

Aus der
Universitäts- Hautklinik Tübingen

**Prädiktiver Wert einer oralen Expositionstestung mit
Kofaktoren bei Anstrengungsinduzierter Weizenallergie
(WDEIA)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Freytag, Hannah**

2021

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. T. Eigentler
2. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Henes
Tag der Disputation:	04.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen.....	1
1.1.1 Definition der Allergie und Anaphylaxie.....	1
1.1.2 Pathophysiologie.....	1
1.1.3 Auslöser der Anaphylaxie.....	3
1.1.4 Summationsanaphylaxie.....	4
1.1.5 Klinische Manifestation und Einteilung der Anaphylaxie.....	5
1.1.6 Differentialdiagnosen der Anaphylaxie.....	6
1.1.7 Diagnostik der Anaphylaxie.....	7
1.1.8 Therapie der Anaphylaxie.....	7
1.2 WDEIA.....	8
1.2.1 Definition.....	8
1.2.2 Auslöser und Allergene von WDEIA.....	9
1.2.3 Symptome der anstrengungsinduzierten Weizenallergie.....	10
1.2.4 Therapie von WDEIA.....	10
1.3 Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern.....	11
1.4 Zielsetzung.....	11
2. Material und Methoden.....	13
2.1 Studiendesign.....	13
2.1.1 Retrospektiv.....	13
2.1.2 Patientenbefragung.....	13
2.2 Material.....	13
2.2.1 Serologische Allergiediagnostik.....	14
2.2.2 Hauttestungen.....	14
2.2.3 Orale Provokationstestung.....	15
2.2.4 Fragebogen.....	16
2.2.5 Ethikantrag.....	17
2.3 Methoden.....	18
2.3.1 Auswertung der Anamnese.....	18
2.3.2 Anaphylaxiegradeinteilung.....	18
2.3.3 Auswertung der Expositionstestung.....	19
2.3.4 Auswertung der Sensibilisierungsmuster.....	19
2.3.5 Auswertung des Fragebogens.....	20
2.4 Datenmanagement und statistische Auswertung.....	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Beschreibung der Studienpopulation.....	22
3.2 Auswertung der Anamnesedokumentation.....	23
3.2.1 Häufigkeit der Reaktionen.....	23
3.2.2 Erstmanifestation.....	23

3.2.3 Auslöser der anaphylaktischen Ereignisse.....	24
3.2.4 Intensität der Reaktionen.....	24
3.3 Sensibilisierungsmuster im Labor.....	25
3.3.1 Weizensensibilisierung und Omega- 5 Gliadin.....	26
3.3.2 Weitere Sensibilisierungen.....	28
3.3.3 Atopie.....	28
3.4 Ergebnisse der Expositionstestung.....	29
3.4.1 Variation der Exposition	30
3.4.2 Kombination der Triggerfaktoren.....	32
3.4.2.1 Reaktionen durch Leerexposition.....	33
3.4.2.2 Reaktionen mit einem Kofaktor.....	33
3.4.2.3 Reaktionen mit zwei Kofaktoren.....	34
3.4.2.4 Reaktionen mit drei Kofaktoren.....	35
3.4.3 Medikamentöse Therapie der Anaphylaxie.....	35
3.4.4 Fallbeispiel.....	36
3.5 Auswertung der Patientenbefragung zum Leben mit anstrengungsinduzierter Weizenallergie.....	37
3.5.1 Allergologische Diät.....	37
3.5.2 Häufigkeit von Anaphylaxien unter Diät.....	38
3.5.2.1 Schwere der Anaphylaxie unter Diät.....	39
3.5.2.2 Maßnahmen bei Anaphylaxie.....	40
3.5.3 Einschätzung der Lebensqualität.....	40
3.5.4 FAQLQ-AF und FAIM Fragebogen.....	41
4. Diskussion.....	43
4.1 WDEIA als Krankheitsentität.....	43
4.2 Expositionstestung bei WDEIA.....	48
4.3 Diät.....	55
4.4 Zusammenfassung und Ausblick.....	63
5. Literatur.....	68
6. Erklärung zum Eigenanteil.....	75
7. Anhang.....	76
Anlage 1: Fragebogen FAQLQ- AF und FAIM, deutsche nicht validierte Form	
Anlage 2: Fragebogen WDEIA	

Abbildungsverzeichnis	
Abbildung 1: Ablauf der oralen Provokationstestung.....	15
Abbildung 2: Minimal- und Maximalreaktion vergangener anaphylaktische Reaktionen im Untersuchungskollektiv im Zusammenhang mit WDEIA.....	25
Abbildung 3: Weizen- (f4) und Omega-5 Gliadin (f416) IgE in kU/l im Gesamtkollektiv.....	27
Abbildung 4: Ergebnisse der Expositionstestung.....	29
Abbildung 5: Erbrachte Leistung in der Fahrradergometer- Belastung während der Expositionstestung in Watt.....	30
Abbildung 6: Ablauf und Ergebnisse der oralen Provokationstestung.....	32
Abbildung 7: Karenzverhalten der Sensibilisierten.....	38
Abbildung 8: Karenzverhalten und Anaphylaxie.....	39

Tabellenverzeichnis	
Tabelle 1: Klassifikation der Überempfindlichkeitsreaktionen.....	2
Tabelle 2: Anaphylaxiegradeinteilung anaphylaktischer Reaktionen	6
Tabelle 3: CAP Klassen zur Einteilung der Testergebnisse.....	20
Tabelle 4: Untersuchungspopulation.....	23
Tabelle 5: Spezifische IgE- Ak im gesamten Untersuchungskollektiv.....	26
Tabelle 6: Demographische Daten der exponierten Personen.....	29
Tabelle 7: Quelle des exponierten Weizens im Zeitverlauf.....	31
Tabelle 8: Reaktionen bei Testung der einzelnen Augmentationsfaktoren.....	33
Tabelle 9: Reaktionen mit einem Kofaktor.....	34
Tabelle 10: Reaktionen mit zwei Kofaktoren (Ergo, ASS, Alkohol, Periode)....	34
Tabelle 11: Reaktionen mit drei Kofaktoren (Ergo, ASS, Alkohol, Periode)....	35
Tabelle 12: Laborparameter des Sonderfalles.....	36
Tabelle 13: Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktion nach Diagnosestellung.....	37
Tabelle 14: Ergebnisse des FAQLQ-AF und FAIM Fragebogens.....	42

Abkürzungsverzeichnis

AADR	allergen avoidance and dietary restrictions
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin- Converting- Enzyme
Ak	Antikörper
Alk	Alkohol
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
EI	emotional impact
Ergo	Ergometrie
Expo	Expositionstestung
FAH	food allergy related health
FAIM	Food Allergy Independent Measure
FAQLQ- AF	Food Allergy Quality- of- life Questionnaire- Adult Form
FDEIA	Food dependent exercise induced anaphylaxis (anstrengungsinduzierte Nahrungsmittelallergie)
HML	high molecular weight
IgE	Immunglobulin E
i.v.	intravenös
LQ	Lebensqualität
LMW	low molecular weight
LTP	Lipid- Transfer Protein
M	Männlich
MID	minimal importance difference
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NMA	Nahrungsmittelallergie
RAE	risk of accidental exposure
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
SPT	Skin Prick Test
sIgE	spezifische IgE- Antikörper
SD	Standarddeviation
Tab.	Tabelle
W	Weiblich
WDEIA	Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis (anstrengungsinduzierte Weizenallergie)
z.B.	zum Beispiel

Einheiten

KU/l	kilo- Units pro Liter
------	-----------------------

1. Einleitung

1.1 Grundlagen allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen

1.1.1 Definition der Allergie und Anaphylaxie

Unter einer Allergie (*griechisch: allos, anders; ergon, Tätigkeit*) versteht man heutzutage eine erworbene Überempfindlichkeitsreaktion auf spezifische exogene Proteine, die gewöhnlich für den Körper unschädlich sind. Nach einer vorangegangenen asymptomatischen immunologischen Sensibilisierung reagiert der Organismus bei erneuter Exposition mit dem Allergen mit einer übersteuerten Immunantwort auf spezifische körperfremde Antigene. Eine allergische Reaktion kann hier bereits durch eine minimale Dosis des Allergens hervorgerufen werden. (Laubenthal and Hugler, 1998)

Der Begriff Anaphylaxie (*griechisch: aphyllaxis, Schutzlosigkeit*) wurde erstmals durch Richet und Portier im Jahre 1902 beschrieben und umschreibt die Maximalvariante IgE- vermittelter allergischer Sofortreaktionen, die den ganzen Organismus erfasst und potentiell lebensbedrohlich ist. (Brockow and Ring, 2013, Mazana and Arino, 1991)

Die Lebenszeitprävalenz einer anaphylaktischen Reaktion beträgt schätzungsweise 3 % in der europäischen Bevölkerung. (Yu and Lin, 2018) Darüber hinaus liegt die Inzidenz einer potentiell lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion annähernd bei 1-3 pro 10.000 Personen, unter denen die Mortalitätsrate 0,5- 2 % und die Zeit zwischen Allergenexposition und Exitus nur wenige Minuten beträgt. (Brockow and Ring, 2006) Genaue epidemiologische Daten liegen durch uneinheitliche Definitionen der Anaphylaxie nicht vor. Außerdem wird nicht jede anaphylaktische Reaktion ärztlich therapiert und dementsprechend dokumentiert. Es ist jedoch bekannt, dass die Inzidenz in den letzten Jahren stetig zugenommen hat. (Werner-Busse et al., 2014)

1.1.2 Pathophysiologie

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bereits 1963 durch Coombs und Gell nach ihrem Pathomechanismus in vier Gruppen klassifiziert. Dabei werden

Reaktionen vom Soforttyp (Typ I), zytotoxische Reaktionen (Typ II) und Immunkomplexreaktionen (Typ III) durch spezifische Antikörper vermittelt. Bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp (Typ IV) wird die Immunreaktion durch zelluläre Mechanismen, insbesondere durch allergenspezifische T-Lymphozyten, induziert. (DeSwarte, 1986, Descotes and Choquet-Kastylevsky, 2001)

Immunologisch werden anaphylaktische Reaktionen, die zu den Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp zählen, meist IgE- vermittelt ausgelöst. (Ring et al., 2014) Hierbei werden durch direkte oder indirekte Mastzellaktivierung nach Antigenbindung verschiedene vasoaktive Mediatoren freigesetzt, die eine allergische Reaktion hervorrufen. (Werner-Busse et al., 2014) Insbesondere Histamin ist in diesem Prozess von Bedeutung und trägt zu den klassischen Symptomen bei, welche bereits nach wenigen Minuten bis hin zu einer Stunde auftreten können. Jedoch kann es auch nach mehreren Stunden noch zu allergischen Ereignissen kommen. In diesem Fall spricht man von verzögerten Reaktionen. (Pichler et al., 2010, Ring et al., 2010) WDEIA zählt nach der Klassifikation der Überempfindlichkeitsreaktionen durch Coombs und Gell zu den IgE- vermittelten Soforttyp- Reaktionen (Typ I).

Tab.1: Klassifikation der Überempfindlichkeitsreaktionen nach Coombs und Gell, 1963

Typ	Pathomechanismus	Antigene	Mediatoren	Reaktionszeit	Klinisches Beispiel
I	IgE- vermittelte Reaktion vom Soforttyp	Medikamente Pollen Nahrungsmittel Bienen- und Wespen gift	Histamin, Serotonin, Bradykinin	Sekunden- Minuten	Nahrungsmittelallergie
II	Zytotoxische Reaktion	Zelloberflächen, z.B. Erythrozyten	Komplement und Zytokine	Stunden	Hämolytische Anämie
III	Immunkomplex- Reaktion	z.B. Medikamente	Komplement und Zytokine	Minuten- Stunden	Vasculitis allergica
IV	T-Zell- vermittelte Immunreaktion vom Spättyp	z.B. Kontaktallergene	Zytokine	12-72 Stunden	Kontaktexzem

1.1.3 Auslöser der Anaphylaxie

Zu den häufigsten Auslösern einer Anaphylaxie zählen Allergene aus Nahrungsmitteln, Medikamenten und Insektengiften. (Werner-Busse et al., 2014) Sowohl die Auslöser, als auch die Stärke der allergischen Reaktion variieren. Während Nahrungsmittel in Europa vor allem im Kindesalter (64,9 %) Hauptauslöser der Anaphylaxie sind, so wird diese im Erwachsenenalter überwiegend durch Insektengifte (48,2 %), meist von Bienen und Wespen und Medikamente (22,4 %) hervorgerufen. Insbesondere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), vor allem Diclofenac, Acetylsalicylsäure (ASS) und Ibuprofen, aber auch Antibiotika, Medikamente zur allergen-spezifischen Immuntherapie und Chemotherapeutika sind häufig für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich. (Worm et al., 2014a)

Nahrungsmittelallergien (NMA) bezeichnen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Nahrungsmittelproteinen und sind für etwa 20,2 % aller anaphylaktischen Ereignisse bei Erwachsenen verantwortlich. (Worm et al., 2014b) Während schätzungsweise 6 % der Kinder und 3- 4 % der Erwachsenen in den USA hiervon betroffen sind, liegt die Prävalenz einer NMA in Europa bei 2- 4 %. (Sicherer and Sampson, 2006, Sicherer, 2002)

Bei zusätzlich vorhandenen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis steigt die Prävalenz einer NMA, beispielsweise bei einer schweren Form der atopischen Dermatitis bei Säuglingen auf bis zu 30 %. (Sampson, 1983) Insgesamt wird angenommen, dass die primäre Sensibilisierung bei NMA gastrointestinal erfolgt. (Boyce et al., 2010)

Unter den Nahrungsmitteln können schwere allergische Reaktionen vor allem durch Milch, Eier, Erdnüsse, Baumnüsse, Fisch und Schellfisch hervorgerufen werden. (Sicherer and Sampson, 2006) Während bei Kindern solche Ereignisse meist durch Milch, Hühnereiweiß, Nüsse, Weizen und Fisch verursacht werden, lösen insbesondere Nüsse und Fisch Reaktionen bei Erwachsenen aus. (Sicherer, 1999b) NMA sind vor allem im Kindesalter häufig und oft mit fortschreitendem Alter nicht mehr beständig. (Sicherer, 1999a)

Risikofaktoren, die das Auftreten und die Schwere einer ernsthaften allergischen Reaktion begünstigen können, sind unter anderem ein hohes oder geringes Lebensalter, Begleiterkrankungen wie Asthma und andere chronische Erkrankungen des Respirationstraktes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, insbesondere starke Ausprägungsformen der Atopie, Stress, sowie Mastozytose, erhöhte basale Serum-Tryptase und bestimmte Medikamente, die eine Mastzellaktivierung oder Bildung der Leukotriene hervorrufen. (Ring et al., 2014, Simons et al., 2011) Zu diesen zählen Betarezeptorenblocker und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer). (Ring et al., 2014) Außerdem können genetische Faktoren das Auftreten einer Anaphylaxie beeinflussen. (Sicherer, 2011) In der Gruppe der Kinder mit anaphylaktischen Ereignissen zeigt sich insgesamt eine Tendenz des männlichen Geschlechts, welche sich jedoch mit der Pubertät gleichermaßen verteilt. (Ring et al., 2014, Worm et al., 2014b)

Kann kein Auslöser der Anaphylaxie ermittelt werden, so spricht man von einer „idiopathischen Anaphylaxie“. (Ring et al., 2010)

1.1.4 Summationsanaphylaxie

Wird eine allergische Reaktion nicht singulär durch das Allergen, sondern erst im Zusammenhang mit verstärkenden Faktoren ausgelöst, so spricht man von einer Summationsanaphylaxie. Ein klassisches Exempel repräsentiert die anstrengungsinduzierte Allergie („exercise induced anaphylaxis“, EIA). Hierbei kommt es durch körperliche Anstrengung in Verbindung mit dem Allergen zu einer allergischen Reaktion.

Eine Sonderform ist die nahrungsmittelabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie, aus dem Englischen „food dependent exercise induced anaphylaxis“ (FDEIA). Unter der FDEIA, versteht man eine IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktion folgend auf den Verzehr eines bestimmten Nahrungsmittels im Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung. Die Allergie richtet sich meist nicht gegen das Nahrungsmittel alleine. Zu den häufigsten

Augmentationsfaktoren zählen wie der Name bereits schildert körperliche Anstrengung, aber auch Alkohol (Alk), Infektionserkrankungen, Stress und anderen psychogenen Faktoren, Mastozytose, oder anaphylaxieverstärkende Medikamente wie ASS, NSAR, Betablocker oder ACE- Hemmer. Auch hormonelle Faktoren und die Menstruation werden als Kofaktoren diskutiert. (Klimek et al., 2017)

Insgesamt beeinflussen diverse Lebensmittel die FDEIA. Weizen ist jedoch der häufigste Auslöser einer Anaphylaxie in diesem Zusammenhang. (Morita et al., 2007) In diesem Fall spricht man von einer weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie, aus dem Englischen „wheat dependent exercise induced anaphylaxis“ (WDEIA). Weizen alleine wird meist vertragen und allergische Reaktionen werden erst in Kombination mit Augmentationsfaktoren hervorgerufen.

1.1.5 Klinische Manifestation und Einteilung der Anaphylaxie

Klinisch manifestiert sich eine Anaphylaxie mit 84 % am häufigsten durch Reaktionen an der Haut. Das Herz- Kreislaufsystem ist in 72 % betroffen und kann mit potenziell lebensbedrohlichen Folgen assoziiert sein. Respiratorische Symptome zeigen sich in 68 %. (Worm et al., 2012) Auch der Magen- Darmtrakt kann betroffen sein. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe zeigen sich in 25-30 %. (Ring et al., 2010) Anaphylaktische Reaktionen werden in Deutschland nach Ring und Messmer in vier Schweregrade eingeteilt. Dabei erfolgt die Klassifikation nach dem schwersten Symptom. Kein Symptom ist obligatorisch. (Ring et al., 2014) In etwa 90 % treten klinische Symptome innerhalb von 30 Minuten nach Allergenexposition auf, wobei die Intensität der Reaktionen meist schwerer ist, je schneller die Reaktion auftritt. (Pumphrey, 2000) Innerhalb weniger Stunden klingen die Symptome in der Regel wieder ab. (Fisher, 1986) Jedoch können auch erneuten Symptomen innerhalb von 24 Stunden im Rahmen eines biphasischen Verlaufes auftreten. (Stark and Sullivan, 1986)

Tab 2: Anaphylaxiegradeinteilung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring- Messmer (Ring and Messmer, 1977)

Schweregrad	Haut und subjektive Allgemeinsymptome	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz- Kreislauf-System
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	(nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie Blutdruckabfall Arrhythmie
III	(nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	(nicht obligat)	(nicht obligat)	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

1.1.6 Differentialdiagnosen der Anaphylaxie

Bei Zusammenschau der meist unspezifischen Symptomatik einer anaphylaktischen Reaktion müssen differentialdiagnostisch auch andere Krankheitsbilder bedacht werden.

Herz-, Kreislauf- und Atemwegserkrankungen, sowie Erkrankungen neuropsychiatrischer Diathese, endokrinologische Erkrankungen oder Intoxikationen können oftmals ähnliche Symptome, die für viele Patienten auch als lebensbedrohlich erfahren werden, hervorrufen. Bezüglich der Hauterscheinungen kommen Urtikariaerkrankungen ebenso in Betracht. Bei einer Grad- I Reaktion mit Angioödem gilt das hereditäre/ erworbene Angioödem bei C1- Esterase- Inhibitor- Mangel des Weiteren als Differentialdiagnose. (Ring et al., 2014)

Unspezifische Reaktionen auf Nahrungsmittel können ebenfalls Hinweise auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, Zöliakie, Gastritis, sowie auf Intoleranzen oder systemische Erkrankungen geben. (Sicherer and Sampson, 2010)

1.1.7 Diagnostik der Anaphylaxie

Die Grundlage der Allergiediagnostik wird zunächst durch eine ausführliche Anamnese gebildet. Hierdurch können Hinweise auf mögliche Auslöser und Allergenkomponenten ermittelt und das weitere diagnostische Procedere bestimmt werden.

Hauttestungen und Blutuntersuchungen stellen bei Verdacht auf eine Allergie die nächste Stufe der Diagnostik dar. (Sicherer, 1999b) Im Blut können Antikörper bei einer Sensibilisierung, sowie spezifische Marker als Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit eine Typ- I Reaktion zu erleiden, detektiert werden. Hierzu zählt unter anderem das Immunglobulin E (IgE). Ist das Gesamt- IgE im Serum stark erhöht, so ist eine allergische Reaktion vom Soforttyp auf Grund der Allergiebereitschaft wahrscheinlich, jedoch nicht obligat. Auch bei Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis ist das Gesamt- IgE meist erhöht. Die Bestimmung von allergenspezifischen IgE- Antikörpern im Serum liefert darüber hinaus genauere Hinweise auf eine Sensibilisierung und kann zur Ergänzung bei unspezifischen Ergebnissen der Pricktestung dienen.

