

Lokale allergische Rhinitis auf *Alternaria alternata*

Nachweis bei Patienten mit persistierender nasaler Symptomatik

Einführung

Allergische Rhinitis versus nichtallergische Rhinitis

Mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 20–40 % handelt es sich bei der allergischen Rhinitis (AR) um die häufigste Immunkrankheit und eine der häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt [2, 3]. Die AR wirkt sich nicht nur auf das Sozialleben, die berufliche Leistungsfähigkeit und z. T. auch auf die geistige und körperliche Entwicklung der Patienten [2, 3] aus, sondern geht auch mit einer hohen Komorbidität einher, welche sich u. a. als Konjunktivitis, Asthma, Nahrungsmittelallergie, atopische Dermatitis und/oder Sinusitis äußert. Beispielsweise erhöht sich das Asthmarisiko bei Kindern mit AR verglichen mit Gleichaltrigen um das Vierfache. Die traditionelle Klassifikation teilt die Rhinitis in eine allergische und eine nichtallergische Form ein [4].

Die AR wird durch passende Anamnese, klinische Manifestation, einen positiven Hauttest (Prick-/Intrakutantest) und den Nachweis von spezifischen Immunglobulinen vom Typ E (IgE) im Serum diagnostiziert [5–7]. Bislang wurde bei Fehlen der Merkmale einer allergischen Erkrankung in Hauttests und serologischen In-vitro-Untersuchungen die Diagnose einer nichtallergischen Rhinitis (NAR) gestellt [6–9]. Der Begriff NAR fasst eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammen, die ferner in verschiedene Phänotypen unterteilt werden kann [7, 10, 11]. Die

Diagnose der idiopathischen Rhinitis (IR) ist eine Ausschlussdiagnose und wird nur gestellt, wenn für die NAR keine Ursache gefunden wird [7, 10, 11].

Die Differenzierung zwischen AR und NAR entscheidet über das therapeutische Vorgehen, da dieses maßgeblich von der Ursache der Erkrankung bestimmt wird. Grundpfeiler der kausalen Behandlung der AR sind Allergenkarrenz und die spezifische Immuntherapie während zur symptomatischen pharmakologischen Therapie topische und/oder orale Antihistaminika, intranasale Glukokortikosteroide (GKS) und gegebenenfalls weitere Medikamente zur Verfügung stehen.

Bei der NAR bestimmt der jeweilige Phänotyp die Therapie. Die Gabe von intranasalen GKS erzielt bei Patienten mit inflammatorischem Phänotyp gute therapeutische Ergebnisse [12, 13], während beim nicht durch Entzündung bedingten Phänotyp (z. B. neurogen) andere Therapien zur Auswahl stehen. Hier wurde beispielsweise über gute Erfolge einer Capsaicin-Therapie berichtet [14, 15].

Laut neueren Studien wurde die Erkrankung einiger Patienten zunächst als NAR oder IR eingestuft. Nach weitergehenden Untersuchungen konnte jedoch eine lokale allergische Rhinitis (LAR) [16, 17] oder systemische allergische Rhinitis [8] diagnostiziert werden. Eine umfangreiche Übersicht über das theoretische Konzept der LAR, über die klinische Manifestation der Erkrankung sowie über die diagnostische Herangehensweise findet sich in einem Übersichtsartikel von Rondon et al. [18].

Beschreibungen der LAR beschränkten sich bisher auf die IgE-vermittelte allergische Reaktion auf Pollen von Birken, Gräsern und Oliven, auf Epithelien von Katzen und Hunden und auf die Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* und *D. farinae* [1, 19].

Eine LAR auf *Alternaria*-Arten wurde bislang nur selten beschrieben, obwohl *Alternaria* zu den häufiger anzutreffenden Inhalationsallergenen gehört.

Alternaria alternata/*Alternaria tenuis* (Schwärzepilze)

Die Gattung *Alternaria* kommt mit ca. 50 Arten weltweit häufig vor. *A. alternata* ist einer der häufigsten Vertreter und lebt extra- und intramural saprophytär. Sie ist als Schimmel auf Wänden, in Lebensmitteln, wie Getreidesaat und Gemüse, sowie in Textilien (schwarzgrünliche Flecken) anzutreffen. Sporen von *A. alternata* zählen zu den wichtigsten Aeorallergenen aus Schimmelpilzen [20]. Obwohl andere *Alternaria*-Arten wahrscheinlich ebenfalls klinisch relevant sind – insbesondere in Hinblick auf das Ergebnis einer Kreuzreaktivität zwischen den Arten – liegt der Schwerpunkt der Forschung auf *A. alternata* [21, 22].

Bevorzugte Lebensräume sind im Außenbereich Erde, Silage, verwittertes Holz, Kompost, Vogelnester und verschiedene Waldpflanzen [20]. Der aus

Zu Hintergrundinformationen, Grundlagen und speziellen klinischen Aspekten der lokalen allergischen Rhinitis verweisen die Autoren auf die in der HNO bereits publizierte Übersichtsarbeit [1].

dem Außenbereich stammende Schimmelpilz findet sich im Innenraum häufig an Fensterrahmen mit Kondenswasser. Er ist einer der häufigsten Pilzsporen im Hausstaub in Nordamerika und Europa. Die Invasion erfolgt inhalativ oder nutritiv [22]. In gemäßigten Klimazonen sind durch die Luft übertragene *Alternaria*-Sporen von Juni bis November zu finden. Die Spitzenzeiten liegen im Spätsommer und Herbst. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 20–30 °C, die optimale Luftfeuchtigkeit 90 % [20]. Trotz ihrer Größe können die Sporen über hunderte Kilometer von der Allergenquelle wegtransportiert werden.

