 2012;141(2):210–9.
- Untersmayr E, Ellinger A, Beil WJ, et al. Eosinophils accumulate in the gastric mucosa of food allergic mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135(1):1–2.
- Pali-Schöll I, Yildirim AO, Ackermann U, et al. Anti-acids lead to immunological and morphological changes in the intestine of BALB/c mice similar to human food allergy. *Exp Toxicol Pathol.* 2008;60(4–5):337–45.
- Untersmayr E, Diesner SC, Bramswig KH, et al. Characterization of intrinsic and extrinsic risk factors for celery allergy in immunosenescence. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(3):120–8.
- Miller R. The aging immune system: primer and prospectus. *Science.* 1996;273:70–4.
- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics.* 2009;124(6):1549–55.
- Wöhrl S, Stingl G. Underestimation of allergies in elderly patients. *Lancet North Am Ed.* 2004;363:249.
- Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32(1):235–61.
- Schöll I, Ackermann U, Ozdemir C, et al. Anti-ulcer treatment during pregnancy induces food allergy in mouse mothers and a Th2-bias in their offspring. *FASEB J.* 2007;21(4):1264–70.
- Bakos N, Schöll I, Szalai K, et al. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. *Immunol Lett.* 2006;107:15–21.
- Hsu RY, Lin MS, Chou MH, et al. Medication use characteristics in an ambulatory elderly population in Taiwan. *Ann Pharmacother.* 1997;31(3):308–14.
- Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy.* 2011;66(4):469–77.
- Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1301–8 (quiz 1309–10).
- Untersmayr E, Vestergaard H, Malling HJ, et al. Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):711–7.

40. Hannun YA, Luberto C, Argraves KM. Enzymes of sphingolipid metabolism: from modular to integrative signaling. *Biochemistry*. 2001;40(16):4893–903.
41. Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(5):397–407.
42. Olivera A, Eisner C, Kitamura Y, et al. Sphingosine kinase 1 and sphingosine-1-phosphate receptor 2 are vital to recovery from anaphylactic shock in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(5):1429–40.
43. Hait NC, Oskeritzian CA, Paugh SW, et al. Sphingosine kinases, sphingosine 1-phosphate, apoptosis and diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2016–26.
44. Yunoki K, Ogawa T, Ono J, et al. Analysis of sphingolipid classes and their contents in meals. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008;72(1):222–5.