Während positive Werte den Hinweis auf eine erhöhte Allergiebereitschaft vermitteln, jedoch nicht zwingend Allergie bedeuten, kann durch negative Ergebnisse eine Allergie oftmals ausgeschlossen werden. Als letzte Stufe stellt die orale Provokationstestung den Goldstandard in der Diagnostik dar. Der Patient wird hier unter medizinischer Aufsicht und Notfallbereitschaft mit dem verdächtigen Initiator der Reaktionen exponiert. Idealerweise wird dieser Test Placebo- kontrolliert durchgeführt. (Sicherer and Sampson, 2006, Lieberman and Sicherer, 2010)

1.1.8 Therapie der Anaphylaxie

Während im Falle einer Insektengiftallergie oder Pollinosis therapeutisch die Möglichkeit einer Hyposensibilisierung in Form von einer subkutanen spezifischen Immuntherapie existiert, ist dies bei Nahrungsmittelallergien bislang nicht der Fall. (Brockow and Ring, 2009) Eine Nahrungsmittelallergie selbst ist nicht therapierbar. Jedoch lassen sich durch präventive Maßnahmen Reaktionen lindern oder idealerweise verhindern. (Werner-Busse et al., 2014)

An erster Stelle gilt es, das auslösende Allergen zu meiden. (Sicherer, 1999b, Flokstra-de Blok and Dubois, 2012)

Tritt eine allergische Reaktion auf, so bedarf es direkter Intervention, da schwerwiegende Symptome oft unerwartet auftreten und rasch fatal enden können. (Pumphrey, 2000) Therapiemaßnahmen orientieren sich anhand der Schwere, sowie der Symptomatik der aufgetretenen Reaktion. Priorität in der Akutsituation hat die Behandlung des für den Körper bedrohlichsten Symptoms, sowie die Eliminierung des auslösenden Agens. Im Falle einer Herz-Kreislaufbeteiligung werden bevorzugt Adrenalin, jedoch auch H1-Antihistaminika und Glukokortikoide verabreicht. Kommt es zu einem Herz-Kreislaufstillstand, so richten sich die Maßnahmen nach dem Reanimationsschema. Adrenalin wird in intramuskulärer oder inhalativer Form bei oberer Obstruktion der Atemwege hinzugezogen. Bei Obstruktion der unteren Atemwege vor allem beta2- Sympathomimetika. Körperliche Beschwerden wie Haut- und Schleimhautbefall, aber auch gastrointestinale Symptome können mit Hilfe von Antihistaminika und Glukokortikoiden gelindert werden. Supportiv tragen Sauerstoffgabe, sowie Volumensubstitution und symptomorientierte Lagerung zu einer Besserung der Beschwerden bei. (Brockow and Ring, 2013) Um in der akuten Notfallsituation rasch agieren zu können, erhalten Patienten ein medikamentöses Notfallset, bestehend aus einem Adrenalin Autoinjektor, H1- Antihistaminikum und Glukokortikoid zur Selbsttherapie. Bei bekannten asthmatischen Beschwerden enthält dies zusätzlich einen Bronchodilator zur Inhalation. (Ring et al., 2014)

1.2. WDEIA

1.2.1 Definition

Die weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie zählt zu den nahrungsabhängigen anstrengungsinduzierten Allergien und ist eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp. WDEIA gilt als Sonderform der Weizenallergie. (Morita et al., 2007) Charakteristisch für diese Erkrankung ist, dass innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme von weizenhaltigen Produkten eine Anaphylaxie durch Anstrengung in unterschiedlicher Form ausgelöst

werden kann. Körperliche Anstrengung ist bei WDEIA nicht obligat, da auch weitere Augmentationsfaktoren die allergische Reaktion im Sinne einer Summationsanaphylaxie katalysieren können. (Matsuo et al., 2005)

Während NMA, wie beispielsweise die klassische Weizenallergie häufig im Kindesalter vorkommen, so entwickelt sich eine Sensibilisierung bei WDEIA überwiegend im Erwachsenenalter. (Park et al., 2012)

1.2.2 Auslöser und Allergene von WDEIA

Gluten, auch bekannt als Klebereiweiß, gilt als das wichtigste Speicherprotein vieler Getreidesorten, wie Weizen und Roggen und ist vor allem in Backwaren und Lebensmitteln wie Brot, Baguette, Gebäck, Keksen, Kuchen, Pizza und Nudeln, aber auch in paniertem Fleisch und Bier enthalten. (Park et al., 2012)

Glutene fassen die wasser- oder salzunlöslichen Proteine des Weizens zusammen. Diese lassen sich in die Fraktion der ethanol- löslichen Gliadine (Alpha-, Beta-, Gamma- und Omega- Gliadine) und ethanol- unlösliche Glutenine, zu denen „high molecular weight“ (HMW) und „low molecular weight“ (LMW) Glutenine zählen, unterteilen. Unter diesen Proteinen gilt vor allem Omega- 5 Gliadin (Tri a 19) als Hauptauslöser und hochspezifischer Marker von WDEIA. (Matsuo et al., 2004) Etwa 80 % aller WDEIA- Patienten weisen IgE- Antikörper gegen Omega- 5 Gliadin auf. Andere Fraktionen der Gluten- Proteine aus Weizen können auch zu WDEIA führen, jedoch seltener. In etwa 20 % finden sich IgE- Antikörper gegen HMW- Glutenin. (Morita et al., 2009) Gamma- Gliadin gilt als zweithäufigstes Allergen im Zusammenhang mit WDEIA und repräsentiert neben alpha- und beta- Gliadin einen wichtigen diagnostischen Marker, insbesondere für Omega5- Gliadin- negative Patienten. (Hofmann et al., 2012) Außerdem wird diskutiert, ob spezifische IgA- Antikörper ebenfalls im Zusammenhang mit WDEIA stehen. (Lehto et al., 2003) Auch Weizen- Lipid transfer Proteine (LTPs) wurden bereits als mögliche Auslöser von WDEIA ermittelt. (Pastorello et al., 2014)

1.2.3 Symptome der anstrengungsinduzierten Weizenallergie

Klinisch manifestiert sich WDEIA in Form von allergischen Reaktionen, die von Urtikaria und Angioödem bis hin zu schweren Herz-Kreislauf Symptomen wie Dyspnoe, Hypotonie, Kollaps und Schock reichen. (Scherf et al., 2016) Dabei sind Reaktionen unterschiedlich stark ausgeprägt, abhängig von der Quantität des aufgenommenen Weizens, zeitlicher Latenz zu körperlicher Betätigung in unterschiedlicher Intensität oder anderen Kofaktoren. (Wong et al., 2010)

Die Soforttyp Immunantwort wird über IgE- Antikörper vermittelt und Symptome treten in der Regel innerhalb weniger Stunden nach Weizenverzehr auf. (Brans et al., 2009)

1.2.4 Therapie von WDEIA

Therapiert werden kann bei dieser Form der Allergie in erster Linie nur die anaphylaktische Reaktion, die durch WDEIA ausgelöst wurde.

Therapieempfehlungen richten sich je nach Ausprägung stattgehabter Reaktionen. In der Regel soll der Verzicht auf Weizenprodukte, besonders in unmittelbarer Verbindung zu Anstrengung, angestrebt werden. (Matsuo et al., 2004) Eine strikte Vermeidungsdiät weizenhaltiger Produkte wird anderen Diättempfehlungen gegenüber oftmals bevorzugt, da bei WDEIA bereits leichte Anstrengung zu einer Reaktion führen kann. Lässt sich der Konsum weizenhaltiger Nahrungsmittel nicht vermeiden, so sollte der Zeitraum von mindestens vier Stunden nach Verzehr bis zu einem Ereignis der körperlichen Betätigung eingehalten werden. (Brans et al., 2009)

Im Falle einer stattgehabten Expositionstestung oder anamnestischen Ermittlung der anaphylaxie- auslösenden Kofaktorenkombinationen spielt die Allergenkarenz im Zusammenhang mit diesen eine zentrale Rolle.

1.3 Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern

Neben gesundheitlichen Aspekten können durch eine NMA auch alltägliche Bereiche, wie das Sozialleben, beeinträchtigt werden. (Flokstra-de Blok et al., 2010b) Das Robert Koch Institut definiert die gesundheitsbezogene Lebensqualität („health- related quality of life“, HRQL) als subjektive Wahrnehmung eines Individuums im Zusammenspiel von physischen, psychischen und sozialen Aspekten. (1)

Da für Nahrungsmittelallergiker die strikte Vermeidung des auslösenden Nahrungsmittels im Vordergrund steht, kann die Ernährungseinschränkung als präventive Maßnahme die Lebensqualität (LQ) maßgeblich beeinflussen.

Daher wird neben der Prüfung der Aussagekraft der Provokationstestung in dieser Arbeit auch die LQ von WDEIA Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst.

1.4 Zielsetzung

In den letzten Jahren stellten sich stetig Patienten mit Verdacht auf WDEIA in der Universitäts- Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen vor, wobei hervorzuheben ist, dass die allgemeine Relevanz und Akzeptanz von WDEIA insgesamt gestiegen ist. Heutzutage gilt WDEIA als eigenständiges Krankheitsbild. Die orale Provokationstestung stellt derzeit trotz beträchtlicher Limitierungen den Goldstandard als standardisiertes Testverfahren zur Validierung von WDEIA dar und wird als Grundlage für Diättempfehlungen in der Therapie verwendet.

In der vorliegenden Arbeit soll durch die retrospektive Auswertung der Patientendaten der Universitäts- Hautklinik aus den Jahren 2006 bis 2017 der prädiktive Wert und Verlauf einer oralen Expositionstestung bei WDEA in Abhängigkeit unterschiedlicher Kofaktoren untersucht werden. An Hand der Ergebnisse der Expositionstestung soll überprüft werden, wie sich anamnestische Angaben von den Ergebnissen der Testung unter stationären Bedingungen unterscheiden, indem die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erhoben wird.

Die Expositionsprotokolle repräsentieren empirisch generierte Schemata, welche kritischer Prüfung bedürfen. Da die Ergebnisse der Expositionstestungen als Vorhersage für die empirischen Diätempfehlungen genutzt werden, sollen diese als Gegenstand überprüfen, ob Therapieempfehlungen für WDEIA Patienten gerechtfertigt und sicher genug sind. Somit soll herausgefunden werden, ob eine Strategie der Allergenkenz von WDEIA- Patienten im Alltag umgesetzt wird und wie erfolgreich diese in Bezug auf die Allergie- Prävention nach Diagnosestellung ist.

Darüber hinaus wird der Einfluss von WDEIA auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Ausarbeitung der Ergebnisse dieser Dissertation erfolgte in zwei Abschnitten:

2.1.1 Retrospektiv

Zuvor wurde eine orale Expositionstestung durch Mitarbeiter der Universitäts-Hautklinik Tübingen bei Patienten durchgeführt, die eine ausgeprägte Klinik der WDEIA- Symptomatik aufwiesen. Diese Testung war nicht Teil der vorliegenden Arbeit. Die im Rahmen der Expositionstestung und Allergiediagnostik gewonnenen Ergebnisse wurden jedoch in die Auswertung der Fragestellung mit einbezogen und retrospektiv analysiert. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der diagnostischen und therapeutischen Praxis.

2.1.2 Patientenbefragung

Darüber hinaus erfolgte die Ermittlung von Verlaufsparemtern. Der weitere Verlauf der Erkrankung nach Diagnosestellung, sowie die Auswirkungen der Ernährung und den Lebensumständen auf die Lebensqualität der Patienten wurde anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben. Die Befragung diente der Analyse der Alltagstauglichkeit der Diättempfehlungen bei WDEIA.

2.2 Material

Im Rahmen der Laborabfrage der getreidebezogenen Allergene sind die Akten von insgesamt 113 Personen für die weitere retrospektive Untersuchung aufgefallen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2006 bis 31.12.2017. Alle Personen stammten aus dem Funktionsbereich der Allergologie der Universitäts- Hautklinik Tübingen. Die Fälle, bei denen eine Sensibilisierung auf Omega-5 Gliadin serologisch abgeklärt worden war, wurden im Rahmen dieses Projektes auf Grundlage der ärztlichen Dokumentation näher untersucht und analysiert. Der Cut- Off Wert für eine Sensibilisierung betrug dabei $\geq 0,35$ kU/l. Die Analyse des Fallkollektivs

basierte auf den Ergebnissen der Laborabfrage und der Untersuchung der Patientenakten. Insbesondere Arztbriefe, Krankenblätter und Pflegedokumentationen wurden präzise begutachtet. Retrospektiv wurden die Daten der Anamnesedokumentation, Hauttestungen, Blutuntersuchungen, sowie die Ergebnisse der klinischen Provokationstestungen ausgewertet.

Das Untersuchungskollektiv umfasste insgesamt 113 Kohorten, davon 84 definitiv gesicherte WDEIA Fälle, von denen zuvor 60 exponiert wurden.

Die betrachteten Untersuchungen der Expositionstestung und diejenigen, die der Allergiediagnostik dienten, wurden im Vorfeld der Studie bereits durchgeführt und waren nicht Teil der Studie.

Da der Großteil der Daten retrospektiv ausgewertet wurde, wird im folgenden Kapitel die Methodik der Allergiediagnostik, sowie der Ablauf der Expositionstestung, die zuvor durchgeführt wurde, kurz erläutert.

2.2.1 Serologische Allergiediagnostik

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung erfolgte eine venöse Blutentnahme, wodurch die Konzentration des Gesamt- IgEs und spezifischer IgE- Antikörper (sIgE) labortechnisch bestimmt werden konnte. Dabei beträgt die Referenz für das Gesamt- IgE bei Erwachsenen <120 kU/l. Bei WDEIA lag eine Sensibilisierung ab einem Omega- 5 Glaidinwert von mindestens 0,35 kU/l vor.

2.2.2 Hauttestungen

Für die Pricktestung wurden allergenhaltige Lösungen auf die Innenseite des Unterarms appliziert und mit einer Lanzette in die Haut gestochen. Anschließend wurde 30 Minuten zugewartet. Das Auftreten einer Quaddel wurde als positives Ergebnis gewertet. Als Referenz galt Natriumchlorid als Negativ- und Histamin als Positivkontrolle.

Auch die Intrakutantestung dient dem Nachweis von Soforttypreaktionen. Hier wird das Allergen in das Hautniveau injiziert, wodurch bereits geringere Allergendosen zu einer Reaktion führen können.

2.2.3 Orale Provokationstestung

Um zu ermitteln, ob bei den Patienten eine Sensibilisierung im Sinne von WDEIA vorlag, wurde zunächst die Anamnese berücksichtigt. Außerdem wurden Ergebnisse der Labor- und Hauttestungen hinzugezogen.

In der Provokationstestung wurden daraufhin überwiegend Sensibilisierte oder Patienten mit typischer Anamnese exponiert. Während der Expositionstestung wurden die Vitalparameter der Patienten unter Notfallbereitschaft des Personals der allergologischen Ambulanz der Hautklinik Tübingen überwacht. Als positive Reaktion wurde bereits das Auftreten von Quaddeln, Atemnot oder Kreislaufbeschwerden gewertet. Trat eine Reaktion während der Expositionstestung auf, so wurde die Testung unmittelbar daraufhin beendet und die Patienten wurden unverzüglich medikamentös versorgt.

Die Provokationstestung erfolgte an mehreren Tagen und beinhaltete ansteigende Allergendosen, sowie abhängig von der jeweiligen Anamnese unterschiedliche Augmentationsfaktoren, wie körperliche Anstrengung, ASS oder Alkohol. Zu Beginn wurde die singuläre Verträglichkeit der einzelnen Auslöser getestet. Anschließend wurden diese kombiniert, wobei Tag vier nicht obligat war.

Das folgende Diagramm beschreibt den Ablauf der Expositionstestung in Tübingen, deren Durchführung nicht Teil dieser Studie war.

Tag 1	a) Ergometrie (Leerwert) b) ASS- Expo(+ Ergometrie)
Tag 2	c) Weizen, fraktioniert d) + Ergometrie
Tag 3	e) ASS $\frac{1\text{ h}}$ Weizen f) Weizen $\frac{30\text{ min}}$ Ergo
Tag 4	* optional g) ASS $\frac{30\text{ min}}$ Alk $\frac{30\text{ min}}$ Weizen $\frac{30\text{ min}}$ Ergo

Abb. 1: Ablauf der oralen Provokationstestung

2.2.4 Fragebogen

Ein Teil der untersuchten Fälle stellte sich in regelmäßigen Abständen von ein bis zwei Jahren zur Verlaufskontrolle in der Klinik vor. Zu dem anderen Teil bestand nach Diagnosestellung mehrere Jahre kein Kontakt.

Für die Auswertung der Verlaufsparemeter wurde ein standardisierter Fragebogen aus zwei Teilen erstellt, um alle Personen gleichermaßen über ihre Symptome und den Krankheitsverlauf zu befragen. Die LQ wurde in Anlehnung an den „Food Allergy Quality of Life Questionnaire- Adult Form“ (FAQLQ-AF) und „Food Allergy Independent Measure“ (FAIM) erhoben. Es wurden insbesondere Fragen zu Umständen alltäglicher Situationen und dem Ernährungsverhalten ausgewählt, um herauszufinden, wie strikt sich Patienten nach Diagnosestellung an die vorgegebenen Diättempfehlungen halten und mit welcher Ausprägung sie hierunter reagieren.

Alle Patienten, deren Fälle durch die untersuchte Anamneseerhebung aus den Akten der Gruppe WDEIA zugeordnet waren, wurden schriftlich kontaktiert und gebeten an der Studienbefragung mittels Fragebogen teilzunehmen.

Um die Beeinträchtigung der LQ bei WDEIA- Patienten zu erfassen, wurde die deutsche Version des FAQLQ- AF als standardisiertes Instrument verwendet.

Der FAQLQ-AF dient zur Erfassung der LQ bei Erwachsenen, die von einer NMA betroffen sind und besteht aus 29 Fragen, welche die folgenden vier Subskalen bilden:

- **AADR 11 Fragen** allergen avoidance and dietary restrictions
(Allergenvermeidung und Einschränkungen der Essensgewohnheiten)
- **EI 7 Fragen** emotional impact
(Emotionale Auswirkungen der NMA)
- **RAE 8 Fragen** risk of accidental exposure
(Risiko versehentlicher Allergenexposition)
- **FAH 3 Fragen** food allergy related health
(Nahrungsmittelallergiebezogene Gesundheit)

Darüber hinaus wurde die Konstruktvalidität des FAQLQ durch den FAIM als unabhängiges Messinstrument determiniert, indem die Korrelationskoeffizienten zwischen FAQLQ und FAIM berechnet wurden. Hierdurch konnte ermittelt werden, ob durch die FAQLQ Domänen der Teil der HRQL gemessen wird, der von der NMA betroffen ist. Generelle Aspekte der LQ wurden hierdurch außer Acht gelassen. Insgesamt sechs Fragen erfassten in diesem Teil die subjektiv wahrgenommene Schwere der NMA auf einer sieben- Punkte Skala. (van der Velde et al., 2009, Flokstra-de Blok et al., 2010b, van der Velde et al., 2010)

Die Fragen wurden jeweils mit 0 bis 6 beantwortet und in der Auswertung entsprechend 1 bis 7 dokumentiert. Dabei stellt im FAQLQ „1- keine “ und „7- die maximale Beeinträchtigung“ und im FAIM Fragebogen „1- niedrige - “ und „7- eine stark wahrgenommene Krankheitsschwere“ dar.

Der speziell für diese Studie konstruierte Fragebogen „WDEIA“ befasste sich als krankheitsspezifischer Fragebogen mit der spezifischen Allergiediät, allergischen Reaktionen, Maßnahmen zur Behandlung der Anaphylaxie und dem Einfluss der Erkrankung auf die LQ der Patienten.

Die Fragebögen wurden mit einem Patientenanschreiben mit Informationen zu der Studie und einer Einverständniserklärung verschickt und enthielten einen Briefumschlag zur Rückantwort der ausgefüllten Fragebögen. Es wurden sechs Wochen zugewartet, bis die zurückgesendeten Bögen im Studienzentrum eingegangen waren und ausgewertet wurden.

Die vollständige Version des versendeten Fragebogens zur Erfassung der LQ aller WDEIA- Patienten ist im Anhang einsehbar.

2.2.5 Ethikantrag

Vor Beginn der Datenerhebung wurde der Ethikantrag versandt. Der Antrag ist unter der Antragsnummer 089/ 2008B02 gelistet. Nachdem die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen keine Einwände gegen die Durchführung der Patientenbefragung hatte, wurde der Fragebogen an die Patienten per Postversand übermittelt.

2.3. Methoden

Für die weitere Untersuchung der Fälle wurden vier Datenbanken mit Hilfe der wissenschaftlichen Anwendung „Statistik- Programm- System für die Sozialwissenschaften“ (SPSS) erstellt. Relevante klinische Parameter wurden mit Hilfe des Software- Programmes „Systeme, Anwendungen und Produkte“ (SAP) ermittelt und in anonymisierter Form retrospektiv ausgewertet.

Innerhalb der ausgewählten Zeiträume wurden die Fälle nach anamnestischen, labortechnischen und expositionsbezogenen Gesichtspunkten analysiert. Eine vierte Datenbank wurde für die Auswertung der Patientenbefragung erstellt.