Insbesondere der European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) hat Daten zur Bedeutung der Schimmelpilzallergie geliefert. Die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegenüber Schimmelpilzen ist demnach regional sehr unterschiedlich [21]. Mit zunehmender Asthmaschwere steigt der Anteil schimmelpilzallergischer Patienten [21, 23]. Schimmelpilzsensibilisierungen bei Asthma sind verbunden mit besonders schweren Asthmaanfällen, wobei besonders *A. alternata* seit vielen Jahren für Asthmanotfälle und das „Gewitterasthma“ verantwortlich gemacht wird [24, 25].

Die IgE-vermittelten Typ-1-Allergien auf *Alternaria* spp. sind hierbei im Bereich der unteren Atemwege zu unterscheiden von der exogen-allergischen Alveolitis [26, 27].

Fallbeschreibungen

Wir berichten über zwei Patienten mit typischer Anamnese einer persistierenden Symptomatik einer Rhinitis allergica mit Symptomverstärkung im Zeitraum von Juli/August bis November, bei denen mittels Pricktestung und IgE-Bestimmung im Serum kein Nachweis einer allergischen Rhinitis gelang.

Bei Patient 1 handelte es sich um einen 41-jährigen Maurer, der seit 7 Jahren typische Symptome einer ganzjährigen Rhinitis zeigte, die auf topische GKS (Mometason, Budesonid) ansprachen. Eine Pricktestung auf typische Aeroallergene war bereits vor 5 Jahren alio loco mit

negativem Ergebnis durchgeführt worden. Nasenendoskopie und ultrasonografische Diagnostik zeigten außer einer Hyperplasie der unteren Nasenmuscheln keinerlei Zeichen einer Pathologie der endonasalen Schleimhäute, des Nasengerüsts oder der Nasennebenhöhlen.

■ Patientin 2 war eine 28-jährige Krankenschwester, die bei Erstvorstellung über typische Symptome einer ganzjährigen AR seit 10 Jahren berichtete. Anamnestisch wurde eine Symptomlinderung durch Einnahme von oralen Antihistaminika (Fexofenadin) und topischen GKS (Beclomethasondipropionat, Momethasonfuroat) beschrieben. Nasenendoskopie und ultrasonografische Diagnostik zeigten einen Zustand nach Nasenseptumkorrektur vor 3 Jahren mit einer Nasenmuschelhyperplasie beidseits ohne weitere aktuelle Zeichen einer Pathologie des Nasengerüsts oder der Nasennebenhöhlen.

Bei beiden Patienten wurde eine Pricktestung mit folgenden Aeroallergenen durchgeführt, die – mit Ausnahme der Histaminkontrolle – ein komplett negatives Ergebnis zeigte: Birke, Erle, Hasel, Beifuß, Wegerich, Ambrosia, Gräsermischung, Roggen, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, Katze und Hund.

Der Nachweis allergenspezifischer Antikörper vom Typ IgE im Serum für o. g. Allergene (Immulate, Fa. Siemens) war ebenfalls komplett negativ, das Gesamt-IgE betrug beim ersten Patienten 21 U/ml, bei der Patientin 18 U/ml.

Im Nasensekret von Patient 1 war das Gesamt-IgE mit 697 IU/ml deutlich erhöht nachweisbar, ebenso das spezifische IgE gegen *A. alternata* 58,3 kU/l und gegen Alt a1 mit 51,9 kU/l.

Im Nasensekret von Patientin 2 war das Gesamt-IgE mit 494 IU/ml ebenfalls deutlich erhöht nachweisbar, wie auch das spezifische IgE gegen *A. alternata* mit 44,7 kU/l und gegen Alt a1 mit 40,3 kU/l.

In der rhinomanometrisch-kontrollierten, titrierten nasalen Provokations-

testung (tNPT) mit *A. alternata* (ALK, Hamburg) gemäß den Vorgaben des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie [28] reagierte Patient 1 bereits auf eine Allergendosis von nur 5 SQE/ml hoch positiv. Patientin 2 reagierte in der tNPT auf 50 SQE/ml deutlich positiv.

Methodik

Zur Nasensekretgewinnung wurde ein Verfahren verwendet, welches langjährig gut etabliert in der rhinologischen Diagnostik ist [29, 30]. Hierzu wurden Schaumstoffsammler mit einer Kantenlänge von 19 mm und 4 mm Stärke unter rhinoskopischer Kontrolle beidseits zwischen Septum und Kopf der unteren Muschel eingelegt. Dort verblieben sie für ca. 10 min und wurden anschließend in ein Laborröhrchen mit Abstandhalter gegeben und mit diesem bei 2000 U/min für 15 min zentrifugiert. Der flüssige Unterstand wurde dann von zellulären und anderen Festbestandteilen separiert und die Solphase dekantiert. Das unverdünnte Nasensekret wurde anschließend unverzüglich in flüssigem Stickstoff eingefroren und für die Laboranalysen bei –80° C gelagert. Die gewonnene Nasensekretmenge wurde für alle Proben dokumentiert. Wie üblich dienten Albuminbestimmungen der Erfassung von Verdünnungseffekten durch Plasmaübertritt infolge erhöhter Gefäßpermeabilität [9]. Spezifische Antikörper vom Typ IgE wurden mittels eines kommerziell erhältlichen Enzym-Immunoassays der Fa. Phadia/ThermoFisher (Freiburg/Breisgau) in Doppelbestimmung nachgewiesen. Zur externen Laborqualitäts-sicherung erfolgten Kontrollmessungen in Ringversuchen gemäß INSTAND-Standard.