2.3.1 Auswertung der Anamnese

Die Auswertung der Anamnesebefunde erfolgte auf Basis der Allergiediagnostik. Zunächst wurden die Stammdaten des Gesamtkollektivs erfasst. Hierzu zählten unter anderem die Patienten- Identifikationsnummer, das Geburtsdatum und das daraus errechnete Alter, das Geschlecht und die Gruppenzuordnung (gesicherte Diagnose oder dringender Verdacht auf WDEIA), sowie der Omega-5 Gliadin Wert (f416/ Tri a19- sIgE).

Mit Hilfe der in SAP vorliegenden Befunde konnten Informationen bezüglich der Erstmanifestation der Erkrankung, Frequenz und Intensität vorangegangener Ereignisse, sowie zu Augmentations- und Einflussfaktoren erfasst werden.

2.3.2 Anaphylaxiegradeinteilung

Zur Beurteilung der Schwere stattgehabter Überempfindlichkeitsreaktionen des Untersuchungskollektivs wurden diese entsprechend der Anaphylaxie-Gradeinteilung nach Ring- Messmer eingeordnet. Sowohl die Minimal-, als auch die erlebte Maximalreaktion der Patienten wurde erfasst.

Das Klassifikationsschema der anaphylaktischen Reaktionen wurde in Kapitel 1 bereits erläutert.

2.3.3 Auswertung der Expositionstestung

Die Akten der 60 Fälle mit Ergebnissen der Expositionstestung wurden für die Datenbank „Exposition“ nach den folgenden Gesichtspunkten ausgewertet: dokumentiert wurden der Schweregrad im Falle einer anaphylaktischen Reaktion, sowie die Umstände, die zu dieser Reaktion führten. Hierzu zählten die Kombination der Triggerfaktoren, welche die allergische Reaktion auslöste, die Watt- Stärke unter der die Patienten körperliche Anstrengung ausübten, sowie das verwendete Weizenprodukt der Testung. Außerdem wurde bei weiblichen Personen der Sonderfall Menstruation beachtet, sofern dies aus den Akten ermittelt werden konnte.

Um die Datenbank zu vervollständigen wurden die Patientenbücher aus den Jahren 2006 bis 2017, die alle Terminvergaben enthielten, hinzugezogen. Hier ließ sich erfassen, zu welchem Zeitpunkt Patienten in der Allergologie zur Expositionstestung terminiert waren und letztendlich auch erschienen. Dies diente des Weiteren als Abgleich für die bereits erstellte Fallliste.

Nachdem alle Parameter vollständig dokumentiert waren, wurde die Gruppe der Fälle, bei denen die Expositionstestung reaktiv war, mit den Werten des Gesamt- IgEs verglichen.

2.3.4 Auswertung der Sensibilisierungsmuster

Eine weitere Datenbank befasste sich mit den Laborparametern der 113 untersuchten Fälle. Hier waren insbesondere die Laborberichte und Prick-Testungen von Bedeutung. Die Labortechnische Risikofaktorenbestimmung erfolgte auf Basis der Serum- Blutergebnisse, die zuvor bereits bestimmt wurden und in den Patientenakten in SAP einsichtig waren.

Das Vorliegen einer Atopie wurde mit Hilfe von Informationen bezüglich des Allergiestatus abgeschätzt. Im Falle der Absenz einer Pricktestung wurden die Akten auf Informationen zu Typ- I- Allergien, atopischem Ekzem, Asthma bronchiale, Rhinitis allergica und weiteren Symptomen, die auf eine Allergie hindeuteten, geprüft. Diese Faktoren gaben Hinweise zu einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis.

Außerdem wurde ermittelt, in wie weit labortechnisch zuvor das Gesamt- und sIgE gegen häufige Nahrungsmittelallergene, Mastzelltryptase und Laborparameter hinsichtlich einer Weizensensibilisierung bestimmt wurden.

Für das Gesamt- IgE wurde der Cut- Off Wert von <120 kU/l bestimmt. Patienten galten als weizensensibilisiert, wenn der Laborwert $\geq 0,35$ kU/l betrug. Ferner dient die CAP- Klasseneinteilung unter Verwendung der sIgE Konzentration im Blut zur Einschätzung einer Sensibilisierung im Sinne der Allergieausprägung. Während CAP- Klasse 0 einen negativen sIgE- Titer im Blut aufweist und keiner Sensibilisierung entspricht, so spricht das Vorhandensein einer sehr hohen sIgE Konzentration im Blut bei CAP- Klasse 6 für eine starke Ausprägung einer Allergie.

Tab. 3: CAP Klassen zur Einteilung der Testergebnisse (2)

CAP- Klasse	Spezifisches IgE (kU/l)	Beurteilung
0	< 0,35	negativ
1	0,35- 0,7	grenzwertig positiv
2	0,7- 3,5	schwach positiv
3	3,5- 17,5	positiv
4	17,5- 50	stark positiv
5	50- 100	sehr stark positiv
6	> 100	sehr stark positiv

2.3.5 Auswertung des Fragebogens

Datenbank vier erfasste die Ergebnisse der Patientenbefragung, welche nach Abtrennen der Einverständniserklärung pseudonymisiert ausgewertet wurden.

Die Auswertung des FAQLQ- AF orientierte sich an den Vorgaben der Entwickler des Fragebogens. Zunächst wurden für jeden Patienten jeweils der FAQLQ- AF- und der FAIM- Gesamtwert, sowie die Mittelwerte für die zuvor beschriebenen Subskalen (AADR, EI, RAE, FAH) mit Standardabweichung (SD) kalkuliert. Die Ergebnisse wurden nicht geschlechts- oder altersspezifisch ausgewertet.

Laut FAQLQ Manual ist es empfohlen, die einzelnen Werte nur zu berechnen, sofern mindestens 80 % des Fragebogens ausgefüllt wurden. Die Methode zur

Validitätsbestimmung und die Reliabilität des Fragebogens wurden durch Flokstra-de Blok et al. zuvor bestimmt.

Unter den Antwortmöglichkeiten wählten die Patienten unter den Ziffern „0 bis 6“ aus, welche in der Auswertung entsprechend „1 bis 7“ erfasst wurden. Dabei stellt im FAQLQ „1- keine “ und „7- maximale Beeinträchtigung“ und im FAIM „1- niedrige - “ und „7- stark wahrgenommene Krankheitsschwere“ dar.

2.4 Datenmanagement und statistische Auswertung

Zunächst wurden die relevanten Daten tabellarisch erfasst. Die statistischen Analysen der erhobenen Datensätze wurden mit Hilfe von SPSS Version 25 für Microsoft Windows ausgewertet.

Es erfolgte die Analyse der Untersuchungsergebnisse. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie Mittelwert, Median, Spannweite durch Quartilverteilung und Standardabweichung dargestellt.

Alle Akten wurden vollständig gesichtet. Bei Unvollständigkeit wurden Zellen im SPSS- Dokument blank belassen oder der gesamte Fall wurde mit allen dazu erfassten Parametern aus der Datenbank entfernt und von der weiteren Auswertung exkludiert, sofern nicht ausreichend Datenmaterial vorlag.

Um die Ergebnisse anschaulich darzustellen, wurden die Graphiken mit Hilfe des Programms „GraphPad Prism“ Version 7 (GraphPad Software, San Diego, Ca) erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Im untersuchten Zeitraum wurden 113 Patienten durch serologische Diagnostik mit einer Sensibilisierung auf Omega- 5 Gliadin ermittelt. In der Auswertung auf Grundlage der Behandlungsdokumentation wurde darunter bei 84 Patienten die definitive Diagnose WDEIA gestellt. Bei 29 Patienten bestand weiterhin der dringende Verdacht auf diese Erkrankung.

Das Durchschnittsalter aller WDEIA- Patienten lag bei Erstdiagnose bei 44,4 Jahren (Range: 18 bis 77 Jahre). Während Frauen mit WDEIA durchschnittlich im Alter von 38,7 Jahren erkrankten (Range: 18 bis 66 Jahre), betrug das mittlere Alter bei Männern mit positiver Diagnose 48,2 Jahre. (Range: 20 bis 77 Jahre).

Unter den 84 Patienten mit gesicherter WDEIA Diagnose befanden sich 34 Frauen (40,5 %) und 50 Männer (59,5 %). Demnach gab es bezüglich der Geschlechterverteilung der Kohorten eine Tendenz des männlichen Geschlechts.

Die untersuchten Fälle wurden bei Erstkontakt in der Ambulanz zunächst einer Verdachtsdiagnose zugeteilt. WDEIA bestätigte sich als definitive Diagnose in 44 Fällen (n= 44, davon 18 Frauen und 26 Männer) durch eine positive Reaktion in der Provokationstestung. Somit konnte in 52,4 % bei 44 aller WDEIA Patienten (73,3 % aller exponierten WDEIA Fälle) dieser Studie eine positive Reaktion in der Klinik nachgewiesen werden.

Bei den restlichen 16 Personen, die exponiert wurden, jedoch nicht reagierten, sowie den 24 Patienten die nicht zur Expositionstestung erschienen, konnte aufgrund eindeutiger anamnestisch erhobener Symptomatik und positiven Omega- 5 Gliadin Werten (Cut- off 0,35 kU/l), WDEIA diagnostiziert werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Zuordnung der demographischen Daten in der Untersuchungspopulation bezüglich Patientenzahl, Alter und Geschlecht.

Tab. 4: Untersuchungspopulation

		WDEIA bestätigte Diagnose	Dringender Verdacht auf WDEIA
Patientenzahl		84	29
Alter		44,4 (18- 77)	36,7 (7- 74)
Geschlecht			
	männlich	50	14
	weiblich	34	15

3.2 Auswertung der Anamnesedokumentation

3.2.1 Häufigkeit der Reaktionen

Bei Vorstellung in der Allergieambulanz wurde außerdem erfasst, mit welcher Frequenz die Patienten zuvor reagierten.

Während ein Teil der Patienten (n= 6; 7,1 %) über Einzelepisoden berichtete, stellte sich die Mehrzahl (n= 78; 92,9 %) aufgrund multipler Ereignisse in der Vergangenheit vor. Der Großteil aller Patienten (n= 52; 61,9 %) beschrieb insgesamt bis zu fünf Ereignisse im Zusammenhang mit WDEIA. In 26 Fällen (31,0 %) waren in der Vergangenheit mehr als fünf Ereignisse von WDEIA aufgetreten.

3.2.2 Erstmanifestation

Es wurde ebenso ermittelt, zu welchem Zeitpunkt das Erstereignis angegeben wurde. Demnach konnte erfasst werden, seit wann das Auftreten der Anaphylaxie bereits bestand. Die Patientenzahl in den verschiedenen Zeitintervall- Gruppen verteilte sich grob auf ein Drittel in jeder Gruppe. 32,1 % (n= 27) der Studienpopulation berichteten über das Erstereignis innerhalb des letzten Jahres. In 39,3 % (n= 33) der Fälle lag dies bis zu 60 Monate zurück. In 28,6 % (n= 24) war die Erstmanifestation von WDEIA mit einem Ereignis, welches mehr als fünf Jahre zurück lag in Verbindung gebracht worden.

In 88,9 % aller WDEIA- Fälle waren allergische Ereignisse innerhalb der letzten 12 Monate bis zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Ambulanz dokumentiert. In drei Fällen (3,6 %) konnten hierzu keine Angaben ermittelt werden.

3.2.3 Auslöser der anaphylaktischen Ereignisse

Am Häufigsten berichteten Patienten laut Anamnesedokumentation über leichte körperliche Belastung, wie spazieren gehen oder Rasen mähen, als Auslöser von WDEIA (n= 50; 59,5 %), gefolgt von sportlicher Betätigung als zweithäufigsten Faktor (n= 36; 42,9 %) und Schmerzmitteln als dritthäufigsten Trigger (n= 29; 34,5 %).

Ereignisse von WDEIA im Zusammenhang mit Joggen wurden explizit in 13 Fällen (15,5 %) dokumentiert, sowie ein direkter Lebensmittelbezug von WDEIA bei Verzehr von Brot, Brötchen oder Baguette in 37 Fällen (44,0 %), bei Nudeln oder Spätzle in 13 Fällen (15,5 %) und bei Pizza in 20 Fällen (23,8 %). Alkoholkonsum wurde in 19 Fällen (22,6 %) von WDEIA erfasst. Zehn Patienten (11,9 %) waren unter Therapie mit Betablockern, während WDEIA Episoden auftraten, sowie sieben Personen (8,3 %) mit ACE- Hemmern. In acht Fällen (9,5 %) wurde ein Infekt während des Zeitraums, in dem die allergische Reaktion auftrat, angegeben.

Anamnestisch wurde bei den weiblichen Fällen der Sonderfall Menses beachtet, soweit dies in den Akten dokumentiert wurde. Unter den WDEIA-Fällen fanden sich zwei Frauen wieder, bei denen die Periode als weiterer Augmentationsfaktor in der Anamnese angegeben wurde.

3.2.4 Intensität der Reaktionen

Außerdem berichteten die Patienten über unterschiedliche Schweregrade der Ereignisse. Die Intensität der Reaktionen wurde anhand der Anaphylaxie-Gradeinteilung nach Ring- Messmer erfasst. Während nahezu alle Patienten in der Expositionstestung maximal mit einer Urtikaria oder Angioödem reagierten (Grad I), äußerten sich anamnestische Ereignisse im Alltag auch mit einer notfallmedizinisch hochrelevanten Intensität bis zu Grad III durch kutane, respiratorische und kardiovaskuläre Symptome. 78 Patienten (92,2 %) gaben laut Akten Minimalreaktionen der Intensität Grad I in Verbindung mit WDEIA an. Davon war dies in 20 (23,3 %) Fällen die stärkste Reaktion, die bis zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung aufgetreten war. Leichte Systemreaktionen

in Form von Grad II Reaktionen waren bei vier Patienten (4,8 %) als schwächste Reaktion angegeben worden, während dies bei 20 Personen (23,8 %) die Maximalreaktion war. Zwei Personen (2,4 %) reagierten bei WDEIA Ereignissen mindestens mit Anaphylaxiegrad III. In 44 Fällen (52,4 %) wurde Grad III als erlebte Maximalreaktion angegeben. Davon erlitten 95,45 % eine Kreislaufdysregulation.

In keinem Fall, der in die Studie eingeschlossen war, wurde eine Reaktion von Grad IV dokumentiert.

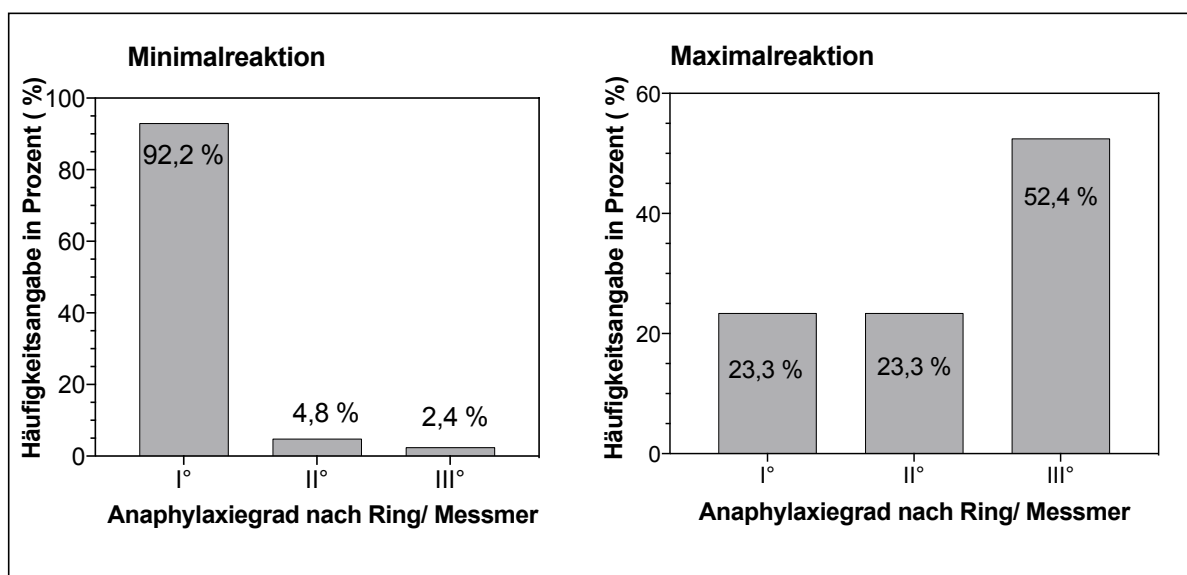


Abb. 2: Minimal- und Maximalreaktion vergangener anaphylaktischer Reaktionen im Untersuchungskollektiv im Zusammenhang mit WDEIA

3.3 Sensibilisierungsmuster im Labor

Anhand der vorliegenden Laborbefunde der Universitätshautklinik konnten n= 113 Personen mit WDEIA Profil ermittelt werden. Darunter 84 Patienten mit gesicherter Diagnose, sowie 29 Patienten, bei denen weiterhin der dringende Verdacht auf WDEIA bestand.

Mit Hilfe der Laborabfrage konnte ebenso analysiert werden, wie sich das Laborprofil einer gesicherten WDEIA von einem Weizenallergiker unterscheidet. Die Werte des weizenspezifischen IgEs lagen zwischen 0,02 kU/l und 100,1 kU/l. (Mittelwert 7,94 kU/l, Median 0,67 ku/l) im Gesamtkollektiv.

Tab. 5: Spezifische IgE- Ak im gesamten Untersuchungskollektiv

		f416/ Tri a19 sIgE Omega- 5 Gliadin	f4- IgE Weizen	Gesamt IgE
n	Gültig	113	80	109
	Fehlend	0	33	4
Mittelwert		6,41	7,94	732,37
Median		3,80	0,67	325,0
SD		7,50	21,05	1337,02
Minimum		0,00	0,02	9,90
Maximum		35,70	100,1	8512,0

3.3.1 Weizensensibilisierung und Omega-5 Gliadin

Insgesamt zeigte sich bei 54 Personen eine Sensibilisierung gegen Weizen. Demnach lag die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Weizen bei 47,8 % im gesamten Untersuchungskollektiv. 50 der weizensensibilisierten Personen zeigten auch eine Sensibilisierung gegen Omega- 5 Gliadin, wobei in 14 Fällen eine führende Weizensensibilisierung vorhanden war. In vier Fällen waren Patienten weizensensibilisiert, jedoch nicht gegen Omega-5 Gliadin.

Eine Sensibilisierung gegen Omega- 5 Gliadin war bei insgesamt 106 Personen (93,8 %) vorzufinden. In sieben Fällen fanden sich negative Omega- 5 Gliadinwerte. (<0,35 kU/l). Darunter war ein Patient mit gesicherter WDEIA-Diagnose.

Die folgende Abbildung stellt die Verteilung der Omega- 5 Gliadin- und Weizen-IgE- Ak in der Gruppe der bestätigten Diagnose und bei dem Kollektiv, bei dem weiterhin der dringende Verdacht auf WDEIA bestand, dar.

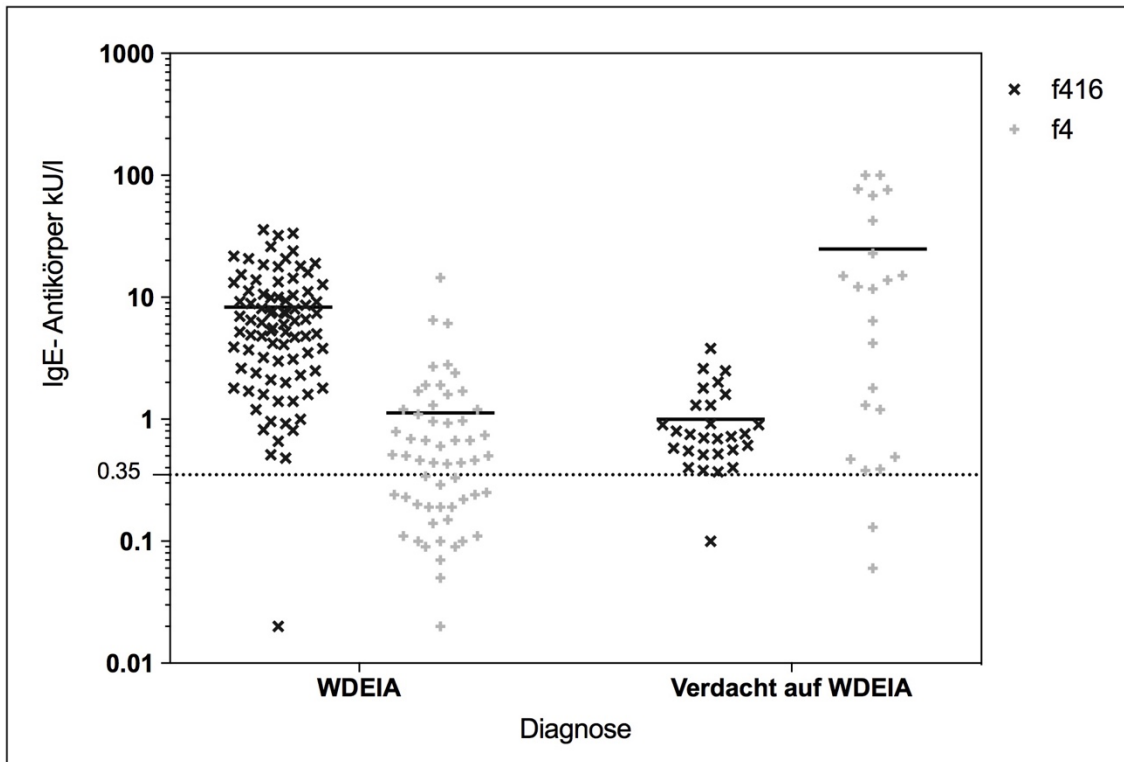


Abb. 3: Weizen- (f4) und Omega-5 Gliadin (f416) IgE in kU/l im Gesamtkollektiv (n= 113 Personen)

Unter den WDEIA Patienten mit gesicherter Diagnose (n=84) zeigte sich Weizen CAP in 33 Fällen (39,3 %) positiv. Bei den Frauen darunter (n= 15; 45,4 %) lag Omega-5 Gliadin bei durchschnittlich 7,42 kU/l (Range: 2,0 kU/l bis 19,0 kU/l) und Weizen- IgE bei durchschnittlich 0,94 kU/l (Range: 0,44 kU/l bis 2,70 kU/l). Männer in dieser Kategorie (n= 18; 54,54 %) wiesen im Durchschnitt Omega- 5 Gliadin Werte von 14,98 kU/l (Range: 1,40 kU/l bis 35,70 kU/l) auf, sowie Weizen- IgE von 2,55 kU/l (Range: 0,43 kU/l bis 14,50 kU/l).

Personen die führend weizensensibilisiert waren (n= 18), reagierten in der Prick- Testung in 46,7 % (n= 7) auf Weizenmehl und in 33,3 % (n=5) auf Roggenmehl mit einem positiven Ergebnis. In drei Fällen wurde die Pricktestung nicht durchgeführt.

Im Vergleich dazu reagierten Patienten mit gesicherter WDEIA- Diagnose in 25,8 % (n= 16) in der Pricktestung auf Weizenmehl und in 9,7% (n= 6) auf Roggenmehl.

3.3.2 Weitere Sensibilisierungen

Bei 62,8 % der Patienten (n=71) fand sich mindestens eine weitere Sensibilisierung. In 24 Fällen war eine weitere Sensibilisierung vorhanden, in 16 Fällen zwei weitere und bei 31 Patienten mindestens drei. Am häufigsten zeigten sich positive Werte in der Pricktestung auf Baumpollen und Milben (n=39; 47,0 %), gefolgt von Reaktionen auf Gräserpollen (n=38; 45,8 %).

3.3.3 Atopie

Im Rahmen der retrospektiven Auswertung der Allergiediagnostik war in 83 Fällen (73,5 %) ein Atopiepricktest und in 85 Akten (75,2 %) ein Nahrungsmittelpricktest aufzufinden. In 49 Fällen (59,0 %) waren positive Angaben bezüglich einer Pollinosis dokumentiert. Bei 30 Personen fanden sich hierzu keine Angaben.

Das Gesamt- IgE war in 15 Fällen leicht und in 91 Fällen stark (80,5 %) erhöht. Demnach war das Vorliegen einer Atopie bei 99 Patienten (87,6 %) aus dem Gesamtkollektiv wahrscheinlich.

3.4 Ergebnisse der Expositionstestung

In 60 Fällen lagen die Ergebnisse der oralen Provokationstestung vor, es wurden somit 71,4 % der mit WDEIA diagnostizierten Patienten klinisch getestet. Unter den exponierten Personen befanden sich 25 Frauen und 35 Männer.

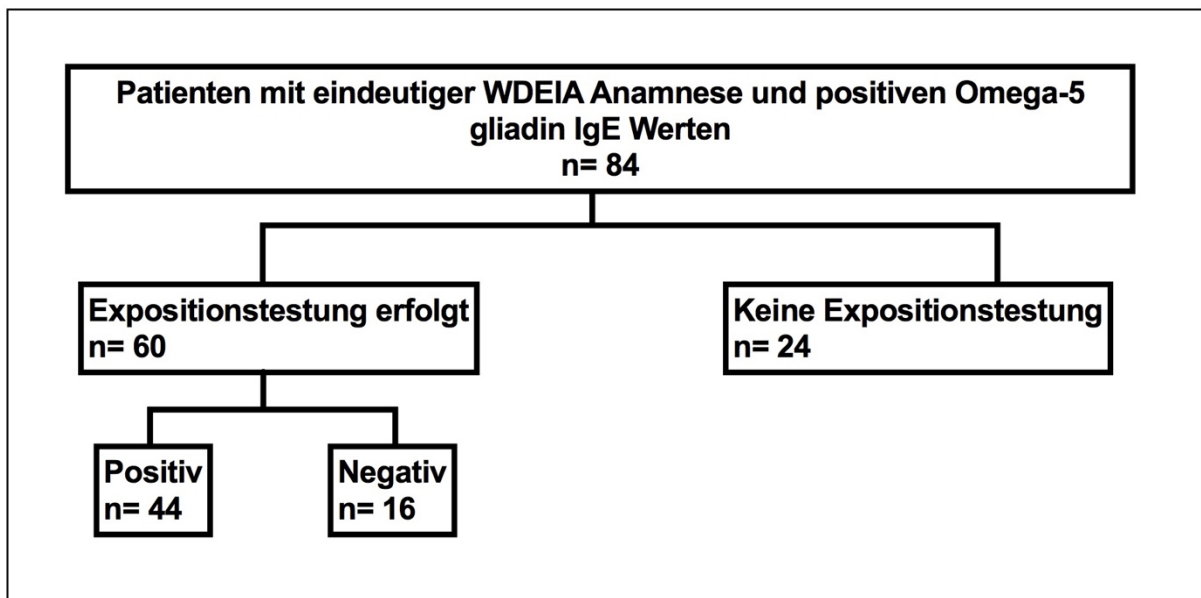


Abb. 4: Ergebnisse der Expositionstestung

Die Expositionstestung resultierte in 44 Fällen (73,3 %) in einer positiven Reaktion. In 16 Fällen (26,7 %) konnte bei den sensibilisierten Patienten durch die klinische Testung trotz positiver Reaktionsanamnese in der Vergangenheit kein anaphylaktisches Ereignis reproduziert werden. Die demographischen Daten dieser Fälle sind in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

Tab. 6: Demographische Daten der exponierten Personen

		WDEIA Expo reaktiv	WDEIA Expo negativ
Patientenzahl		44	16
Alter		42,8 (18,4- 68,2)	43,8 (26,3- 63,2)
Geschlecht			
	männlich	26 (59,1 %)	9 (56,3 %)
	weiblich	18 (40,9 %)	7 (43,8 %)

Klinisch manifestierten sich zuvor Reaktionen bis zu Grad III. Patienten, die in der Expositionstestung reagierten, zeigten keine stärkere Reaktion als Anaphylaxiegrad I nach Ring- Meßmer.

3.4.1 Variation der Exposition

Auch wenn die Expositionstestungen einem standardisierten Schema folgten, so variierten diverse Faktoren, wie die Zielvorgabe in der Ergometrie und verwendete Allergenquelle, während der einzelnen Testungen.

Die durchschnittliche Belastung in der Provokationstestung betrug 79,7 Watt (SD= 17,98, Varianz= 323,16). Die minimale Wattstärke lag in zwei Fällen (3,3 %) bei 50 Watt. Maximal wurde die Expositionstestung mit 135 Watt durchgeführt. In einem Fall (1,7 %) konnte keine Angabe zur Watt- Zahl aus den Akten ermittelt werden.

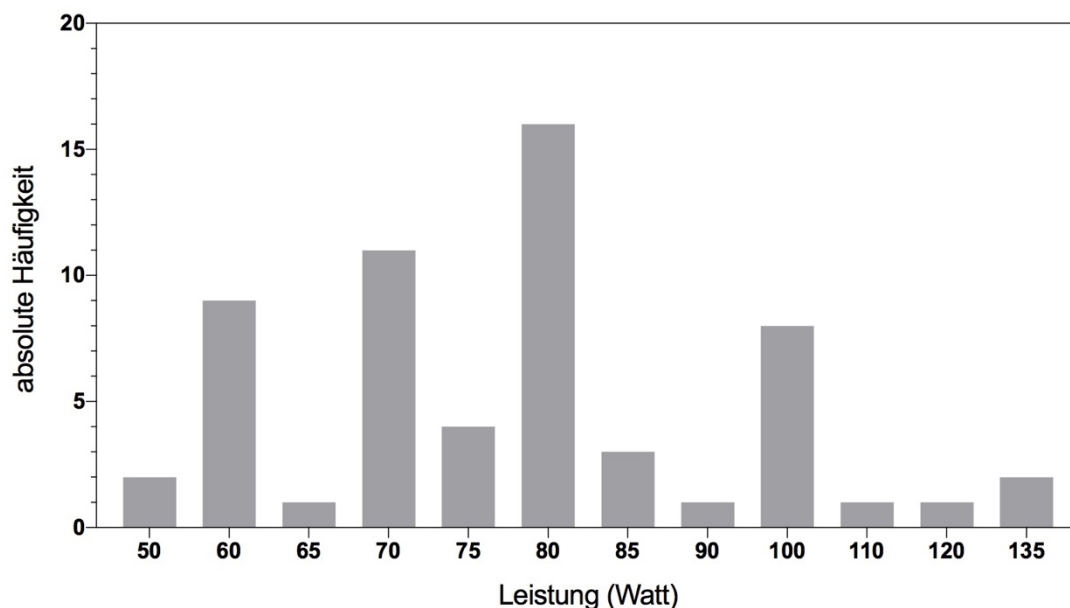


Abb. 5: Erbrachte Leistung in der Fahrradergometer- Belastung während der Expositionstestung in Watt

Zu Anfang wurde die Provokationstestung in Tübingen vor allem mit Fladenbrot aus herkömmlichem Weizenmehl durchgeführt. Insgesamt 20 (33,3 %) Expositionstestungen wurden mit diesem Produkt ausgerichtet und in 16 Fällen kam es zu einer Reaktion. Seit 2013 wurden zusätzlich Testungen mit Baguette

durchgeführt. Insgesamt elf (18,3 %) Expositionstestungen wurden hiermit umgesetzt und in 9 Fällen fanden sich positive Reaktionen. 2014 kamen zusätzlich Weizenbrötchen hinzu. Dieses Produkt fand sich in acht (13,3 %) Testungen wieder. Bei 5 Patienten bestätigte sich hierunter WDEIA. Ab 2016 wurden die Fladenbrote vor allem mit speziellem Gliadinmehl angereichert. 21 (35 %) Expositionstestungen verwendeten dieses Produkt und 14 Patienten zeigten allergische Symptome darunter.

Tab. 7: Quelle des exponierten Weizens im Zeitverlauf

Kalenderjahr Expo	Weizenprodukt	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
2011& früher	Fladenbrot	9	100
2012	Fladenbrot	6	100
2013	Baguette	4	100
2014	Baguette	5	71,4
	Weizenbrötchen	2	28,6
2015	Baguette	2	33,3
	Weizenbrötchen	4	66,7
2016	Fladenbrot	3	21,4
	Weizenbrötchen	1	7,1
	Fladenbrot (mit Gliadinmehl)	10	71,4
2017	Weizenbrötchen	1	8,3
	Fladenbrot (mit Gliadinmehl)	11	91,7
2018	Fladenbrot	2	100

Zwei Fälle wiesen Reaktionen auf fraktionierte Weizenprodukte alleine auf, darunter jeweils einmalig auf Fladenbrot aus herkömmlichen und einmalig auf eines aus Gliadinmehl.

3.4.2 Kombination der Triggerfaktoren

Allergische Reaktionen wurden in der Expositionstestung in zwei Fällen durch Leereexposition hervorgerufen, in 26 Fällen durch die Kombination von Weizen mit einem, in 14 Fällen in Kombination mit zwei und in zwei Fällen in Kombination mit drei Triggerfaktoren. Unter den Reaktionen mit einem Kofaktor fand sich ein Fall, bei dem sich jeweils eine Reaktion in zwei separaten Testungen mit Ergometrie (Ergo) und Weizen, sowie ASS und Weizen zeigte. Insgesamt wurden in 25 Fällen Frauen in der Expositionstestung getestet. Bei drei (5 %) davon wurde die Periode als zusätzlicher Faktor berücksichtigt, bei 22 (36,7 %) Frauen fanden sich diesbezüglich keine Angaben in den Akten.

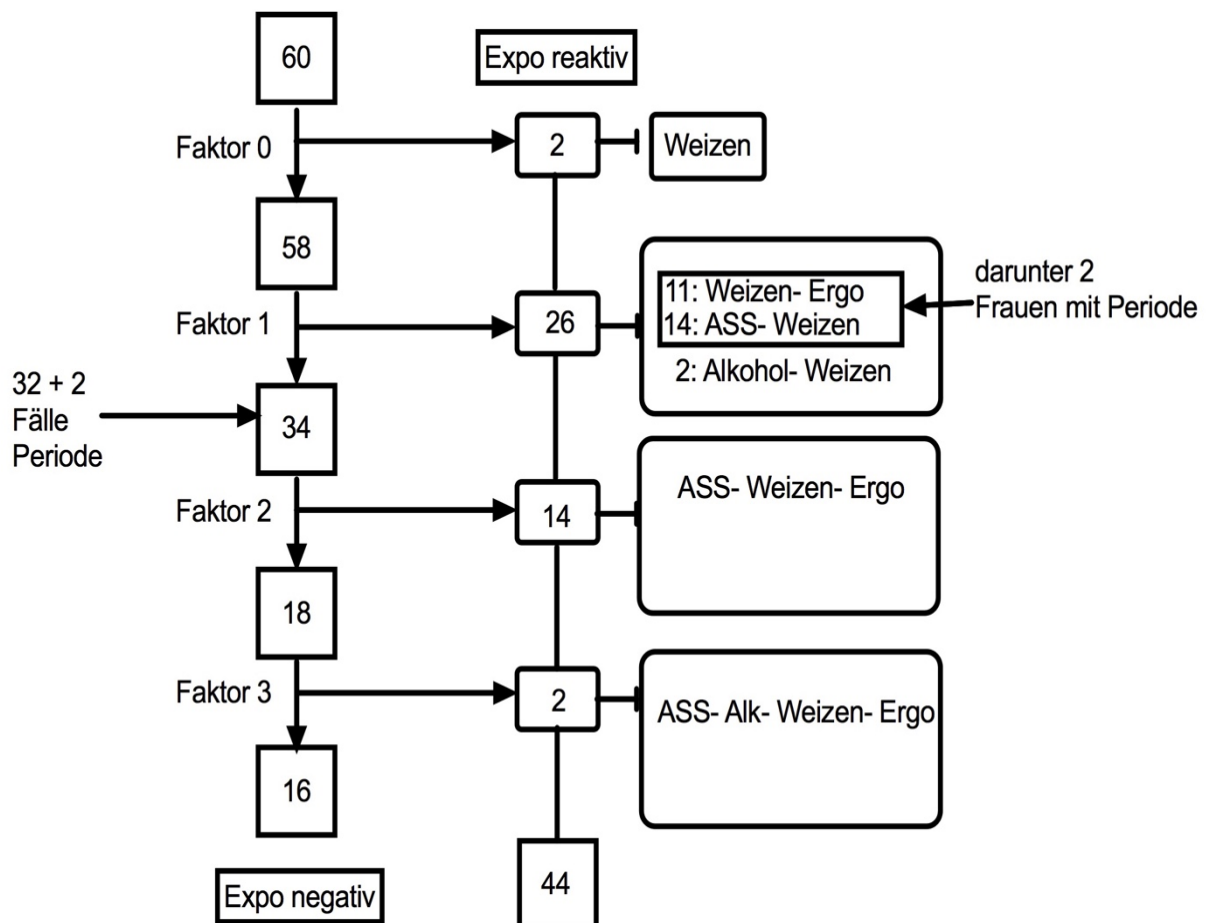


Abb. 6: Ablauf und Ergebnisse der oralen Provokationstestung

3.4.2.1 Reaktionen durch Leerexposition

Zunächst wurde die Verträglichkeit der einzelnen Kofaktoren untersucht. Dabei wurden getestet, ob Patienten auf Weizen, ASS oder körperliche Betätigung, repräsentiert durch die Ergometrie, alleine reagierten.

Die Exposition mit fraktioniertem Weizen führte in zwei Fällen (3,3 %) zu einer allergischen Reaktion. In 58 Fällen (96,7 %) konnte eine klassische Weizenallergie durch ein negatives Testergebnis ausgeschlossen werden.

Auf die Expositionstestung mit ASS zeigte sich ebenso in 58 Fällen (96,7 %) keine allergische Reaktion. Somit konnte eine Analgetika- Intoleranz für unwahrscheinlich angenommen werden. In zwei Fällen wurde keine Exposition ausschließlich mit ASS dokumentiert.

Bezüglich der Leerexpositionstestung der Ergometrie zum Ausschluss einer cholinergen Urtikaria kam es in keinem Fall zu einem positiven Testergebnis.

Tab. 8: Reaktionen bei Testung der einzelnen Augmentationsfaktoren

Teilexposition		Häufigkeit	Prozent
Weizen	Expo reaktiv	2	3,3
	Expo negativ	58	96,7
ASS	Expo reaktiv	0	0
	Expo negativ	58	100
Ergo	Expo reaktiv	0	0
	Expo negativ	60	100

3.4.2.2 Reaktionen mit einem Kofaktor

In der Expositionstestung mit einem Kofaktor fand sich in elf Fällen (18,3 %) ein positives Testergebnis in Kombination von Weizen und Ergometrie, in 14 Fällen (23,3 %) im Zusammenhang mit ASS und Weizen und in zwei Fällen (3,3 %) in direktem Zusammenhang mit Weizenverzehr nach Alkoholkonsum. Insgesamt wurde die Expositionstestung mit einem Kofaktor in 58 Fällen (96,7 %) durchgeführt und es zeigte sich in 26 Fällen (43,3 %) ein positives Testergebnis.

Tab. 9: Reaktionen mit einem Kofaktor

			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Weizen- Ergo		Expo reaktiv	11	18,3	19,0
		Expo negativ	47	78,3	81,0
		Gesamt	58	96,7	100,0
	Fehlend		2	3,3	
	Gesamt		60	100,0	
Weizen- ASS		Expo reaktiv	14	23,3	28,6
		Expo negativ	35	58,3	71,4
		Gesamt	49		
	Fehlend		11	18,3	
	Gesamt		60	100,0	
Alkohol- Weizen		Expo reaktiv	2	3,3	33,3
		Expo negativ	4	6,7	66,7
		Fehlend	54	90,0	
	Gesamt		60	100,0	

3.4.2.3 Reaktionen mit zwei Kofaktoren

Insgesamt fanden sich in 14 Fällen (23,3 %) bei Exposition mit zwei Kofaktoren (Ergo, ASS, Alk, Periode) allergischen Reaktion. Insgesamt 34 Fälle (56,7 %) wurden mit zwei Kofaktoren exponiert, 26 Fälle (43,3 %) nicht, da sich hier bereits zuvor Reaktionen zeigten und die weitere Testungen unterlassen wurde.

Tab. 10: Reaktionen mit zwei Kofaktoren (Ergo, ASS, Alkohol, Periode)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Expo reaktiv	14	23,3	41,2
	Expo negativ	20	33,3	58,8
	Gesamt	34	56,7	100,0
Fehlend		26	43,3	
Gesamt		60	100,0	

Fehlend: 26 Fälle (43,3 %), da hier bereits zuvor ein positives Testergebnis dokumentiert war oder die Exposition aus anderen Gründen nicht stattfand.

3.4.2.4 Reaktionen mit drei Kofaktoren

Zwei Fälle (3,3 %) resultierten in der klinischen Testung mit drei Kofaktoren in einer allergischen Reaktion. In drei weiteren Fällen (5,0 %) war die Testung auf zeitgleich drei Kofaktoren negativ. Bei 55 Personen (91,7 %) wurde dieser Expositionsteilschritt nicht durchgeführt, da bereits zuvor ein positives Ergebnis durch andere Kombinationen der Triggerfaktoren reproduziert werden konnte.

Tab. 11: Reaktionen mit drei Kofaktoren (Ergo, Alkohol, ASS, Periode)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Expo reaktiv	2	3,3	40,0
	Expo negativ	3	5,0	60,0
	Gesamt	5	8,3	100,0
Fehlend		55	91,7	
Gesamt		60	100,0	

Fehlend: 55 Fälle (91,7 %), da hier bereits zuvor ein positives Testergebnis dokumentiert war oder die Exposition aus anderen Gründen durchgeführt wurde.