Diskussion

Lokale Immunmechanismen bei allergischer Rhinitis

Patienten, die an einer allergischen Rhinitis leiden, zeigen in der Regel eine mit TH2-Zellen, Basophilen, Eosinophilen, Langerhanszellen und Mastzellen assoziierte, IgE-vermittelte Reaktion in der

Nasenschleimhaut [31, 32]. Als eine der ersten Kontaktstellen zwischen inhalier-ten Aeroallergenen und Immunsystem erfüllt die nasale Mukosa eine wichtige Aufgabe. Sie ist der Ort, an dem die Allergene von antigenpräsentierenden Zellen prozessiert und im Anschluss von T-Zellen präsentiert werden. Über den Isotypenswitch der B-Zellen kommt es zur IgE-Produktion. Bei Patienten mit AR [33] und NAR [34] befinden sich in der Mukosa des gesamten Respirationstraktes zahlreiche dendritische Zellen, die als professionelle antigenpräsentierende Zellen (APCs) bekannt sind.

Spezifische IgE-Antikörper konnten schon in den 1970er Jahren von verschiedenen Autoren im nasalen Sekret von Patienten mit AR nachgewiesen werden [35–37]. Platt-Mills [37] konnte belegen, dass im nasalen Sekret die Konzentration der Gräser-spezifischen sIgE-, IgG- und IgA-Antikörper erhöht ist, nicht jedoch im Speichel. Diese frühen Ergebnisse legten die Vermutung nahe, dass bei AR-Patienten lokale allergische Reaktionen der Mukosa stattfinden.

Bei der IgE-vermittelten Immunreaktion spielen T-Zellen eine wichtige Rolle, da sie als einzige Zellen die durch APCs prozessierten und präsentierten Antigene erkennen. Die daraufhin sezernierten Mediatoren Interleukin 4 (IL-4), IL-13 und die CD40-CD40 L-Interaktion induzieren die Reifung der B-Zellen zu Plasmazellen und den Isotypenswitch (Wechsel der Ig-Klasse durch selektive Rekombination der schweren Immunglobulinketten) [38].

Mastzellen haben als wichtige Effektorzellen der Akute-Phase-Reaktion maßgeblichen Anteil an der Aufrechterhaltung der IgE-Produktion. In der Nasenschleimhaut von Patienten mit AR setzen die Mastzellen größere Mengen IL-4 und IL-13 frei und führen somit zu höheren IgE-Spiegeln als T-Zellen [39]. An Mastzellen kann lokal in der nasalen Mukosa die Bindung der von Plasmazellen sezernierten IgE-Antikörper erfolgen [40]. Die Expression von ϵ -Keimbahn-Transkripten und mRNA für die schwere ϵ -Kette von IgE in der nasalen und bronchialen Mukosa wurde von einigen Autoren geschildert [41–44]. Somit konnte sowohl in Ex-

HNO DOI 10.1007/s00106-015-0005-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg

L. Klimek · C. Bardenhewer · M. Spielhaupter · C. Harai · K. Becker · O. Pfaar

Lokale allergische Rhinitis auf *Alternaria alternata*. Nachweis bei Patienten mit persistierender nasaler Symptomatik

Zusammenfassung

Die heute als „lokale allergische Rhinitis“ (LAR) bezeichnete Sonderform der allergischen Rhinitis (AR) ist durch eine (ausschließlich) lokale, direkt in der Nasenschleimhaut stattfindende IgE-Produktion (spezifische Immunglobuline vom Typ E (sIgE) charakterisiert. Der Nachweis von IgE mit den üblichen Allergietestverfahren im Serum oder in Hauttestungen ist jedoch nicht möglich, weshalb bei diesen Patienten in der Vergangenheit häufig eine nichtallergische Rhinitis diagnostiziert wurde. Die Diagnose der LAR wird durch klinische Symptome, den lokalen Nachweis von sIgE im Nasensekret und/oder eine positive nasale Allergenprovokationstestung gestellt. Erste diagnostische Schritte beinhalten die ausführliche Anamnese, einen Hauttest und die In-vitro-Diagnostik aus dem Serum.

Bei passender Anamnese sollte darauf die Quantifizierung des nasalen spezifischen IgE und der nasalen Provokationstests mit in Frage kommenden Allergenen folgen. Wir berichten über zwei Fälle einer LAR auf *Alternaria alternata* mit persistierenden Symptomen einer allergischen Rhinitis, die durch nasale Provokationstestungen und Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern auf *Alternaria alternata* im Nasensekret diagnostiziert wurden.

Dies sind gemäß aktueller Literaturrecherche die weltweit zweiten Fallbeschreibungen einer LAR auf *Alternaria alternata*.

Schlüsselwörter

Alternaria · Hypersensibilität · Immunglobulin E · Nasenschleimhaut · Provokationstest

Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata*. Evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa

Abstract

In a subgroup of patients with symptoms of allergic rhinitis (AR), no systemic sensitization can be detected in skin tests or serum. These patients are considered to be afflicted with so-called “local allergic rhinitis” (LAR) with IgE-production exclusively at the site of the nasal mucosa. Patients without any positive allergy test results but seasonal (intermittent) or perennial (persistent) allergic symptoms were often misdiagnosed as having “non-allergic rhinitis” (NAR) in the past. However, there is evidence for a specific IgE-production in the nasal mucosa in these patients without systemic sensitization. The diagnosis of LAR is confirmed by clinical symptoms, the detection of specific IgE

production in the nasal mucosa and/or nasal provocation tests.