3.4.3 Medikamentöse Therapie der Anaphylaxie

Im Falle einer positiven Reaktionstestung wurden die Patienten unverzüglich vor Ort medikamentös behandelt. Insgesamt wurden in 35 Fällen (58,3 %) postexpositionell Medikamente verabreicht. Davon wurde der Großteil (n= 24; 40,0 %) mit einem H1- Antihistaminikum wie Fenistil intravenös therapiert. In den restlichen elf Fällen (18,3 %) wurde sowohl ein Antihistaminikum, als auch ein Glucocorticoid wie Prednisolut intravenös verabreicht.

In neun Fällen (15,0 %) fanden sich keine Angaben zur gewählten Therapiemaßnahme bei positiver Reaktion in der Provokationstestung. 16 Patienten (26,7 %) reagierten nicht und wurden in Folge dessen auch nicht medikamentös behandelt.

3.4.4 Fallbeispiel

Insgesamt waren in sieben Fällen negative Omega- 5 Gliadin Werte vorhanden. Darunter befand sich ein Patient mit gesicherter WDEIA- Diagnose und Omega- 5 Gliadin von 0,02 kU/ l, entsprechend CAP- Klasse 0.

Tab. 12: Laborparameter des Sonderfalles

Sex	Tria19	f4- IgE	Gesamt- IgE	Mastzell- Tryptase	Prick zu Prick Weizen	Prick Weizen	Prick Roggen	Atopie Prick
männlich	0,02	0,19	39,50	4,30	positiv	negativ	positiv	negativ

Bei Erstvorstellung in der Ambulanz war der Patient 54 Jahre alt. Die anamnestisch berichtete Symptomatik bestand seit maximal fünf Jahren, somit manifestierte sich das Krankheitsbild im Erwachsenenalter und während diesem Zeitraum kam es insgesamt bis zu fünf Mal zu Reaktionen.

Reaktionen äußerten sich mindestens als Grad I, im schlimmsten Fall in Form von Grad II. Die Ereignisse traten vor allem nach dem Verzehr von Nudeln in Kombination mit sportlicher Betätigung, explizit beim Joggen, in der Vergangenheit auf. Auch die Kombination von Schmerzmitteln in Verbindung mit Weizen führte bei ihm zuvor zur Provokation der Allergie- Symptomatik.

Mit einem Omega- 5 Gliadin Wert von 0,02 zählt dieser Patient zu CAP- Klasse 0 und gilt als nicht sensibilisiert. Aufgrund der eindeutigen Symptomatik, die bei Verzehr von Weizenprodukten in Kombination mit sportlicher Betätigung oder der Einnahme von Schmerzmitteln eine allergische Reaktion auslöste, wurde die Verdachtsdiagnose WDEIA gestellt. Daraufhin wurde eine klinische Expositionstestung durchgeführt. Die orale Provokationstestung resultierte in diesem Fall in der Kombination mit einem Kofaktor (Weizenverzehr und körperliche Belastung durch die Ergometrie mit 120 Watt/h) in einem positiven Testergebnis.

Wie zuvor beschrieben können auch andere Fraktionen der Weizenprodukte WDEIA auslösen. Neben Omega- 5 Gliadin wurden hier keine weiteren Gliadine bestimmt.

3.5 Auswertung der Patientenbefragung zum Leben mit anstrengungsinduzierter Weizenallergie

Neben den zuvor beschriebenen Betrachtungen war ebenfalls von Interesse, wie sich der Verlauf der Erkrankung nach Diagnosestellung gestaltete.

Ziel der Befragung war herauszufinden, wie sich Diät Empfehlungen in Bezug auf die allergischen Reaktionen im Alltag auswirken und in welchem Bereich sich Patienten mit WDEIA hinsichtlich der LQ befinden.

Die Patienten wurden gebeten, ihre Situation vor und nach der Diagnosestellung zu beschreiben. Dadurch war eine Einschätzung der Veränderung der LQ beurteilbar. Insgesamt wurden 84 Patienten gebeten an der Befragung mittels Fragebogen teilzunehmen. Auf Grund von Unzustellbarkeit von 11 Briefen und Nichtversenden des Rückumschlages von 30 Personen gaben insgesamt 43 Personen eine Rückmeldung. Letztendlich waren 42 aller Fragebögen, die der Universitätsklinik zurückgesendet wurden, vollständig auswertbar. Ein FAQLQ- AF Fragebogen wurde auf Grund von Unvollständigkeit von der Auswertung ausgeschlossen. Somit lag der Recall bei 57,5 %.

3.5.1 Allergologische Diät

Zunächst wurde die Strategie der Allergiediät als Maßnahme der Anaphylaxieprävention geprüft. Drei Personen (7 %) gaben an, im Alltag keinerlei Einschränkungen bezüglich der Ernährung einzuhalten und sich genauso zu ernähren, wie vor der Diagnosestellung. Neun Patienten (20,9 %) stellten ihre Ernährungsform von Weizen auf Vollkornprodukte um. Der Großteil der Patienten (n= 19; 44,2 %) gab eine situative Karenz an. Somit wurde auf den Verzehr von weizenhaltigen Produkten unmittelbar vor oder nach körperlicher Anstrengung oder in vergleichbaren Situationen verzichtet. Drei Patienten (7 %) berichteten über eine allgemeine Karenz, worunter weizenhaltige Nahrungsmittel, sowie jegliche Form von Anstrengung nach dem Verzehr dieser Produkte so weit wie möglich vermieden werden. Strenge Karenz von weizenhaltigen Produkten, beziehungsweise glutenfreie Ernährung, wurde von neun (20,9 %) Personen befolgt.

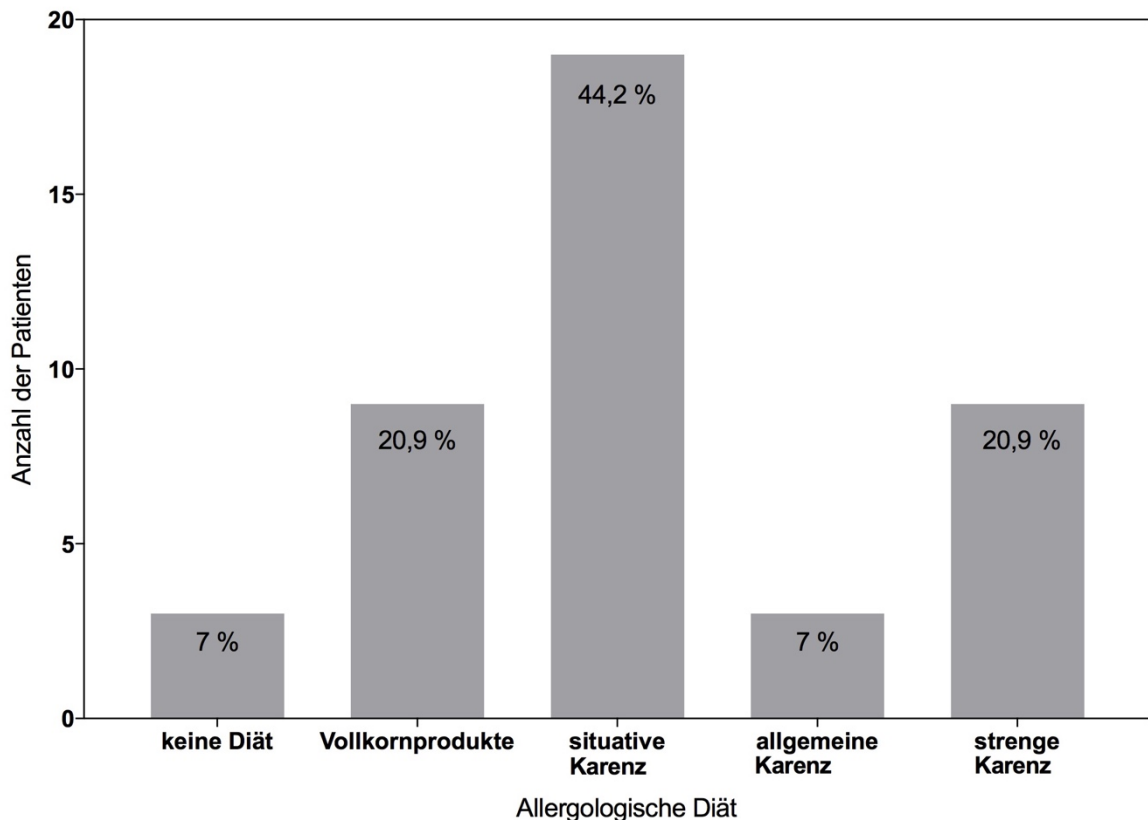


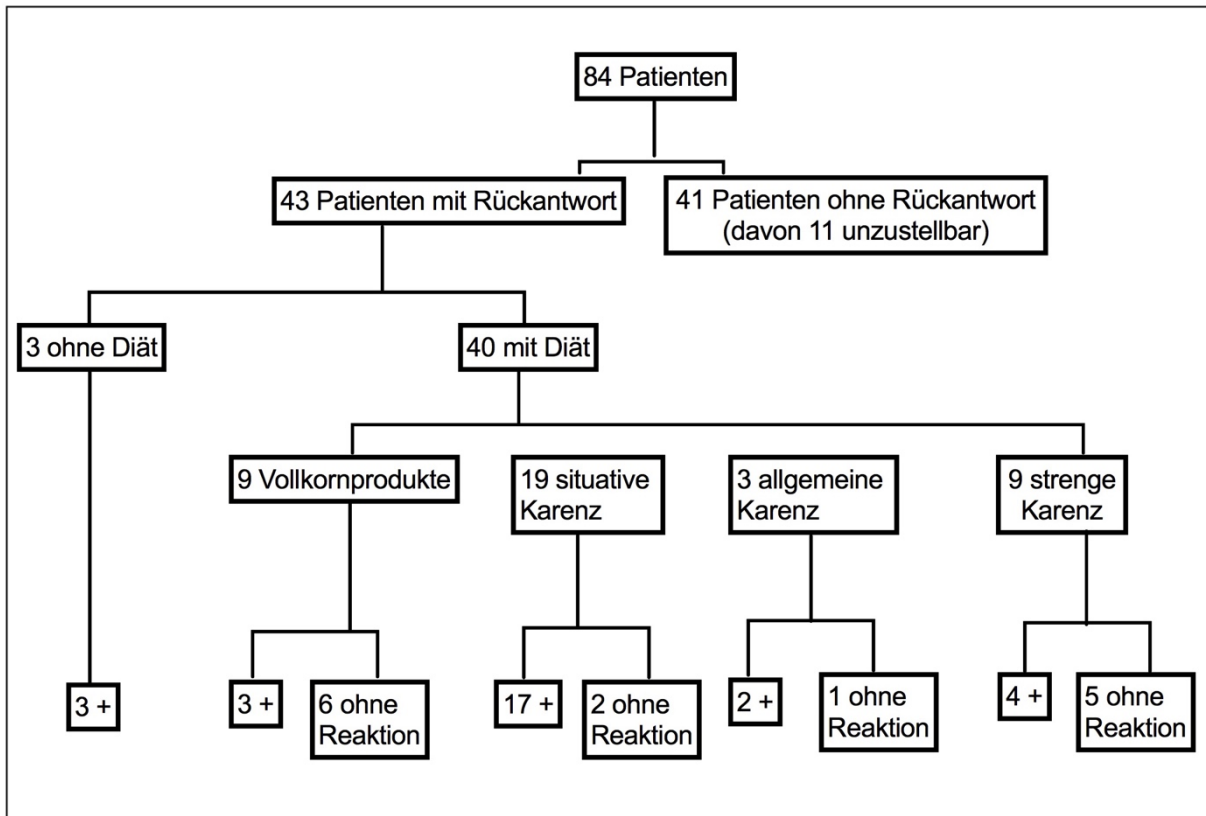
Abb 7: Karenzverhalten der Sensibilisierten

3.5.2 Häufigkeit von Anaphylaxien unter Diät

Drei Personen hielten sich im Alltag in keiner Form an die Diätempfehlungen. Bei diesen Personen kam es zu 100 % zu Reaktionen von Grad I innerhalb des letzten Jahres bis zum Zeitpunkt der Befragung. Reaktionen traten hier im Durchschnitt 2,3 Mal auf.

Insgesamt gaben 29 Personen (67,4 %) an, in den letzten 12 Monaten eine allergische Reaktion erlitten zu haben, für die der Verzehr von weizenhaltigen Nahrungsmitteln als wahrscheinlicher Auslöser in Frage kommt. Im Durchschnitt kam es 3,7 Mal zu einer Reaktion.

14 Personen (32,6 %) erlebten kein anaphylaktisches Ereignis im angegebenen Beobachtungszeitraum.



*+ positive allergische Reaktionen

Abb 8: Karenzverhalten und Anaphylaxie

Ergebnisse der Befragung zum Auftreten von Anaphylaxie und Diätmaßnahmen

3.5.2.1 Schwere der Anaphylaxie unter Diät

Der Großteil der Patienten (56,7 %) gab Grad I Reaktionen unter Diät an. Personen die sich nicht an die Diättempfehlungen hielten erlebten zu 100 % eine Reaktion, die jeweils Grad I zuzuordnen war.

Personen die hauptsächlich die Ernährungsform auf Vollkorn- und Mischgetreidekost umstellten, erlebten in drei von neun Fällen (33,3 %) Reaktionen nach Diagnosestellung. Zwei (22,2 %) davon reagierten mit Grad I Reaktionen, die dritte Person (11,1 %) erlitt eine Reaktion von Grad III. Unter den Patienten die eine situative Karenz befolgten, kam es in 17 Fällen (89,5 %) zu anaphylaktischen Reaktionen. Acht (42,1 %) davon waren Grad I zuzuordnen, drei (15,8 %) zählten zu Grad II und sechs (31,6 %) zu Grad III. Drei Personen befolgten eine allgemeine Karenz. Unter diesen Personen kam

es in einem Fall zu Grad I Reaktionen und in einem weiteren Fall zu Grad III Reaktionen. Von den Patienten, die sich an eine strikte glutenfreie Ernährung hielten, reagierten vier von neun, wobei jeweils drei davon eine Grad I und eine Person eine Grad III Reaktion erlebten.

Tab. 13: Schweregrad der Unverträglichkeitsreaktion nach Diagnosestellung

Schweregrad der Anaphylaxie nach Ring- Meßmer	Karenzverhalten		Keine Diät	
	N	%	N	%
Keine Symptome	14	32,558	0	
I	14	32,558	3	6,98 %
II	3	6,98	0	
III	9	20,93	0	

Gesamt: 43 Personen (100,0 %)

3.5.2.2 Maßnahmen bei Anaphylaxie

Im Falle einer allergischen Reaktion warteten sechs Personen das Abklingen der Symptomatik ohne weitere Maßnahmen ab. Die Mehrzahl (n= 15) machte sofort Gebrauch des Notfallsets. Drei Patienten begaben sich in ambulante ärztliche Behandlung und vier zogen den Rettungsdienst oder die stationäre Behandlung hinzu. Insgesamt kam es bei 20 von 29 Patienten, die über allergische Reaktionen seit Diagnosestellung berichteten, zur Anwendung des Notfallsets.

3.5.3 Einschätzung der Lebensqualität

Die Patienten bewerteten ihre LQ nach eigener Einschätzung seit Diagnosestellung auf einer Skala von null bis zehn, null entsprechend einer geringen und 10 einer hohen LQ, im Durchschnitt mit 5,5 (SD= 2,98, Median= 6,0). Vier Personen (9,3 %) bewerteten die eigene Lebensqualität auf Grund der Belastung durch die Allergie als sehr gering mit „0“. Drei Patienten (7 %) fühlten sich im Alltag wenig eingeschränkt und empfanden die LQ nach

Diagnosestellung als hoch. 10 von 43 Personen bewerteten die LQ als mindestens „9“. Insgesamt gaben mehr als die Hälfte (n= 25, 58,1 %) eine LQ „größer 5“ an. 18 Probanden empfanden die eigene LQ im Alltag als maximal fünf.

3.5.4 FAQLQ- AF und FAIM Fragebogen

Um die Beeinträchtigung der LQ bei WDEIA- Patienten zu erfassen, wurde der FAQLQ- AF, welcher zur Erfassung der LQ bei Erwachsenen, die von einer NMA betroffen sind dient, als standardisiertes Instrument verwendet.

Die Patienten beantworteten 29 Fragen, welche insgesamt vier Dimensionen bilden.

AADR	11 Fragen	Allergenvermeidung und Einschränkungen der Essensgewohnheiten “allergen avoidance and dietary restrictions”
EI	7 Fragen	Emotionale Auswirkungen der NMA „emotional impact“
RAE	8 Fragen	Risiko versehentlicher Allergenexposition „risk of accidental exposure“
FAH	3 Fragen	NMA- bezogene Gesundheit “food allergy related health”

Darüber hinaus wurde die Konstruktvalidität des FAQLQ durch den FAIM als unabhängiges Messinstrument determiniert, indem die Korrelationskoeffizienten zwischen FAQLQ und FAIM berechnet wurden. Hierdurch konnte ermittelt werden, ob durch die FAQLQ Domänen der Teil der HRQL gemessen wird, der von der NMA betroffen ist. Insgesamt sechs Fragen erfassten im FAIM die subjektiv wahrgenommene Schwere der NMA auf einer sieben- Punkte Skala.

Die Fragen wurden jeweils mit 0 bis 6 beantwortet und in der Auswertung entsprechend 1 bis 7 dokumentiert.

Dabei stellt im FAQLQ „1- keine “ und „7- die maximale Beeinträchtigung“ und im FAIM Fragebogen „1- niedrige - “ und „7- eine stark wahrgenommene Krankheitsschwere“ dar.

Insgesamt 42 der zurückgesendeten FAQLQ- AF und FAIM Fragebögen waren auswertbar. Ein Fragebogen konnte auf Grund von Unvollständigkeit in diesem Teil nicht berücksichtigt werden.

Das standardisierte Fragebogenmodell wurde konstruiert, um die LQ verschiedener Populationen unter Vorhandensein einer NMA zu vergleichen. Die Gesamtwerte wurden zu einem Index zusammengefasst und mit anderen Publikationen verglichen.

Der FAQLQ- AF Gesamtwert betrug 4,42 (+/- 1,68), entsprechend einer leichten bis mäßigen Beeinträchtigung der LQ der Patienten. Dabei waren die einzelnen Dimensionen ähnlich verteilt und nahmen gleichermaßen Einfluss auf die LQ.

Der FAIM, welcher über die Angstkomponente der Patienten als Validierungsinstrument des Fragebogens agierte, wies einen Gesamtwert von 3,67 auf.

Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden nicht ermittelt. Das Mindestalter für die Befragung betrug 18 Jahre. Somit nahmen nur Erwachsene an der Befragung teil.

Tab. 14: Ergebnisse des FAQLQ- AF und FAIM Fragebogens

	n	FAQLQ Gesamt +/- SD	FAQLQ- AADR +/- SD	FAQLQ- EI +/- SD	FAQLQ- RAE +/- SD	FAQLQ- FAH +/- SD	FAIM +/- SD
Gesamt	42	4,42 (+/- 1,68)	4,35 (+/- 1,92)	4,46 (+/- 1,68)	4,46 (+/- 1,72)	4,42 (+/- 1,79)	3,67 (+/- 1,29)

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den prädiktiven Wert der oralen Provokationstestung bei WDEIA zu eruieren um zu erfassen, ob Therapieempfehlungen auf Grundlage der empirisch generierten Schemata sicher und valide sind.

Darüber hinaus wurde untersucht, welchen Einfluss WDEIA auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat und wie sich der Allergiestatus nach Diagnosestellung verändert. Die Analyse, ob die Zielsetzung erreicht wird, basierte auf Prüfung der empirischen Expositionsprotokolle und der daraus resultierenden standardisierten Diättempfehlungen.

4.1 WDEIA als Krankheitsentität

In der Literatur finden sich in den letzten Jahren zunehmend wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit der Thematik „WDEIA“ befassen. Im Jahre 2003 wurde WDEIA erstmalig als Krankheitsentität durch Lehto und Palosuo et al. in Finnland, sowie in Japan durch Matsuo et. al beschrieben. (Matsuo et al., 2004, Lehto et al., 2003, Palosuo et al., 2003) Jedoch finden sich in den wissenschaftlichen Datenbanken wie Pubmed insgesamt nur vereinzelte Arbeiten mit standardisierten Expositionstestungen zum Nachweis von WDEIA. Insbesondere Matsuo, Brockow und Christensen et. al beschreiben dies als geeignete Methode in der Diagnosestellung und führten entsprechende Testungen an größeren Kohorten durch. Auch in Korea und vor allem in europäischen Ländern finden sich Expositionstestungen als diagnostische Stütze von WDEIA, jedoch mit deutlich geringeren Fallzahlen und oftmals nur teilweise durchgeführten Provokationstestungen.

Zum Zeitpunkt der Erstbeschreibung war die globale Relevanz von WDEIA noch fraglich. Heute bestehen dahingegen keine Zweifel, dass WDEIA eine eigenständige und ernstzunehmende Krankheitsentität darstellt. Insgesamt wird angenommen, dass das Krankheitsbild auf einem Zusammenspiel von genetischen Einflüssen und Umweltfaktoren basiert. (Jiang et al., 2018)

Typisch für die Anamnese von WDEIA Patienten ist das Auftreten der Allergiesymptomatik in zeitlichem Zusammenhang mit Weizenverzehr begleitet von Augmentationsfaktoren, unter welchen körperliche Anstrengung als häufigster Auslöser gilt. (Morita et al., 2007)

Da aus früheren Studien die Hauptmanifestation von WDEIA im mittleren Erwachsenenalter bekannt ist, wurde das Hauptaugenmerk bei der Fallauswahl hierauf gelegt. Das durchschnittliche Alter der WDEIA Fälle betrug 44,39 Jahre, wobei der jüngste Patient 18 und der älteste 77 Jahre alt war. Unter den Fällen, bei denen weiterhin der dringende Verdacht auf WDEIA bestand, waren hingegen Minderjährige inkludiert. Der jüngste Patient war sieben Jahre alt. In anderen Studien fanden sich bereits Kinder und Jugendliche mit WDEIA. Zwar ist WDEIA hier weitaus seltener, dennoch sollte die Diagnose in dieser Alterskategorie nicht außer Acht gelassen werden, wenn es zu Anaphylaxien insbesondere im Zusammenhang mit Weizen kommt. (Nakagawa et al., 2015) Möglicherweise wurden bislang Ereignisse von WDEIA bei jüngeren Patienten fehlinterpretiert. Dennoch fand sich auch in dieser Studie die Tendenz von WEDIA im mittleren Erwachsenenalter.

Gründe für die Manifestation von WDEIA im Erwachsenenalter müssen nicht zwingend auf das Alter zurückzuführen sein. Die Prävalenz könnte in diesem Zusammenhang auch darauf hinauszuführen sein, dass die Einflussfaktoren in den Alterskategorien unterschiedlich ausgeprägt sind. Schmerz- oder andere Arzneimittel werden mit zunehmendem Lebensalter häufiger eingenommen. Auch die Stressbelastung ist im mittleren Lebensalter am höchsten. (3)

Außerdem zeigt sich im Untersuchungskollektiv eine männliche Dominanz. Die geschlechtsspezifische Tendenz ist hier jedoch nicht kritisch zu sehen und wurde nicht als Einflussfaktor bezüglich einer Sensibilisierung gewertet.

Die Fallselektion der vorliegenden Arbeit basierte auf klinischen Symptomen im Sinne von WDEIA, positiven Ergebnisse in Hauttestungen und sIgEs. In Tübingen wurde im Rahmen der Diagnostik zuvor hauptsächlich der Omega-5 Gliadinwert als standardisierter Marker bestimmt und galt hier mit einem Cut-Off Wert von $\geq 0,35$ kU/l als entscheidender Parameter für die Sensibilisierung.

Im Untersuchungskollektiv waren mindestens 93,8 % aller Patienten darauf sensibilisiert. Unter den Biomarkern, die die Verdachtsdiagnostik WDEIA unterstützen wurde das Weizenprotein Omega-5 Gliadin, welches Bestandteil von Gluten ist, bereits als Hauptallergenstruktur identifiziert. (Matsuo et al., 2004) Auch andere Fraktionen des Gliadins können WDEIA verursachen, jedoch weitaus seltener. Dementsprechend wurde dies in unserer Detektion vernachlässigt.

Bei schwerer Allergiesymptomatik ohne eindeutigen Auslöser können demnach spezifische Biomarker für ein serologisches Profiling zur Diagnostik hinzugezogen werden und Hinweise auf mögliche Sensibilisierungen geben.

Doch nicht nur Proteine der Glutenfamilie, sondern auch Lipidtransferproteine (LTP) können schwere IgE-vermittelte Soforttypreaktionen im Zusammenhang mit Weizen hervorrufen. Tri a 14 stellt als Weizenmehl-LTP die Hauptallergenstruktur in diesem Zusammenhang dar. LTPs gehören zu der Gruppe der Panallergene und sind sowohl hitze-, als auch säurestabil. (Pastorello et al., 2014)

Die klinische Relevanz ist bislang noch nicht ausreichend erforscht, dennoch kann die LTP-assozierte Weizenallergie als Limitierung der vorliegenden Arbeit angesehen werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, galten einzig Proteine der Glutenfamilie verantwortlich für WDEIA. Die Diagnostik der Weizen-LTP war nicht gegeben und in die Auswertungen involviert, da hier noch keine entsprechende Kenntnis im Bezug zu WDEIA existierte. Demnach ist die LTP-assozierte Weizenallergie im Tübinger Kollektiv in der retrospektiven Auswertung nicht streng abgegrenzt.

Darüber hinaus stellt die Terminologie „WDEIA“ eine Limitation dar. In der vorliegenden Arbeit wird das Krankheitsbild der weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie untersucht. Doch nicht nur körperliche Anstrengung, sondern auch andere Faktoren wurden bereits als Triggerfaktoren bei WDEIA identifiziert. Dazu zählen Schmerzmittel, vor allem NSAR, Alkohol, Infekterkrankungen und hormonelle Faktoren. Außerdem ist bereits in diversen

Studien untersucht worden, dass körperliche Anstrengung bei WDEIA nicht obligat ist. (Brockow et al., 2015) Dies zeigte sich auch in dieser Arbeit.

Da nicht nur Weizen, sondern auch andere Getreidesorten und Nahrungsmittel Gluten enthalten, setzt der Begriff WDEIA fälschlicherweise voraus, dass diese Anaphylaxie durch Weizen hervorgerufen wird. Zwar ist bekannt, dass in den meisten Fällen Weizen in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, dennoch ist hierdurch keine Transparenz des Krankheitsbildes gegeben. Alternativ könnte man von einer „gliadinabhängigen kofaktorinduzierten Anaphylaxie“ sprechen.

Insgesamt kann Weizen zu einer Vielzahl an Erkrankungen führen. Häufig findet sich in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Atopie. In der Typenabgrenzung innerhalb der Getreideallergien zeigen sich in Bezug zu anaphylaktischen Ereignissen mit zeitlichem Zusammenhang zu Weizenverzehr drei Hauptgruppen der IgE- vermittelten Erkrankungen.

Sowohl die reine Nahrungsmittelallergie, als auch WDEIA sind IgE- vermittelte Soforttypreaktionen, die durch den Verzehr von Weizen hervorgerufen werden, während das Bäcker- Asthma durch Inhalation der Proteine induziert wird. Kinder sind mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1 % weitaus häufiger von einer Weizenallergie betroffen als Erwachsene, unter letzteren sich Symptome einer Weizenallergie insbesondere im Zusammenhang mit atopischer Vorbelastung zeigen. (Scibilia et al., 2019) Die klassische Weizenallergie ist somit vor allem im Kindesalter dominant. Hingegen geraten bei Erwachsenen WDEIA und die Weizen- LTP als jüngster Vertreter in den Vordergrund. Während bei WDEIA die Summation von Weizen und Augmentationsfaktoren zu einer Anaphylaxie führt, spielt bei der LTP- assoziierten Weizenallergie mit Tri- a 14 als Hauptallergenstruktur niedrig erhitztes Getreide wie Spätzle und Nudeln eine Rolle und ist vor allem schleimhautassoziiert ein relevanter Auslöser. Demnach stellt die Anaphylaxie durch Weizen- LTPs andere Anforderungen an die Expositionstestung als WDEIA. (Capra et al., 2018, Safi et al., 2019, Palacin et al., 2010, Pastorello et al., 2014)

Alle drei Formen sind Allergologen bekannt und lassen sich durch spezifische Biomarker trennen. Somit existieren serologische Unterscheidungen.

Im Untersuchungskollektiv wurden zur serologischen Unterscheidung die zuvor labortechnisch bestimmten spezifischen IgE- Ak mit Hauptaugenmerk auf das Omega-5 Gliadin analysiert. Des Weiteren zeigte sich eine hohe Prävalenz der Weizensensibilisierung. Insgesamt waren mindestens 47,8 % sensibilisiert. In der Expositionstestung kam es in zwei Fällen bei Verzehr von Weizenprodukten ohne Kofaktoren zu einer Reaktion. Die Weizensensibilisierung war jedoch in Zusammenschau mit der Klinik nicht mit einer manifesten Allergie gleichzusetzen.

Sensibilisierungsmuster passend zu einer Atopie konnten in 87,6 % ermittelt werden. Ein hohes Gesamt- IgE wurde auch im Sinne einer erhöhten Allergiebereitschaft interpretiert, ist jedoch nicht dafür geeignet, die Schwere der klinischen Reaktion vorherzusagen. (Kennard et al., 2018)

In Kapitel 3.4.4 wurde ein Fallbeispiel aus dem Untersuchungskollektiv beschrieben. In der labortechnischen WDEIA Diagnostik wurde ausschließlich der Omega- 5 Gliadin Wert bestimmt. Es zeigte sich trotz negativem Ergebnis der spezifischen IgE und standardisierten Pricktestung mit Weizen ein anaphylaktisches Ereignis in der Expositionstestung, identisch zur Anamnese. Der Prick zu Prick Test mit Weizenmehl erbrachte ein positives Ergebnis.

Die Diagnose WDEIA konnte in diesem Fall aufgrund der typischen Anamnese und dazu passenden Reaktion in der Expositionstestung gestellt werden. Auch in anderen Kliniken basieren WDEIA Diagnosen auf Grund der Gefahr von potentiell lebensbedrohlichen Folgen häufig nur auf Anamnesebefunden ohne Provokationstestungen zum sicheren Ausschluss. (Kennard et al., 2018, Jiang et al., 2018, Wong et al., 2010) Daher sollte die Diagnostik einer Weizenallergie nicht alleine auf Ergebnissen der in- vivo Diagnostik, sondern auf dem Gesamtbild beruhen und sich auf eine Kombination verschiedener Methoden stützen.

In der vorliegenden Dissertation wurden die Anamnesebefunde zunächst retrospektiv durch Akteneinsicht ausgewertet und darüber hinaus durch die Fragebögen zu Lebensumständen mit WDEIA erhoben.

In der Auswertung zeigte sich, dass die Anzahl an WDEIA Diagnosen in letzten Jahren stetig gestiegen ist. Das zunehmende Verständnis und Wissen über

diese Erkrankung hat primär dazu beigetragen und Methoden in der Diagnostik verbessert. Da der Allergenkontakt weitverbreitet und schwer vermeidbar ist, kann ein Anstieg der Weizenallergien möglicherweise hierauf zurückzuführen sein. Auch ein Zusammenhang mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, deren Prävalenz in den letzten Jahren ebenfalls zugenommen haben, wird diskutiert. (Ring et al., 2001)

4.2 Expositionstestung bei WDEIA

Da Patienten im Falle von Summationsallergien wie WDEIA nicht bei jedem Kontakt mit Weizen reagieren, eine mögliche Reaktion jedoch potentiell lebensbedrohlich sein kann, ist die Identifizierung dieses Krankheitsbildes maßgeblich. (Morita et al., 2013) Die Diagnosestellung von WDEIA ist anspruchsvoll, da der unmittelbare zeitliche und situative Bezug zwischen Nahrungsaufnahme und allergischem Ereignis oft nicht eindeutig ist. Demnach gehört die NMA zu den okkult vorkommenden NMA.

Die orale Expositionstestung hat sich in den vergangenen Jahren bereits als standardisiertes Testverfahren in der Diagnostik von WDEIA etabliert und gilt in der wissenschaftlichen Literatur trotz erheblicher Risiken als geeignete Methode um die klinische Relevanz von Sensibilisierten zu bestätigen. (Kohno et al., 2013, Matsuo et al., 2004) Voraussetzung für die Durchführung der Provokationstestung stellt die adäquate Anamnese dar. Positive Prick-Testungen und spezifische IgE- Ak können zusätzliche Hinweise geben.

Auf Grund der Risiken und möglichen Folgen der Expositionstestung ist die routinemäßige Testung kritisch zu sehen. Diverse allergologische Zentren, unter anderem in China, verzichten aus diesem Grund auf dieses diagnostische Mittel, wodurch die Diagnose meist alleine auf anamnestischen Angaben und labortechnisch ermittelten sIgEs gegen Gluten und Omega- 5 Gliadin basieren. (Jiang et al., 2018) Auch in England wurden ähnliche Methoden der Diagnostik mit Verzicht auf die orale Provokation angewandt. (Kennard et al., 2018, Wong et al., 2010) Um folgenschwere allergische Reaktionen zu vermeiden ist es bei einer Allergie jedoch maßgeblich den Auslöser zu identifizieren. Demnach wurde in Tübingen die Expositionstestung routinemäßig zum Nachweis von

WDEIA verwendet. Auch Brockow et al. beschäftigten sich mit der Durchführung von Expositionstestungen und bestätigten ebenso wie in dieser Arbeit die häufig frustrane Reproduzierbarkeit von WDEIA trotz eindeutigen Hinweisen in der Anamnese unter Verwendung der standardisierten oralen Provokationstestungsprotokolle mit oder ohne Augmentationsfaktoren. Um Ergebnisse zu reproduzieren führte Brockow et al. daraufhin experimentelle Testungen mit ansteigenden Gliadinmengen durch, bis es zu einem allergischen Ereignis unter klinischen Bedingungen kam. Die Reproduzierbarkeit von WDEIA war mit dieser Methode mit einer Nachweisquote von 100 % gegeben. (Brockow et al., 2015) Jedoch repräsentiert dies keine entsprechende Methode für die Diagnostik im klinischen Alltag. Strukturell passende Arbeiten mit entsprechenden standardisierten Expositionstestungen unter Verwendung einheitlicher Gliadindosen und ähnlichen Fallzahlkohorten finden sich jedoch nur vereinzelt wieder und sind häufiger in Case Reports mit geringen Fallzahlen beschrieben. Christensen et. al führte ebenso standardisierte Expositionstestungen zur Diagnostik von WDEIA durch. (Christensen et al., 2019b)

In der vorliegenden Studie orientierte sich die retrospektive Selektion der Fälle an den Ergebnissen der zuvor durchgeführten allergologischen Diagnostik und Anamnesebefunden. Die Patienten berichteten über Symptomkomplexe nach Verzehr von weizenhaltigen Produkten in zeitlichem Zusammenhang mit körperlicher Betätigung oder anderen Triggerfaktoren, passend zu einer Soforttypallergie. Teilweise konnten positive Reaktionen in der Hauttestung mit Weizen nachgewiesen werden. Weitere Suchparameter in Bezug auf Festigung des Verdachts auf WDEIA stellten Laborparameter wie Omega- 5 Gliadin, das Gesamt- IgE und die Mastzelltryptase dar, unter denen Omega- 5 Gliadin als sensitivster Parameter für eine Sensibilisierung gilt.

Bei dem Großteil der Patienten, die in Tübingen exponiert wurden, war eine relevante Sensibilisierung vorhanden. War keine Sensibilisierung laut Laborparametern anzunehmen, so gab es in der Anamnese eindeutige Hinweise, sodass auch diese Patienten in der Expo getestet wurden.

Darüber hinaus konnte die Verteilung von Augmentationsfaktoren ermittelt werden. Die Reaktionen traten hauptsächlich während der Exposition von Weizen mit ASS alleine oder gefolgt von körperlicher Anstrengung auf. Auch in anderen Studien wurde die Rolle der einzelnen Kofaktoren untersucht und es zeigte sich, dass Anstrengung der häufigste Triggerfaktor ist, wobei die Präsenz von ASS und körperlicher Anstrengung zusammen die Wahrscheinlichkeit allergischer Reaktionen erhöht. (Christensen et al., 2019b) Bei dem Großteil der Kohorte resultierte die Testung in einer Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Insgesamt zeigten sich positive Reaktionen in 44 von 60 Fällen.

Auffallend bei der Analytik der anamnestischen Angaben war jedoch, dass die von den Patienten aus der Vergangenheit erlebten Reaktionen unter stationären Bedingungen trotz eindeutiger Anamnese oftmals nur grenzwertig hervorgerufen werden konnten. Anamnestische Symptome und Schweregrad bei der stationären Expositionstestung stimmten nicht überein.

Ein möglicher Grund dafür, warum Symptome in der Expositionstestung milder erfahren wurden, ist auch darauf zurückzuführen, dass Symptome unverzüglich medikamentös therapiert wurden, sobald Patienten über Pruritus oder Dyspnoe berichteten oder kutane Reaktionen visuell waren. Demnach konnte kein Voranschreiten der Symptomatik bezüglich des Schweregrades beobachtet werden. Hierdurch wurden jedoch schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche Folgen vermieden.

Außerdem ist unklar, in wie weit die anamnestisch berichteten Schweregrade der Realität entsprechen und ob diese in direktem Zusammenhang mit WDEIA standen. Zeitgleich bestanden bei einigen Patienten weitere Sensibilisierungen. Reaktionen könnten trotz ausführlicher Anamnese auch auf Unverträglichkeitsreaktionen mit anderen Allergenen zurückzuführen sein.

Während anamnestisch Ereignisse jedoch bis hin zu Kreislaufdysregulationen erlebt wurden, kam es in der Expositionstestung maximal zu Urtikaria oder Atemnot. Es konnte somit demonstriert werden, dass die physiologischen Umstände bei stationärer Exposition nicht mit denen des Alltags korrelieren und Ereignisse diesbezüglich voneinander abweichen.

Anhand der Ergebnisse der Expositionstestungen stellt sich somit die Frage, welche Aussagekraft die orale Provokationstestung für Patienten mit WDEIA in der Allergiediagnostik darstellt.

Nahezu alle Patienten in der Provokationstestung waren sensibilisiert. Trotz positiver Reaktionsanamnese war die klinische Reaktionsprovokation hier nicht zu 100 % möglich und es zeigten sich negative Ergebnisse in 16 Fällen, die einen Interpretationsspielraum hinterlassen. Falsch- negative Ergebnisse unter stationären Bedingungen zeigten sich ebenfalls bereits in anderen Studien. (Matsuo et al., 2004, Brockow et al., 2015) Dennoch sollte weder eine positive Reaktionsanamnese, noch hohe Spiegel von sIgEs alleine als Indikator für ein positives Ergebnis in der Provokationstestung gewertet werden. (Brockow et al., 2015)

Mögliche Ursachen für falsch- negative Ergebnisse sind die Verwendung von inadäquaten Allergenmengen. Die Expositionstestungen fanden unter Verwendung verschiedener Weizenprodukte mit variierender Allergenmenge statt. Eine Studie von Brockow zeigte bereits, dass positive Ergebnisse in der Expositionstestung am ehesten mit Gliadinmehl hervorgerufen werden, im Gegensatz zu der Methode unter Verwendung von herkömmlichen Weizenprodukten. (Brockow et al., 2015) Eine Garantie der Provokation unter Einsatz von gliadinangereicherten Produkten zeigte sich jedoch nicht in der Auswertung und es kam auch hierunter weiterhin zu negativen Ergebnissen.

Durch das Modell der ansteigenden Dosierungen der einzelnen Allergensubstanzen besteht wohlmöglich die Gefahr der Kumulation der Gesamtdosis. Zwar konnten in der Auswertung der Expositionstestung nur leichte Überempfindlichkeitsreaktionen detektiert werden, dennoch besteht hier die Gefahr einer schwerwiegenden potentiell lebensbedrohlichen Reaktion, im Falle einer Reaktion auf die Gesamtdosis. Das Phänomen der Kumulationsdosis wurde bereits in anderen Studien untersucht, dennoch wurden auch hier keine stärkeren Reaktionen in der Provokationstestung hervorgerufen. (Pettersson et al., 2014) Ebenso kann das Prinzip einer Toleranzentstehung in der Provokationstestung durch ansteigende hohe Dosen diskutiert werden. Neben veränderten Dosierungen an Gluten ist ebenfalls

strittig, in wie weit es unter extensiven Dosen von ASS oder Alkohol zu einer gesteigerten Reaktivität oder Toleranzentstehung durch Erreichen des Threshold Levels kommt. Dies würde auch die milde oder fehlende Symptomatik bei positiv erwarteter Befundkonstellation erklären.

Auch wenn die Expositionstestung durch den Gliadinanteil oder die Schmerzmitteldosis in der Diagnostik übersteuert und weitaus größere Allergenmengen verwendet werden als diejenigen, mit denen Patienten im Alltag konfrontiert sind, so konnten Reaktionen hier oftmals nur annähernd und grenzwertig ausgelöst werden. Dies schlägt die Theorie vor, dass in der Physiologie der Reaktion weitere Faktoren existieren, die jedoch bislang nicht fassbar sind und weiterer Forschung bedürfen. Demnach stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse der Provokationstestung als geeignetes Instrument zur Diätberatung agieren dürfen.

Patienten berichteten außerdem häufig über Ereignisse von WDEIA im Zusammenhang mit Fertigprodukten wie Pizza oder Aufbackbrötchen. Produkte werden durch die Verarbeitung möglicherweise in ihrem allergenen Potential verändert und es existieren weitere Faktoren, welche die Reaktionsschwelle beeinflussen. Der Unterschied zwischen Weizenprodukten der Tübinger Expositionstestungen und Fertigprodukten wurde nicht untersucht. Möglicherweise lässt sich die Aussagekraft der Diagnostik durch eine Reprovokation mit Fertigprodukten bei positiver Reaktionsanamnese hierunter optimieren. Die Reproduzierbarkeit bei einem negativen Testergebnis könnte somit an einem weiteren Testtag kontrolliert werden. Dies ist jedoch mit einem hohen Zeitaufwand verbunden.