We report on two cases of LAR to *Alternaria alternata* with symptoms of persistent allergic rhinitis that have been diagnosed by positive allergenspecific nasal challenge tests and specific IgE determinations in nasal secretions. According to an actual literature research, this is the second report published on LAR caused by *Alternaria alternata*.

Keywords

Alternaria · Hypersensitivity · Immunoglobuline E · Nasal mucosa · Nasal provocation test

vivo- [9, 45, 46] als auch in In-vitro-Untersuchungen [47, 48] eine IgE-Produktion in der Nasenschleimhaut von AR-Patienten nachgewiesen werden.

Lokale allergische Rhinitis: Die ausschließlich lokale sIgE-Produktion

Huggins und Brostoff gelang 1975 [49] als erster Arbeitsgruppe der Nachweis von sIgE im nasalen Sekret und positivem nasalem Provokationstest (NPT) auf *D. pteronyssinus* bei einer Gruppe von Patienten mit positiver Anamnese-

se einer Hausstaubmilbenallergie, aber negativen Testergebnissen bei Pricktest und Nachweis von IgE im Serum gegen *D. pteronyssinus*. Die Arbeitsgruppe von Rondón et al. konnte bei LAR-Patienten mit negativen Hauttestungen und Fehlen von sIgE im Serum, aber positivem NPT belegen, dass sowohl spezifisches IgE gegen *D. pteronyssinus* [9] sowie gegen Gräser- und Olivenpollen [45], als auch erhöhte Spiegel von eosinophilem kationischem Protein (ECP) im Nasensekret während natürlicher Allergenexposition vorhanden war.

Lokale allergische Rhinitis: Pathophysiologie

Erhöhte IgE-Werte gelten seit der Entdeckung der IgE-Antikörper [50] als charakteristisches Merkmal atopischer Erkrankungen. Klinisch ist die AR vom Typ 1 als IgE-vermittelte Typ-2 T-Helferzell- (TH2) assoziierte [51] inflammatorische Reaktion der nasalen Mukosa auf Allergene definiert. Durch den sogenannten Immunglobulin-Klassenwechsel (Isotypenswitch) von B-Zellen kommt es zur Produktion von IgE. Dieser Klassenwechsel zum IgE in Plasmazellen kommt durch bevorzugte Produktion spezieller Genprodukte zustande, die für verschiedene IgE-Formen kodieren, und wird hauptsächlich durch IL-4 und IL-13 getriggert. Um sich überhaupt in eine IgE-bildende Plasmazelle differenzieren zu können, benötigt die B-Zelle ein weiteres Signal, das durch die Interaktion der membranständigen Moleküle CD40 auf B-Zellen mit CD40 L auf aktivierten T-Zellen gegeben wird [32]. Die Immunglobulin-Synthese der Plasmazellen wird durch zahlreiche weitere Signale moduliert, beispielsweise induziert das Zytokin IL-6 die Ig-Synthese generell, während IFN- γ als wichtigster Inhibitor der IgE-Produktion gilt. TH1-Zellen und CD8⁺T-Zellen synthetisieren IFN- γ und üben so einen hemmenden Einfluss auf die IgE-Synthese aus [32]. Positive Signale für die IgE-Synthese (CD40 L, IL-4) stammen u. a. von den TH2-Zellen, die bei Atopikern systemisch erhöht nachweisbar sind. Vorbedingung für die lokale IgE-Synthese durch B-Zellen ist die allergenspezifische Akti-

vierung von TH2-Zellen. Die Allergene, welche Typ-1-Allergien auslösen, sind gemeinhin komplexe Moleküle (Proteine oder Glykoproteine). Diese besitzen eine Primärstruktur, also eine Sequenz zahlreicher Aminosäuren in bestimmter Reihenfolge. Durch diese Primärstruktur wird die räumliche Anordnung der Sequenzen zueinander (Sekundärstruktur) bestimmt. Daraus wiederum ergibt sich bei größeren Molekülen eine charakteristische Faltung, die Tertiärstruktur genannt wird. Die Anteile des Allergens, die spezifisch von der variablen Region des T-Zell-Rezeptors erkannt werden, bezeichnet man als T-Zell-Epitope, welche meist aus Peptiden (Primärstruktur) bestehen. Die an B-Zellen (an die variable Region der Ig-Moleküle) bindenden Anteile des Allergens werden B-Zell-Epitope genannt und sind häufig von der Konformation abhängig (Tertiärstruktur).

Die Einteilung der T-Helferzellen erfolgt entsprechend ihrer Zytokinproduktion. TH0-Zellen sind noch nicht determinierte CD4⁺T-Helferzellen und können sich entweder in IFN- γ -, TNF- α - und IL-2-produzierende TH1-Zellen differenzieren oder in TH2-Zellen, welche u. a. IL-4, -5, -6, -10 und -13 sezernieren [32]. Die freigesetzten Mediatoren fungieren für den jeweiligen Zelltyp als Wachstumsfaktoren und inhibieren die Entwicklung des jeweils andern TH-Typs (z. B. IFN- γ von TH1 inhibiert TH2 und IL-10 von TH2 inhibiert TH1). Welcher der beiden Zelltypen sich initial aus einer TH0-Zelle entwickelt, wird maßgeblich durch die Präsenz bestimmter Zytokine entschieden und evtl. auch durch unterschiedliche kostimulatorische Signale beeinflusst (ggf. auch durch verschiedene antigenpräsentierende Zellen). Die Differenzierung zum TH2-Zelltyp wird also durch IL-4 begünstigt, während IL-12 die TH1-Entwicklung fördert. Demzufolge erfordert die lokale IgE-Produktion ein Zytokinmilieu in dem die TH2-fördernden Mediatoren dominieren. Da die Epithelzellen der Nasenschleimhaut das lokale Zytokinmilieu prägen, ist eine entsprechende Stimulation dieser unabdingbar. Dieser Umstand konnte bei entsprechenden Patienten belegt werden. Anhand von immun-