Weitere Erklärungsansätze für falsch- negative Ergebnisse der Provokationstestung stellen Infekterkrankungen zum Zeitpunkt der Reaktionen, simultane Einnahme anderer Medikamente, sowie vor der Provokationstestung eingenommene immunsuppressive Arzneimittel dar. Zusätzliche Limitierungen und Schwierigkeiten, die möglicherweise während der Expositionstestung aufgetreten sind, könnten unter anderem in der erbrachten Leistung der Patienten liegen. Im Falle, dass Patienten vor weiteren Reaktionen Angst hatten, könnte es sein, dass das körperliche Maximum an Anstrengung

wohlmöglich nicht erreicht wurde. Insbesondere bei weiblichen Patienten könnte die standardisierte Erfassung des hormonellen Status und Zykluszeitpunkts bei Reaktionsvergangenheit und Expositionstestung einen weiteren Erkenntnisschritt in der Kombination der Einflussfaktoren darstellen.

Da sich bei WDEIA- Patienten in den meisten Situationen eine Verträglichkeit von Weizen zeigt und es nur gelegentlich zu einem allergischen Ereignis kommt, ist es möglich durch die Expositionstestung eine Reaktion auszulösen und somit den Zusammenhang für Patienten zu objektivieren.

Hingegen gelingt dies im Falle einer LTP Sensibilisierung bislang nicht, welche auch als Limitierung der vorliegenden Arbeit gilt.

Die größte Herausforderung bezüglich der Expositionstestung zeigt sich im Hinblick auf die Repräsentativität eines diagnostischen Mittels mit hoher Sensibilität und Spezifität, welches jedoch auch im Hinblick auf Praktikabilität und Sicherheit vertretbar sein sollte.

In Tübingen waren Ereignisse im Sinne von WDEIA in der standardisierten Regeldiagnostik nicht immer auslösbar. Hingegen konnte Brockow durch experimentelle Testungen eines Forschungsprojektes eine Nachweisquote von WDEIA in 100 % in der Expositionstestung durch Reprovokation bis zur Reaktion erbringen, dessen Praktikabilität jedoch nicht alltagstauglich erscheint. (Brockow et al., 2015)

Den größten Nachteil der Provokationstestung stellt die Gefahr einer lebensbedrohlichen Anaphylaxie, sowie der hohe Zeitaufwand dar. Im Falle einer negativen Provokationstestung, jedoch eindeutiger Anamnese kann WDEIA außerdem nicht sicher ausgeschlossen werden.

Zum einen stellt sich hiermit die Frage, in wie weit WDEIA alleine durch die Provokationstestung bestätigt oder widerlegt werden kann. Zum anderen ist fraglich, ob sich Diätempfehlungen demnach anhand des Ergebnisses der Expositionstestung orientieren dürfen. Unter Berücksichtigung dieser Punkte besteht möglicherweise der Bedarf zur Modifizierung des Diagnoseschemas, sowie Überarbeitung der Diätempfehlungen.

Die Expositionstestung stellt ein standardisiertes Provokationsschema dar. Jedoch besteht bei jedem einzelnen Patienten eine individuelle Reaktionsvariabilität. Es stellt sich die Frage, ob das Schema entsprechend angepasst werden kann, um die Reaktionsbereitschaft der Patienten realitätsnaher zu gestalten und die spezifische Reaktionsschwelle zu erfassen. Patienten mit negativen Ergebnissen der Allergiediagnostik und positiven Labor- und Hauttestungen können weiterhin von WDEIA betroffen sein. Für einen sicheren Ausschluss könnte demnach eine Reprovokation erwogen werden.

Die Modifikation des Diagnoseschemas sollte auch erwogen werden, um die Sicherheit und Aussagekraft zu erhöhen. Mit Hilfe von in-vivo Testmethoden könnte das Gesamtkonzept der Diagnosestellung eine höhere Sensitivität gewinnen. Auch die Gluten Pricktestung stellt eine hohe Sensitivität und Spezifität für die WDEIA Diagnostik dar. (Brockow et al., 2015) Als weiteres Mittel in der Diagnostik stellt die Serum- Gliadinmessung während der Provokationstestung einen wesentlichen Bestandteil dar und kann die Verdachtsdiagnose WDEIA im Falle von falsch- negativen Ergebnissen unterstützen. (Matsuo et al., 2004)

Für die Analyse des vorhandenen Datenmaterials wurden die elektronischen Patientenakten der relevanten Fälle hinzugezogen. Verlaufsdokumentationen aus Arzt- Patientengesprächen, sowie Expositionsprotokolle und Prick-Testungsergebnisse wurden gesichtet, um Angaben zu Erstmanifestation der Erkrankung, Symptomausprägung und Situationsbedingungen der allergischen Reaktionen zu ermitteln. Auch Angaben bezüglich des Zeitintervalls zwischen Nahrungsaufnahme und dem Auftreten allergischer Symptome, sowie genauen Umständen zu Ort und Situation der Reaktionen wurden ermittelt. Die Qualität der dokumentierten Anamnesen war sehr variabel und es konnten keine einheitlichen Angaben zu den zuvor genannten Fragestellungen ermittelt werden. Hier stellte sich heraus, dass kein standardisiertes Dokumentationsschema für WDEIA etabliert war. Insbesondere Prick-Testungen konnten nicht in allen Fällen zur Analyse hinzugezogen werden, da

diese Diagnostik nicht einheitlich oder nur teilweise durchgeführt worden war. Vor allem bei der Analyse der erfassten Menstruationsanamnese stellte sich heraus, dass diese oftmals nicht erhoben wurde, was zum einen auf ein fehlendes Wissen im Zusammenhang mit WDEIA, aber auch auf eine mögliche Barriere in der Kommunikation zwischen Arzt und Patientin zurückzuführen sein kann. Demnach stellt der Untersucher eine Limitation der Qualität der erhobenen Anamnesebefunde dar.

Da sich der Kenntnisstand über WDEIA und somit auch die Relevanz erst in den letzten Jahren entwickelte, könnte nun ein standardisiertes Schema zur Anamneseerhebung von WDEIA hilfreich sein, um bereits vor der Expositionstestung genauer zu eruieren, welche spezifischen Umstände die Reaktionsschwelle der Patienten beeinflussen. Auch ein standardisiertes Schema in der Reihenfolge der diagnostischen Methoden könnte zu einer größeren Transparenz der Befunde beitragen. Insbesondere der „skin prick test“ mit Glutenmehl (SPT) sollte standardisiert hinzugezogen werden, da dies einen geeigneten Test für eine mögliche Sensibilisierung darstellt. In anderen Studien konnte hierdurch eine größere Spezifität gegenüber einem herkömmlichen SPT mit Weizenmehl nachgewiesen werden. (Yacoub et al., 2011)

4.3 Diät

Da bislang keine kurative Maßnahme in Bezug auf den Allergenauslöser von WDEIA erforscht ist, repräsentiert die Ernährungsumstellung derzeit den einzigen therapeutischen Ansatz zur Vermeidung weiterer Ereignisse. Diättempfehlungen orientieren sich bei einer klinisch relevanten WDEIA an einer Umstellung des Ernährungsverhaltens, vor allem durch den Ersatz herkömmlicher Weizenprodukte durch Vollkorn- und Mischgetreide. Weitestgehender Verzicht Omega-5 gliadinhaltiger Produkte, insbesondere in Zusammenhang mit auslösenden Faktoren soll mit einer zeitlichen Karenz von mindestens sechs Stunden angestrebt werden. (Brans et al., 2009)

Hingegen wird die glutenfreie Diät nur in schweren Fällen von WDEIA empfohlen, da die strikte Vermeidungsdiät vor allem mit bedeutenden

Einschränkungen der LQ verbunden ist. (Matsuo et al., 2004) Wird eine strikte Glutenkarenz angestrebt, so sollen alle Getreidearten, die Gluten enthalten, vermieden werden. Dazu zählen Weizen, Dinkel, Grünkern, Roggen, Hafer, Gerste und verwandte Getreidearten.

Gluten findet sich darüber hinaus in einer Vielzahl von Produkten wieder. Zwar gibt es bereits Alternativen zu herkömmlichen Weizenprodukten durch glutenfreie Ersatzprodukte, jedoch ist für viele Betroffenen der vollständige Verzicht schwer. Demnach kommt es weiterhin bei Sensibilisierten, die den Konsum in direktem Zusammenhang mit Augmentationsfaktoren nicht einschränken können, zu allergischen Reaktionen, die im schlimmsten Fall lebensbedrohliche Folgen haben können.

Die spezifische Diät der WDEIA- Patienten wurde im Verlauf durch Auswertung des Fragebogens im Hinblick auf Auswirkungen der Karenz auf den Allergiestatus untersucht. Sowohl der Krankheitsverlauf, als auch die LQ nach Diagnosestellung wurden eruiert. Für die Patientenbefragung wurden zwei Fragebögen versandt. Zum einen wurde der FAQLQ-AF und FAIM verschickt, der zur Erfassung der LQ diente. Dieser Fragebogen wurde bereits in mehreren Studien geprüft und erwies sich als verlässliches Messinstrument zur Erfassung der oben genannten Punkte. (van der Velde et al., 2010) Zum anderen wurde ein spezieller Allergiefragebogen für diese Studie konstruiert, um Lebensumstände und Verhalten der Patienten im Alltag zu erfassen. Zielkriterien der Befragung umfassten die Strategie der Allergiediät, Häufigkeit, Schwere und Management von Anaphylaxien unter Diät zur Anaphylaxie-Prävention, sowie Belastung durch die Allergie in Bezug auf die LQ. Insgesamt war die Rücklaufquote der Befragung gut.

Um eine Einschätzung über die Lebensumstände nach Diagnosestellung zu gelangen, wurde das Maß der Weizenkarenz eruiert. Das Karenzverhalten entsprach den folgenden Kategorien:

Keine Karenz

Keine Ernährungsumstellung

Vollkornprodukte

Umstellung auf Vollkornprodukte

Situative Karenz	Kein Verzehr von Weizenprodukten in unmittelbarem Zusammenhang mit Anstrengung und bekannten Augmentationsfaktoren
Allgemeine Karenz	Vermeidung weizenhaltiger Nahrungsmittel und Kofaktoren, so weit wie möglich
Strenge Karenz	Kompletter Verzicht auf Weizen, glutenfreie Kost

In der Reevaluation zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten nach Diagnosestellung weiterhin weizenhaltige Produkte konsumierte, jedoch hielt der Großteil des Patientenguts (44,2 %) eine situative Karenz ein. In 20,9 % erfolgte die alleinige Umstellung auf Vollkornprodukte. Insgesamt richteten 65,1 % der Patienten ihre Ernährung nach den Diättempfehlungen aus. Hingegen befolgten 27,9 % der Patienten strikere Diätvorschriften als empfohlen durch allgemeine und strenge Karenz.

Patienten, die keine Ernährungsumstellung befolgten, erlebten in jedem Fall Reaktionen nach Diagnosestellung. Jedoch konnten auch Reaktionen bei Personen, die sich an die Diättempfehlungen hielten und auslösende Faktoren so weit wie möglich mieden, nicht in jedem Fall verhindert werden und der Großteil der Patienten (n= 26) berichtete weiterhin über Überempfindlichkeitsreaktionen. Selbst unter strenger glutenfreier Ernährung gaben weiterhin Patienten allergische Reaktionen an, worunter es bei einer Person sogar zu schweren Grad III Reaktionen kam. Die Weizenkarenz hatte somit keinen begünstigenden Einfluss auf den Verlauf von WDEIA. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Symptomstärke und Karenzverhalten.

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass Patienten scheinbar keine strenge Karenz halten müssen, da Reaktionen unberechenbar sind. Sowohl unter strenger Diät, als auch ohne jegliche Diäteinschränkungen, kommt es bei der Mehrheit der Patienten weiterhin zu Reaktionen, welche jedoch nicht bei jedem Kontakt mit Weizen auftreten. Reaktionen lassen sich schwer abschätzen und Patienten sind potentiellen Ereignissen immer wieder ausgeliefert, da Reaktionen rezidivierend auftreten können.

Da dies Auswirkungen auf die LQ mit sich bringt, wurde auch der Einfluss von WDEIA auf die LQ untersucht. Insgesamt stellen NMA in der westlichen Bevölkerung eine große Rolle in Bezug auf die Gesundheit dar. Etwa 3-4 % der Erwachsenen sind hiervon betroffen. (Goossens et al., 2011) Zwar stellt diese Form der Erkrankung eine niedrige Mortalitätsrate an sich dar, dennoch wird durch die ständige Bedrohung durch potentiell auftretende lebensbedrohliche allergische Reaktionen die gesundheitsbezogene LQ negativ beeinflusst und Betroffene stehen unter permanenter Reaktionsbereitschaft. Auch wenn Patienten oft nur vereinzelt Reaktionen erleben, sind sie auf ständige Achtsamkeit im Alltag angewiesen. (Flokstra-de Blok and Dubois, 2012) Weizen gilt weltweit als Basislebensmittel. (Scibilia et al., 2019) Demnach stellt der Verzicht darauf eine enorme Einschränkung dar.

Obwohl WDEIA in den letzten Jahren zunehmend untersucht wurde, existiert bislang nur eine publizierte Vorarbeit aus China, die den Aspekt der LQ bei WDEIA untersucht. Um die klinische Relevanz der Ernährungsumstellung und Auswirkungen von WDEIA auf die LQ zu erfassen, wurde der FAQLQ-AF und FAIM als standardisiertes Messinstrument verwendet. (Chen et al., 2016) Der FAQLQ- AF dient als krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung des Einflusses einer NMA auf die HRQL bei Erwachsenen und bezieht die wichtigsten Faktoren mit ein, die Allergiker im Alltag beeinflussen. Auch in der Niederländischen Bevölkerung gab es bereits Untersuchungen der LQ bei Erwachsenen, die von einer NMA betroffen sind. Zuvor wurde der Fragebogen jedoch hauptsächlich bei Kindern, Jugendlichen und Eltern mit Kindern, die von einer NMA betroffen sind angewendet. (Sicherer et al., 2001, Marklund et al., 2004, Cohen et al., 2004, DunnGalvin et al., 2008)

Vergleichbare Untersuchungen der empfundenen HRQL von WDEIA Patienten existieren bislang nicht in Europa. Der FAQLQ- AF wurde in deutscher Sprache lediglich bei Erwachsenen mit birkenpollenassoziierter NMA verwendet, wobei der Gesamtwert 3,7, entsprechend einer leichten bis mittleren Einschränkung der LQ, betrug. Die deutschsprachige Version des FAQLQ- AF und FAIM wurde somit durch Beyer et al. bereits als zuverlässiges Messinstrument für die HRQL bei Erwachsenen mit NMA validiert. (Beyer et al., 2016).

Auch im Tübinger Kollektiv wurde der FAQLQ- AF und FAIM hinzugezogen. Der FAQLQ- AF Fragebogen hatte eine gute Konstruktvalidität und interne Konsistenz. Die Einschränkung der LQ von WDEIA Patienten ermittelt durch den FAQLQ- AF Gesamtwert betrug in Tübingen 4,4, entsprechend einer mittleren Beeinträchtigung der LQ, wobei 1 keine und 7 die maximale Einschränkung repräsentiert. Auch Chen et. al bestätigte in China bereits die Abnahme der LQ bei WDEIA- Patienten (FAQLQ- AF total 4,7), bedingt durch Einschränkungen verbunden mit der Weizenelimination im Alltag. (Chen et al., 2016) Im Gegensatz zu der niederländischen Population, betroffen von einer NMA (FAQLQ- AF total 3,5) und der deutschen Bevölkerung mit einer birkenpollenassoziierten NMA (FAQLQ- AF total 3,7), stellt WDEIA als Krankheitsentität eine größere Beeinträchtigung der HRQL dar, die sich in unserem Untersuchungskollektiv zeigt und ebenfalls in der chinesischen Population bestätigt (Goossens et al., 2011) Der minimal importance difference (MID) zwischen den FAQLQ- AF Gesamtwerten beträgt jeweils 0,9 zwischen WDEIA Patienten und den klassischen Nahrungsmittelallergikern der Niederlande und 0,7 zwischen WDEIA Patienten und Allergikern, betroffen von einer birkenpollenassoziierten NMA in Deutschland und zeigt sich demnach statistisch und klinisch signifikant.

Durch die Anwendung des FAQLQ bei Kindern, Jugendlichen und Eltern von Kindern, die von einer NMA betroffen sind zeigte sich, dass allergische Ereignisse im Gegensatz zu betroffenen Erwachsenen keinen signifikanten Einfluss auf die LQ haben. Somit wird angenommen, dass das Bewusstsein der Krankheitsschwere und der damit verbundene Einfluss auf die HRQL mit dem Alter zunimmt. (Flokstra-de Blok et al., 2008, Flokstra-de Blok et al., 2009)

Die Ergebnisse zeigen, dass sich das Leben durch die Anaphylaxie verändert. Während bei klassischen NMA, wie beispielsweise der Erdnussallergie, meist keine Latenz besteht und Symptome in unmittelbarem Kontakt auftreten, so ist der Nahrungsmittelbezug bei WDEIA nicht immer offensichtlich. Im Gegensatz zu klassischen NMA stellt WDEIA meist keine vitale Bedrohung dar. Dennoch ist die Belastung durch die Allergie groß, da ein voranschreiten der Symptomatik möglich ist und Ereignisse meist unvorhersehbar sind.

Der ermittelte klinisch relevante Unterschied ($> 0,5$) verdeutlicht, dass sowohl die klassische NMA, als auch WDEIA eine Belastung für den Patienten darstellen, wobei bei WDEIA der Trend zu einer höheren Belastungssituation geht und Patienten durch die Krankheit überdurchschnittlich belastet sind.

„Fragebogen WDEIA“, welcher für diese Studie konstruiert wurde, zeigt ebenfalls eine Abnahme der subjektiv empfundenen LQ, wobei sich in der Auswertung ein allgemeiner Trend zur Mitte zeigte und zwei Antwortverhalten differenziert werden können. Der FAIM, welcher über die Angstkomponente der Patienten als Validierungsinstrument des Fragebogens agierte und über das Maß der Bedrohlichkeit der Erkrankung verankert ist, bestätigt dies ebenfalls durch die kleine Fallzahl und relativ hohe SD. Es zeigte sich eine Ambivalenz der Messdatenverteilung, was verdeutlicht, dass die Krankheitsschwere auch bei identischer Symptomatik divers wahrgenommen werden kann. Während ein Teil Risikobereitschaft bat, so wurden von dem anderen Teil des Kollektivs größere Einschränkungen der Diät vorgenommen als empfohlen und Reaktionen wurden teilweise mit einer größeren Einschränkung der LQ verbunden. Da die Ernährung heutzutage besonders in unserer Gesellschaft eine zentrale Rolle einnimmt, die sich nicht nur auf Nährstoffaufnahme, sondern auch auf das soziale Miteinander bezieht, sind Menschen mit einer Nahrungsmittelallergie in Bereichen des Soziallebens beeinträchtigt und fühlen sich oft eingeschränkt und benachteiligt. (DunnGalvin et al., 2015) Demnach ist auch die Belastungseinschätzung des Individuums abhängig vom Diätverhalten. Während unter Einschränkung der Ernährung meist eine Abnahme der LQ erlebt wird, so empfinden Patienten ohne jegliche Diätumstellung die Krankheit oft weiterhin als vereinbar mit ihrem Sozialleben. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die bereits gefundenen Feststellungen, dass NMA wie WDEIA die LQ in psychosozialen und ernährungsbezogenen Bereichen im Alltag stark beeinträchtigen.

Auch in anderen Studien wurde die Einschränkung der LQ bei Erwachsenen durch NMA untersucht und es zeigten sich ebenfalls wesentliche Limitierungen durch Schmerzen, einen geringeren allgemeinen Gesundheitszustand und herabgesetztes Wohlbefinden, Einschränkungen im Sozialleben und geringere

Vitalität im Gegensatz zu der nicht erkrankten Population. (Flokstra-de Blok et al., 2010a) Weitere Vorarbeiten und Untersuchungen, insbesondere zu Langzeiterfahrungen der Eliminationsdiät existieren in diesem Zusammenhang bislang nicht. WDEIA- Patienten stellen sich zwar in der Universitätshautklinik Tübingen in regelmäßigen Abständen zu Verlaufskontrollen nach Diagnosestellung vor, jedoch wurden Entwicklungen und Ergebnisse dieser Anamnesegespräche nicht in dieser Arbeit ausgewertet.