histochemischen Studien und In-situ-Hybridisierungsuntersuchungen nasaler Mukosabiopsien konnte demonstriert werden, dass sich bei AR-Patienten und einem Großteil der LAR-Patienten identische lokale TH2- und IgE-vermittelte Immunvorgänge abspielen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verfügt die Schleimhaut dieser Patienten über größere Populationen von Mastzellen [11, 52], Eosinophilen [53], T-Lymphozyten, lymphozytären Subpopulationen und CD3⁺CD45RA⁺-Zellen [34, 54, 55]. Es besteht eine enge positive Korrelation zwischen der nasalen Symptomatik und der Anzahl dieser Zellen [54, 55].

In der Routinediagnostik haben sich aus Gründen der Praktikabilität die nichtinvasiven Verfahren wie die Durchflusszytometrie von Nasenzytologie-Zellpräparaten gegenüber der invasiven Biopsie durchgesetzt. LAR-Patienten mit positivem NPT auf *D. pteronyssinus* [9] sowie Gräser- und Olivenpollen [45] zeigten in einer während natürlicher Allergenexposition (Pollen, Milben) durchgeführten Durchflusszytometrie ein Zellverteilungsmuster, welches dem der AR-Patienten hinsichtlich einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen, Basophilen, Mastzellen, CD3⁺T-Zellen und CD3⁺CD4⁺T-Zellen sehr ähnelte. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei LAR-Patienten die TH2-Zellen vermehrten Anteil an der Entzündungsreaktion der Nasenschleimhaut hatten. In einer Gruppe von Patienten mit vorheriger Diagnose einer NAR konnte nach nasaler Allergenprovokation neben der TH2-assoziierten Inflammation sowohl die Produktion von sIgE als auch eine Erhöhung der Entzündungsmediatoren detektiert werden [19].

Diagnostik: Nasale Provokationstestung

In mehreren Studien an Patienten mit saisonaler oder perennaler Rhinitis fiel die nasale Provokationstestung (NPT) positiv aus, während sich in Hauttestungen und/oder serologischen Untersuchungen keine allergische Sensibilisierung nachweisen ließ. Die Patienten zeigten nach NPT mit verschiedenen Aeroallergenen

positive Sofort- und Spätphasenreaktionen sowie biphasische Doppelreaktionen [9, 45, 52, 56].

An einer Probandengruppe mit 21 bisher ungeklärten Fällen von perennialer Rhinitis führte die Arbeitsgruppe von Carney et al. im Jahr 2002 [57] NPT mit verschiedenen Aeroallergenen (u. a. *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, Gräserpollenmischung, Katzen- und Hundepithelien) durch. In mehr als 62 % der Fälle fiel der rhinomanometrisch kontrollierte NPT vorherrschend gegen Hausstaubmilben positiv aus.

Wedbäck et al. [56] konnten 2005 bei 47 % der von ihnen untersuchten Patienten mit saisonalen Beschwerden positive Reaktionen auf den NPT mit Birkenpollen nachweisen.

Eine 2007 von Rondón et al. durchgeführte Vergleichsstudie schloss insgesamt 110 Probanden ein, davon 50 Patienten mit perennialer Rhinitis aber negativen Ergebnissen der Haut- und In-vitro-Testungen, 30 Patienten mit nachgewiesener ganzjähriger AR und 30 gesunde Kontrollpersonen [9]. Hiervor zeigten 54 % der Patienten mit bis dato ungeklärter Rhinitis nach initial bilateralem NPT mit *D. pteronyssinus* ein positives Ergebnis, das bei 63 % von ihnen als Sofortphasenreaktion und bei 37 % biphasisch ausfiel, während sich eine isolierte Spätphasenreaktion bei keinem Patienten einstellte. Im Jahre 2008 wurden diese Ergebnisse von derselben Arbeitsgruppe in einer späteren Vergleichsstudie bestätigt [45]. Hierbei wurden 32 Patienten mit saisonaler Symptomatik ohne vorhergehenden positiven Allergienachweis und 35 Patienten mit AR gegen Gräser- und/oder Olivenpollen einer Kontrollgruppe mit 50 Probanden gegenübergestellt. Von den Patienten mit saisonaler Symptomatik ohne vorherigen Nachweis einer Allergie demonstrierten 63 % eine Sofortreaktion oder biphasische Reaktion auf den durchgeführten NPT mit Gräser- und/oder Olivenpollen. Die in Spanien lebenden Patienten berichteten ausnahmslos von nasaler Symptomatik vorwiegend im Zeitraum von April bis Juni, der mit der spanischen Pollenflug-saison für Gräser und Oliven korreliert. Trotz der negativen Hauttests und negativer IgE-Serologie konnte durch die The-

rapie mit intranasalen Glukokortikoiden und oralen Antihistaminika eine signifikante Verbesserung der Symptome erzielt werden. Die Evaluation der nasalen Reaktion auf den NPT erfolgte in beiden Studien sowohl mittels akustischer Rhinomanometrie als auch einer visuellen Analogskala bezüglich des Schweregrades der nasalen Symptome.

Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete im Jahr 2011 [58] auch über die Möglichkeit, mit einer Mischung verschiedener Aeroallergene einen NPT als Screening für verschiedene LAR-Formen durchzuführen. Hierbei wurden zwei verschiedene Allergen-Panels verwendet, eines für Patienten mit saisonalen Beschwerden und eines für Patienten mit perennialen Symptomen.

Die Ergebnisse dieser Testungen mit „multiplen-Allergen-NPT-Lösungen“ wiesen eine 100 %ige Konkordanz zu den Testungen mit Einzelallergenen auf. Es wurden weder falsch-positive noch falsch-negative Ergebnisse beobachtet [58]. Die aufwendige Diagnostik bei LAR-Patienten konnte somit um 75 % reduziert werden (von 144 Arztbesuchen auf 65 Arztbesuche) [58].

Der NPT hat sich bei der Erforschung der Pathophysiologie der AR und zur Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs der inflammatorischen Mediatorfreisetzung im Nasensekret als wertvolles Instrument erwiesen [59–62].

Die Kinetik der lokalen Produktion von spezifischem IgE, ECP und Tryptase als Reaktion auf einen NPT mit Gräserpollen bei LAR-Patienten war ebenfalls Gegenstand der Forschung von Rondón et al [63]. Die durch die NPT provozierte Aktivierung der Mastzellen, Eosinophilen und der IgE-Synthese wurde an einer vermehrten Freisetzung von Tryptase, ECP und sIgE-Antikörpern im Nasensekret gemessen. Die Menge der sezernierten Tryptase zeigte eine starke positive Korrelation zu den nasalen Beschwerden (Juckreiz und Niesen) und ein vom Reaktionstyp abhängiges Freisetzungsmuster. Isolierte Sofortphasenreaktionen gingen mit signifikant erhöhten Tryptasespiegeln 15 und 60 min nach der Provokation einher. Biphasische Reaktionen waren hingegen durch deutlich erhöhte Konzentrationen der Trypta-

se nach 15 und 60 min sowie nach 6 h charakterisiert. Bereits 15 min nach Provokation zeigte die ECP eine signifikante Erhöhung und stieg im weiteren Beobachtungsverlauf (nach 1, 6 und 24 h) sukzessiv an. Ebenso nahm die Konzentration des nasal gemessenen spezifischen IgE nach Provokation über einen Zeitraum von 24 h zu. Die Kinetik von ECP und sIgE wies jedoch keinen Unterschied zwischen reinen Sofortphasenreaktionen und biphasischen Reaktionen auf.

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die nasale Symptomatik (Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe, Obstruktion) bei AR und LAR identisch ist und oftmals mit konjunktivalen Beschwerden einhergeht. Gute Therapieerfolge werden mit nasalen Glukokortikoiden und oralen Antihistaminika erzielt [9, 45, 63]. Genau wie bei der AR, kann sich die Symptomatik der LAR persistierend oder intermittierend und saisonal oder perennial präsentieren [9, 45, 56]. Die symptomatische Schweregradeinteilung der LAR erfolgt analog zur AR als mild, moderat oder schwer. Die enge Assoziation der LAR mit Konjunktivitis und bronchialem Asthma sollte nicht außer Acht gelassen werden [9, 45, 63].

Diagnostik: Praktisches Vorgehen

Um die lokal begrenzte Produktion von sIgE mit Induktion einer lokalen Typ-1-allergischen Reaktion der nasalen Mukosa bei der LAR nachweisen zu können, sind verschiedene diagnostische Schritte erforderlich. Ausgangspunkt bildet die ausführliche Anamnese, gefolgt von einem Hauttest (Prick- und/oder Intrakutantest) und serologische Untersuchungen auf totales und spezifisches IgE jeweils die Allergene betreffend, die mit Symptomatik und zeitlichem Verlauf korrelieren. Gesetzt den Fall, dass diese Allergietests negativ ausfallen die Anamnese jedoch zu einer allergischen Genese der Symptome passt, sollte zunächst die Messung des nasalen sIgE sowie NPT mit den verdächtigen Allergenen erfolgen.

Hierbei ist zu beachten, dass bei Patienten mit intermittierenden Symptomen die Diagnostik während oder zeitnah nach Allergenexposition durchgeführt

werden sollte, da das lokal gebildete sIgE offenbar sowohl schnell sezerniert wird, als auch einem raschen Abbau unterliegt [63]. Einige Autoren mutmaßen die mögliche Entwicklung einer AR oder LAR aus einer NAR im natürlichen Krankheitsverlauf [64, 65]. Rondón et al. entdeckten in einer in den Jahren von 2000–2004 durchgeführten Studie bei 24 % der insgesamt 180 Probanden, bei denen zuvor eine NAR diagnostiziert worden war, eine De-novo-Sensibilisierung gegen Aeroallergene im Hauttest und/oder der Serum-IgE-Bestimmung [16]. Folglich kann es sich in einzelnen Fällen auszahlen, die o. g. Allergietestungen nach einer längeren Zeitspanne erneut durchzuführen.

Hinsichtlich einer LAR auf *Alternaria* spp. liegt bislang nur eine Studie aus Italien vor, deren Ergebnisse sehr widersprüchlich erscheinen [66]. Diese Arbeitsgruppe untersuchte 55 Patienten mit Symptomen einer allergischen Rhinitis zur Sporulationszeit von *Alternaria*. Von diesen hatten 37,5 % einen positiven Pricktest auf *Alternaria* spp. und 80,3 % einen positiven Nachweis von spezifischen IgE-Antikörper gegen *Alternaria* spp. im Nasensekret. Von diesen hatten 19,6 % einen positiven Pricktest bei fehlendem IgE-Nachweis im Nasensekret, während 64,3 % einen negativen Pricktest bei positivem IgE-Nachweis im Nasensekret aufwiesen [66]. Nur 16,1 % der Patienten waren in beiden Testungen positiv. Der gleichzeitige Nachweis von spezifischen *Alternaria*-IgE-Antikörpern bei positivem NPT wurde bei 69,6 % beobachtet, wogegen ein positiver Pricktest und positiver NPT bei 26,8 % der Patienten vorlagen.

Nach unserer Einschätzung deuten die hier dargestellten Ergebnisse auf methodologische Fehler in der Durchführung dieser Studie hin. Sowohl die Häufigkeit der positiven *Alternaria*-IgE-Nachweise im Nasensekret als auch die geringe Übereinstimmung mit sowohl Pricktest als auch mit NPT deuten auf einen systematischen Fehler hin.

Spezifische Therapie

Grundsätzlich stehen für die LAR dieselben Therapieoptionen zur Verfügung,

wie für die generalisierte AR [67]. Diese bestehen aus topischen (und z. T. systemischen) Glukokortikosteroiden, topischen und systemischen Antihistaminika und weiteren Antiallergika. Ob die spezifische Immuntherapie auch für die Behandlung der LAR in Frage kommt, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung, jedoch lassen erste Studienergebnisse vermuten, dass LAR Patienten mit einer Gräserpollenallergie von dieser Therapieform profitieren [68]. Allerdings liegen bisher keine Daten zur Immuntherapie mit anderen Allergenen – insbesondere mit Pilzallergenen – vor.

Fazit für die Praxis

- Die rein lokale IgE-Produktion in der Nasenschleimhaut bedingt eine Sonderform der allergischen Rhinitis, die lokale allergische Rhinitis (LAR).
- Bislang kam es häufig vor, dass eine LAR nicht als solche erkannt und daraufhin fälschlicherweise als Form der nichtallergischen Rhinitis (NAR) eingestuft wurde.
- Erste diagnostische Schritte beinhalten die ausführliche Anamnese und einen Hauttest (Prick- und/oder Intrakutantest) mit für die jeweilige Symptomatik und den zeitlichen Verlauf in Frage kommenden Allergenen. Daran sollte sich eine serologische Untersuchung auf totales und spezifisches IgE mit derselben Allergenauswahl anschließen.
- Lässt sich trotz entsprechender Anamnese keine Allergie nachweisen, sollte zeitnah zur Allergenexposition die Quantifizierung des spezifischen IgE im Nasensekret und ein nasaler Provokationstests mit den relevanten Allergenen durchgeführt werden.
- Die Therapie der LAR unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Behandlung der generalisierten AR.
- Die Möglichkeit einer lokalen Sensibilisierung auf *Alternaria* sollte bei passender Anamnese und Klinik in Erwägung gezogen und diagnostisch abgeklärt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden,
Deutschland
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Klimek, C. Bardenhewer, M. Spielhauer, C. Harai, K. Becker und O. Pfaar geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Klimek L, Von Bernus L, Pfaar O (2013) Local (exclusive) IgE production in the nasal mucosa. Evidence for local allergic rhinitis. HNO 61(3):217–223
2. Linneberg AR, Nielsen NH, Madsen FF, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2002) Increasing prevalence of specific IgE against aeroallergens in an adult Danish population – two cross-sectional studies in 1990 and 1998. Ugeskr Laeger 164(35):4061–4065
3. Fokkens WJ (2002) Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep 2(3):203–209
4. Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V (2007) Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. Allergy 62(9):1033–1037
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 63(Suppl 86):8–160
6. Ng ML, Warlow RS, Chrisanthan N, Ellis C, Walls RS (2000) Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). Clin Exp Allergy 30(10):1417–1422
7. Van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ (2005) Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. Allergy 60(12):1471–1481
8. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS (2003) 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. Clin Exp Allergy 33(10):1374–1379
9. Rondón C, Romero JJ, Lopez S et al (2007) Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 119(4):899–905
10. Van Rijswijk JB, Blom HM, Kleinjan A, Mulder PG, Rijntjes E, Fokkens WJ (2003) Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. Rhinology 41(1):25–30
11. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS (2001) Evidence for an inflammatory

- pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 31(6):864–872
12. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF Jr et al (2002) Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 88(4):385–390
 13. Klimek L, Schendzielorz P, Högger P (2011) Nasale Glukokortikosteroid-Therapie: Ein Update. *Allergologie* 34:307
 14. Blom HM, Severijnen LA, Van Rijswijk JB, Mulder PG, Van Wijk RG, Fokkens WJ (1998) The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 28(11):1351–1358
 15. Blom HM, Van Rijswijk JB, Garred IM, Mulder PG, Timmermans T, Gerth Van Wijk R (1997) Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 27(7):796–801
 16. Rondon C, Dona I, Torres MJ, Campo P, Blanca M (2009) Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 123(5):1098–1102
 17. Rondon C, Canto G, Blanca M (2010) Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10(1):1–7
 18. Rondon C, Fernandez J, Canto G, Blanca M (2010) Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Invest Allergol Clin Immunol* 20(5):364–371 (quiz 362 p following 371)
 19. Rondon C, Campo P, Togias A et al (2012) Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 129(6):1460–1467
 20. Klimek L, Buhl R, Knop J (2011) *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart
 21. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F (2002) cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 325(7361):411–414
 22. Simoni M, Lombardi E, Berti G et al (2005) Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study. *Occup Environ Med* 62(9):616–622
 23. Schultze-Werninghaus G, Levy J, Bergmann EM, Kappos AD, Meier-Sydow J (1987) Clinical significance of airborne *Alternaria tenuis*-spores: seasonal symptoms, positive skin and bronchial challenge tests with *Alternaria* in subjects with asthma and rhinitis. *Experientia Suppl* 51:153–156
 24. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F (1999) Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 103(4):709–711
 25. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM (2007) Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 120(3):610–617
 26. Sennekamp J (1998) Exogen-allergische Alveolitis. Düstri, München-Deisenhofen
 27. Schultze-Werninghaus G, Levy J, Bergmann EM, Kappos AD, Meier-Sydow J (1986) Klinische Bedeutung von Sensibilisierungen gegen *Alternaria tenuis* bei Asthma bronchiale: Vergleich von Anamnese, Haut- und Provokationsproben mit Sporenhäufigkeit im Aeroplankton – eine retrospektive Analyse. *Allergologie* 9:525–531
 28. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O et al (2002) Durchführung des nasalen Provokations-tests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. *Allergo J* 11:29–36
 29. Klimek L, Riechelmann H, Amedee R (1996) Eosinophil Cationic Protein in nasal secretions and blood serum in grass-pollen allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 10:319–323
 30. Klimek L, Rasp G (1996) Zellaktivierungsmarker bei Rhinitis und Rhinosinusitis: Eosinophiles Kationisches Protein (ECP). *Laryngo-Rhino-Otol* 75:665–670
 31. Romagnani S (1991) Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 12(8):256–257
 32. Klimek L, Pfaar O (2011) Allergische Rhinitis. Immunologische und neurogene Mechanismen. *Hno* 59:1191–1197
 33. Holt PG, Upham JW (2004) The role of dendritic cells in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4(1):39–44
 34. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS et al (2004) Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy* 59(2):204–212
 35. Tse KS, Wicher K, Arbesman CE (1970) IgE antibodies in nasal secretions of ragweed-allergic subjects. *J Allergy* 46(6):352–357
 36. Ishizaka K, Newcomb RW (1970) Presence of gammaE in nasal washings and sputum from asthmatic patients. *J Allergy* 46(4):197–204
 37. Platts-Mills TA (1979) Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol* 122(6):2218–2225
 38. Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, Gascan H, De Vries JE (1990) Structure and expression of germline epsilon transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J Exp Med* 172(2):463–473
 39. Pawankar R, Yamagishi S, Yagi T (2000) Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol* 14(5):309–317
 40. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR et al (2001) Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol* 31(12):3422–3431
 41. Ying S, Humbert M, Meng Q et al (2001) Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107(4):686–692
 42. Cameron L, Gounni AS, Frenkiel S, Lavigne F, Vercelli D, Hamid Q (2003) evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol* 171(7):3816–3822
 43. Coker HA, Durham SR, Gould HJ (2003) Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol* 171(10):5602–5610
 44. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP et al (1997) Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol* 27(11):2899–2906
 45. Rondon C, Dona I, Lopez S et al (2008) Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 63(10):1352–1358
 46. Kleinjan A, Godthelp T, Van Toornenbergen AW, Fokkens WJ (1997) Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 99(4):515–521
 47. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C (1997) Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 99(7):1492–1499
 48. Zurcher AW, Derer T, Lang AB, Stadler BM (1996) Culture and IgE synthesis of nasal B cells. *Int Arch Allergy Immunol* 111(1):77–82
 49. Huggins KG, Brostoff J (1975) Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 2(7926):148–150
 50. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM (1966) Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 97(1):75–85
 51. Durham SR, Ying S, Varney VA et al (1992) Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 148(8):2390–2394
 52. Berger G, Goldberg A, Ophir D (1997) The inferior turbinate mast cell population of patients with perennial allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol* 11(1):63–66
 53. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V et al (1992) increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 89(4):877–883
 54. Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE (2005) Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 115(3 Suppl 1):S414–441
 55. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM (1990) Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93(1):66–72
 56. Wedback A, Enbom H, Eriksson NE, Moverare R, Marcus I (2005) Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) – a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology* 43(2):86–92
 57. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS (2002) Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy* 32(10):1436–1440
 58. Rondon C, Blanca-Lopez N, Aranda A et al (2011) Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after pre-seasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 127(4):1069–1071
 59. Naclerio RM, Proud D, Togias AG et al (1985) Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 313(2):65–70
 60. Castells M, Schwartz LB (1988) Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 82(3 Pt 1):348–355
 61. Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chantal I, Godard P, Michel FB (1988) Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol* 82(5 Pt 1):869–877
 62. Wagenmann M, Schumacher L, Bachert C (2005) The time course of the bilateral release of cytokines and mediators after unilateral nasal allergen challenge. *Allergy* 60(9):1132–1138
 63. Rondon C, Fernandez J, Lopez S et al (2009) Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 124(5):1005–1011 (e1001)

- 64. Bodtger U, Poulsen LK, Linneberg A (2006) Rhinitis symptoms and IgE sensitization as risk factors for development of later allergic rhinitis in adults. *Allergy* 61(6):712–716
- 65. Scadding GK (2007) Further marches: allergic and non-allergic. *Clin Exp Allergy* 37(4):485–487
- 66. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C (2012) A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 40(2):71–74
- 67. Klimek L, Pfaar O, Grevers G (2009) Therapeutische Möglichkeiten bei allergischer Rhinitis. *MMW* 9:1–4
- 68. Rondon C, Lopez S, Lisbona J, Meléndez L, Torres MJ, Blanca M (2009) Immunotherapy with grass pollen in patients with „Local Allergic Rhinitis“. *J Allergy Clin Immunol* 125(2):AB37 (Supp.1)