Während vorangegangene Diätempfehlungen die glutenfreie Diät als Goldstandard priorisieren, so zeigten sich bei der Auswertung der Fragebögen, dass WDEIA Patienten nicht zwingend von einer glutenfreien Kost profitieren, da auch unter der striktesten Ernährungsform weiterhin Reaktionen auftreten und dies mit einer Abnahme der LQ verbunden ist. Jedoch kam es auch unter den empfohlenen Kostformen durch Umstellung auf Vollkornkost und situative Karenz weiterhin zu anaphylaktischen Ereignissen. Somit stellt sich die Frage, in wie weit die Expositionstestung Grundlage der Ernährungsberatung für eine Diätumstellung als Therapieansatz sein darf. Ein wichtiger Faktor der hier berücksichtigt werden muss ist, dass die Expositionstestung nur eine Annäherung von Situationen aus dem Alltag widerspiegelt. Dennoch wird diese als Grundlage der Diätberatung verwendet.

Anhand der Ergebnisse der Patientenbefragung wird deutlich, dass eine Überarbeitung der Diätempfehlungen notwendig ist, da sowohl Patienten ohne, aber auch mit Ernährungsumstellung nach Diagnosestellung und Diätberatung weiterhin allergische Reaktionen erleben. Dies kann zum einen daran liegen, dass Patienten auf Grund von mangelnder Compliance oder fehlerhaftem Verständnis der Diätempfehlungen eigenständig das Verhalten ändern. Da jedoch auch Patienten unter strenger Karenz weizenhaltiger Produkte allergische Reaktionen angeben stellt sich die Frage, in wie weit ein absoluter Verzicht auf Weizen notwendig ist. Es ist fraglich, in wie weit Patienten eine strikte Glutenkarenz befolgen, ob Reaktionen trotz Karenz und anderen Einschränkung auftreten oder ob das Diätverhalten eigenständig geändert wurde. Möglicherweise ist selbst Patienten, die eine strenge glutenfreie

Ernährung anstreben darüber hinaus nicht bewusst, welche Lebensmittel glutenhaltig sind. Dennoch ermöglicht die Kennzeichnung verpackter Produkte durch das „glutenfrei“ Symbol eine bessere Transparenz für Betroffene. (4)

Dass der komplette Weizenverzicht negative Auswirkungen auf WDEIA haben kann, wurde bereits durch eine Steigerung der allergischen Reaktionsbereitschaft erwiesen. Im Gegensatz dazu reagieren Patienten, die keine strikte Karenz befolgen und regelmäßig Weizen konsumieren weitaus seltener, da hierunter eine scheinbar geringere Reaktionsschwelle auftritt. (Christensen et al., 2019a) Ist WDEIA weniger stark ausgeprägt, so kann auf eine vollständige Eliminationsdiät verzichtet werden. Weizen sollte jedoch weiterhin in direktem Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung oder anderen bekannten Kofaktoren vermieden werden. (Scherf et al., 2016, Kennard et al., 2018) Demnach wurde Tübinger WDEIA Patienten eine situative Karenz, sowie Umstellung auf Vollkorn- und Mischgetreidekost empfohlen, da so scheinbar seltener Ereignisse hervorgerufen werden als durch herkömmliche Weizenmehlprodukte. Auch eine negative Provokationstestung schließt WDEIA letztendlich nicht eindeutig aus. (Kohno et al., 2013) Patienten mit eindeutiger Anamnese sollten weiterhin Vorsicht bei Verzehr gliadinhaltiger Lebensmittel im Zusammenhang mit Augmentationsfaktoren bewahren, da möglicherweise weitere Triggerfaktoren, wie Infekte oder hormonelle Faktoren, bei vergangenen Ereignissen bestanden, die in der Expositionstestung nicht fassbar waren.

Unter Berücksichtigung, dass die Expositionstestung eine eingeschränkte Aussagekraft darstellt, sollten sich Diättempfehlungen nicht immer an den Testergebnissen orientieren. Es besteht sowohl Bedarf einer Überarbeitung der Diättempfehlungen, als auch in der Kommunikation mit den Patienten bezüglich des Diätverhaltens. In Tübingen stellte sich nur ein Teil der WDEIA Patienten nach Diagnosestellung erneut in der Allergologie vor. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Diagnosestellung nicht maßgeblich zur Krankheitsbewältigung dient und implementieren insgesamt eine stärkere Nachsorge.

Die Abnahme der LQ nach Diagnosestellung resultiert wohlmöglich durch die Einschränkungen der Ernährung im Alltag, aber auch durch weiterhin

auftretende allergische Reaktionen, welche meist unberechenbar sind. Neben Aspekten der Ernährungsumstellung durch die Ernährungsberatung stellt somit das Anaphylaxiemanagement eine wesentliche Rolle in der Krankheitsbewältigung dar, da Reaktionen für Betroffene durch die Diätumstellung scheinbar nicht vermeidbar sind. Damit verbunden ist die Notwendigkeit eines verstärkten Anaphylaxie- Management Plans.

Ernährungsmedizinische Ziele sollten WDEIA Patienten den Umgang mit der Krankheit näherbringen. Die individuelle Ernährungstherapie sollte sich auf das Management von Triggerfaktoren in Zusammenspiel mit einer Umstellung der Weizenprodukte, vor allem in situativer Karenz zur weitestgehenden Reaktionsvermeidung stützen, sich jedoch nicht primär auf die Ereignisvermeidung beziehen, da dies häufig unvermeidbar scheint. Daher sollten WDEIA Patienten zwingend ein Notfallset, insbesondere einen Adrenalin- Autoinjektor mit sich führen. Der Umgang mit Notfallmedikamenten sollte somit den Patienten nähergebracht werden, damit diese im Falle einer Reaktion unverzüglich eingesetzt werden können. Patienten müssen somit keine Angst vor akzidentiellen Expositionen haben, da sie selbstständig reagieren können und schwerwiegende Reaktionen vermeiden können.

Da WDEIA Patienten meist nicht von der glutenfreien Diät profitieren und diese Kostform mit negativen Auswirkungen verbunden ist sollte davon abgesehen werden. WDEIA Patienten benötigen wohlmöglich engmaschige Verlaufskontrollen im Sinne von serologischen Verlaufskontrollen, um konstante Werte im Sinne einer möglichen Teiltoleranz unter Überwachung eines eingeschränkten Weizenkonsums zu erzielen.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Weizen zählt weltweit zu den am häufigsten konsumierten Nahrungsmittelprodukten. Darüber hinaus stellt Weizen eine häufige Quelle von Allergien dar. Obwohl das Krankheitsbild WDEIA in den letzten Jahren zunehmend untersucht wurde, ist der exakte Pathomechanismus hinter der Erkrankung bislang noch nicht abschließend erklärbar.

WDEIA zählt zu den Summationsanaphylaxien. Demnach wird eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp im Zusammenhang von Weizenverzehr mit Augmentationsfaktoren, meist körperlicher Anstrengung, hervorgerufen. Symptome äußern sich in Form von Urtikaria oder Angioödem und können bis hin zu lebensbedrohlichen Kreislauf- und Atemdysregulationen progredieren. Die orale Expositionstestung unter stationären Bedingungen gilt als Goldstandard in der Diagnostik und wird trotz erheblicher Risiken am häufigsten hinzugezogen. Hierbei zeigen sich jedoch häufig falsch- negative Ergebnisse. In der labortechnischen Ermittlung von WDEIA gilt Omega- 5 Gliadin als Hauptallergenstruktur.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der prädiktive Wert der oralen Provokationstestung mittels retrospektiver Analyse untersucht. Die Reaktionsbereitschaft unter stationären Bedingungen wurde evaluiert und mit anamnestischen Ereignissen verglichen. Dabei spielte die Verteilung der Augmentationsfaktoren nur eine untergeordnete Rolle. Außerdem sollte mittels Fragebogen untersucht werden, welche Auswirkungen WDEIA auf das Ernährungsverhalten, sowie auf die gesundheitsbezogene LQ der Patienten im Alltag hat. Insgesamt wurden 113 Fälle analysiert, bei denen der dringende Verdacht auf WDEIA bestand.

An Hand der Ergebnisse der Expositionstestung sollte überprüft werden, wie sich anamnestische Angaben von den Ergebnissen der Testung unter stationären Bedingungen unterscheiden, indem die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erhoben wurde.

Die Expositionsprotokolle repräsentieren empirisch generierte Schemata, welche kritischer Prüfung bedürfen. Da die Ergebnisse der Expositionstestungen als Vorhersage für die empirischen Diättempfehlungen genutzt werden, sollten diese als Gegenstand überprüfen, ob Therapieempfehlungen für WDEIA Patienten gerechtfertigt und sicher genug sind. Somit sollte herausgefunden werden, ob eine Strategie der Allergenkenz von WDEIA- Patienten im Alltag umgesetzt wird und wie erfolgreich diese in Bezug auf die Allergie- Prävention nach Diagnosestellung ist.

Die Ergebnisse der Expositionstestung verdeutlichen, dass eine Diskrepanz zwischen Anamnese und Ergebnissen unter stationären Bedingungen besteht. Das Krankheitsbild WDEIA ist sehr komplex und eine Reprovokation ist selbst bei eindeutiger Anamnese nicht immer möglich. Im Falle der Provokation unter stationären Bedingungen lagen Symptome meist unter der zuvor beschriebenen Reaktionssymptomatik. Patienten erhielten während der Expositionstestungen Weizenprodukte mit supraphysiologische Dosen von Gluten oder ASS, zeigten jedoch in einigen Fällen darauf keine Reaktionen, während zuvor im Alltag deutlich geringere Dosen zu Überempfindlichkeitsreaktionen führten. Wohlmöglich gibt es Faktoren im Anaphylaxieprozess, die die Reaktionsschwelle auf noch unerklärliche Weise beeinflussen und die Provokationstestung erschweren. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf für die Zukunft um die einzelnen Faktoren zu verstehen.

Prinzipiell stellt die orale Expositionstestung ein geeignetes Verfahren in der Diagnostik von WDEIA dar. Dennoch ist das Ergebnis nur eingeschränkt verwertbar und sollte die Diagnose WDEIA nicht alleine, sondern in Zusammenschau mit anderen allergologischen Testverfahren bestätigen oder widerlegen. Für die finale Diagnosestellung sollte neben der labortechnischen Bestimmung von spezifischen IgE- Ak zusätzliche Testmethoden integriert werden. In-vivo Methoden wie der Prick- und Intrakutantest können als standardisiertes Instrument zum Screening bei WDEIA etabliert und involviert werden. In der standardisierten Diagnostik stellt unter anderem der SPT mit Gliadinmehl eine Maßnahme dar. Hierdurch könnten die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von WDEIA ebenfalls gesteigert werden.

Obwohl die orale Provokationstestung als Goldstandard in der Diagnostik von WDEIA gilt, sind Ergebnisse oft nur annähernd reproduzierbar. Eine Anpassung der verwendeten Glutenprodukte, beispielsweise durch Fertigprodukte, könnte die verminderte Reaktionsbereitschaft herabsetzen. Eine methodische Optimierung könnte in weiteren Studien untersucht werden, ist jedoch mit einem hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden.

Da die Ergebnisse der Provokationstestung als Grundlage zur Diätberatung dienen wurde die Strategie der Allergiediät und der Einfluss auf den Lebensalltag mit Hilfe von zwei Fragebögen analysiert.

Die Fragebögen zeigten insgesamt eine Minderung der gesundheitsbezogenen LQ durch WDEIA, entsprechend einer mittleren Beeinträchtigung. Im Vergleich zu klassischen NMA stellt WDEIA jedoch für Betroffene eine überdurchschnittliche Belastung dar. Im Gegensatz zu klassischen NMA, wie beispielsweise der Erdnussallergie, stellen WDEIA Ereignisse meist keine vitale Bedrohung dar. Dennoch ist die Belastung groß, da ein voranschreiten der Symptomatik möglich ist und Ereignisse unberechenbar sind. Der Großteil der Patienten befolgte die vorgegebene Diätumstellung, ein Teil sogar striktere Maßnahmen als empfohlen, dennoch kam es auch hierunter weiterhin zu rezidivierenden allergischen Reaktionen. Somit geht der Trend bei WDEIA zu einer höheren Belastungssituation durch die Erkrankung.

Trotz beachtlicher Nachteile scheint die Provokationstestung zum jetzigen Zeitpunkt unvermeidbar, insbesondere zur Identifikation der Augmentationsfaktoren. Die Ergebnisse der Provokationstestung stellen eine Annäherung als Grundlage der Diätempfehlung für Allergiker dar und sollten nicht als Hauptgegenstand der Diätberatung verwendet werden. Aufgrund der Ergebnisse der Expositionstestung und Untersuchungen dieser Arbeit sollten die Resultate zur Diätberatung nur als Tendenz angesehen werden und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Darüber hinaus wurde der Einfluss von WDEIA auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Bezüglich der anamnestischen Ergebnisse, die durch die Fragebögen erhoben wurden, stellte sich insgesamt eine Minderung der Lebensqualität dar. Diese stimmte mit den Ergebnissen beider Fragebögen überein.

Die Beeinträchtigung der LQ legt nahe, dass bei Patienten aus dem Tübinger Raum weiterer Bedarf bei der Ernährungsberatung und Krankheitsbewältigung von WDEIA besteht. Die situative Karenz in Form von Weizenverzicht in

direktem Zusammenhang mit Augmentationsfaktoren, sowie die Umstellung herkömmlicher Weizenprodukte auf alternative Vollkorn- und Mischgetreideprodukte, stellt weiterhin die wichtigste Maßnahme bei Patienten mit Reaktionen von WDEIA dar, da Reaktionen bei mangelndem Diätverhalten in jedem Fall auftreten. Um die Einschränkung der LQ zu minimieren, muss jedoch ein kompletter Weizenverzicht nicht zwingend eingehalten werden und Patienten sollte bei weniger ausgeprägten Formen von WDEIA von einer glutenfreien Kost abgeraten werden.

5. Literaturverzeichnis

- (1) https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/G/Gesbez_Lebensqualitaet/Gesbez_Lebensqualitaet.html Zugriff 15.11.2020 in eckiger Klammer
- (2) <https://www.mein-allergie-portal.com/allergie-wiki/755-cap-klassen.html>
- (3) <https://www.tk.de/resource/blob/2026630/9154e4c71766c410dc859916aa798217/tk-stressstudie-2016-data.pdf>
- (4) <https://www.zuhausestest.de/zoeliakie-glutenhaltige-lebensmittel-meiden>

- BEYER, S., FRANKE, A., SIMON, J. C. & TREUDLER, R. 2016. Measurement of health-related quality of life in adult patients with birch pollen-associated food allergy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14, 397-404.
- BOYCE, J. A., ASSA'AD, A., BURKS, A. W., JONES, S. M., SAMPSON, H. A., WOOD, R. A., PLAUT, M., COOPER, S. F., FENTON, M. J., ARSHAD, S. H., BAHNA, S. L., BECK, L. A., BYRD-BREDBENNER, C., CAMARGO, C. A., JR., EICHENFIELD, L., FURUTA, G. T., HANIFIN, J. M., JONES, C., KRAFT, M., LEVY, B. D., LIEBERMAN, P., LUCCIOLI, S., MCCALL, K. M., SCHNEIDER, L. C., SIMON, R. A., SIMONS, F. E., TEACH, S. J., YAWN, B. P., SCHWANINGER, J. M. & PANEL, N. I.-S. E. 2010. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*, 126, 1105-18.
- BRANS, R., OTT, H. & MERK, H. F. 2009. [Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis]. *Hautarzt*, 60, 956-60.
- BROCKOW, K., KNEISSL, D., VALENTINI, L., ZELGER, O., GROSBER, M., KUGLER, C., WERICH, M., DARSOW, U., MATSUO, H., MORITA, E. & RING, J. 2015. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 135, 977-84.e4.
- BROCKOW, K. & RING, J. 2006. [Allergy--triggers of life-threatening and fatal anaphylaxis]. *MMW Fortschr Med*, 148, 28-31.
- BROCKOW, K. & RING, J. 2009. Food anaphylaxis. *Anal Bioanal Chem*, 395, 17-23.
- BROCKOW, K. & RING, J. 2013. [Emergency treatment and management of anaphylaxis]. *Hautarzt*, 64, 81-7.
- CAPRA, M. E., DE PAULIS, N. G., MONTAGNI, M., PEVERI, S., SAVI, E. & BIASUCCI, G. 2018. An unusual case of wheat dependent

- exercise induced anaphylaxis (WDEIA) triggered by Tri a 14 in a pediatric patient: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 50, 187-189.
- CHEN, H., HUANG, N., LI, W. J., DONG, X., QI, S. S., WANG, Y. N., LIU, G. H. & ZHU, R. F. 2016. Clinical and laboratory features, and quality of life assessment in wheat dependent exercise-induced anaphylaxis patients from central China. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 36, 410-415.
- CHRISTENSEN, M. J., ELLER, E., MORTZ, C. G., BROCKOW, K. & BINDSLEV-JENSEN, C. 2019a. Clinical and serological follow-up of patients with WDEIA. *Clin Transl Allergy*, 9, 26.
- CHRISTENSEN, M. J., ELLER, E., MORTZ, C. G., BROCKOW, K. & BINDSLEV-JENSEN, C. 2019b. Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7, 114-121.
- COHEN, B. L., NOONE, S., MUNOZ-FURLONG, A. & SICHERER, S. H. 2004. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 114, 1159-63.
- DESCOTES, J. & CHOQUET-KASTYLEVSKY, G. 2001. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology*, 158, 43-9.
- DESWARTE, R. D. 1986. Drug allergy: an overview. *Clin Rev Allergy*, 4, 143-69.
- DUNNGALVIN, A., DE BLOK-FLOKSTRA, B. M., BURKS, A. W., DUBOIS, A. E. & HOURIHANE, J. O. 2008. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*, 38, 977-86.
- DUNNGALVIN, A., DUBOIS, A. E., FLOKSTRA-DE BLOK, B. M. & HOURIHANE, J. O. 2015. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy*, 101, 235-52.
- FISHER, M. M. 1986. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care*, 14, 17-21.
- FLOKSTRA-DE BLOK, B. M. & DUBOIS, A. E. 2012. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy*, 42, 1014-20.
- FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., DUBOIS, A. E., VLIEG-BOERSTRA, B. J., OUDE ELBERINK, J. N., RAAT, H., DUNNGALVIN, A., HOURIHANE, J. O. & DUIVERMAN, E. J. 2010a. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*, 65, 238-44.
- FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., DUNNGALVIN, A., VLIEG-BOERSTRA, B. J., OUDE ELBERINK, J. N., DUIVERMAN, E. J., HOURIHANE, J. O. & DUBOIS, A. E. 2008. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. *J Allergy Clin Immunol*, 122, 139-44, 144 e1-2.

- FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., DUNNGALVIN, A., Vlieg-Boerstra, B. J., OUDE ELBERINK, J. N., DUIVERMAN, E. J., HOURIHANE, J. O. & DUBOIS, A. E. 2009. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy*, 39, 127-37.
- FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., VAN DER VELDE, J. L., Vlieg-Boerstra, B. J., OUDE ELBERINK, J. N., DUNNGALVIN, A., HOURIHANE, J. O., DUIVERMAN, E. J. & DUBOIS, A. E. 2010b. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy*, 65, 1031-8.
- GOOSSENS, N. J., FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., Vlieg-Boerstra, B. J., DUIVERMAN, E. J., WEISS, C. C., FURLONG, T. J. & DUBOIS, A. E. 2011. Online version of the food allergy quality of life questionnaire-adult form: validity, feasibility and cross-cultural comparison. *Clin Exp Allergy*, 41, 574-81.
- HOFMANN, S. C., FISCHER, J., ERIKSSON, C., BENGTSSON GREF, O., BIEDERMANN, T. & JAKOB, T. 2012. IgE detection to alpha/beta/gamma-gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*, 67, 1457-60.
- JIANG, N. N., WEN, L. P., LI, H. & YIN, J. 2018. A New Diagnostic Criteria of Wheat-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis in China. *Chin Med J (Engl)*, 131, 2049-2054.
- KENNARD, L., THOMAS, I., RUTKOWSKI, K., AZZU, V., YONG, P. F. K., KASTERNOW, B., HUNTER, H., CABDI, N. M. O., NAKONECHNA, A. & WAGNER, A. 2018. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6, 1892-1897.
- KLIMEK, L., SPERL, A., WORM, M. & RING, J. 2017. [Anaphylaxis - Causes, therapy and prevention]. *MMW Fortschr Med*, 159, 76-84.
- KOHNO, K., MATSUO, H., TAKAHASHI, H., NIIHARA, H., CHINUKI, Y., KANEKO, S., HONJOH, T., HORIKAWA, T., MIHARA, S. & MORITA, E. 2013. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*, 62, 229-38.
- LAUBENTHAL, H. & HUGLER, P. 1998. [Hypersensitivity reactions]. *Internist (Berl)*, 39, 171-8.
- LEHTO, M., PALOSUO, K., VARJONEN, E., MAJURI, M. L., ANDERSSON, U., REUNALA, T. & ALENIUS, H. 2003. Humoral and cellular responses to gliadin in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 33, 90-5.
- LIEBERMAN, J. A. & SICHERER, S. H. 2010. The diagnosis of food allergy. *Am J Rhinol Allergy*, 24, 439-43.

- MARKLUND, B., AHLSTEDT, S. & NORDSTROM, G. 2004. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions - with emphasis on food hypersensitivity. *Health Qual Life Outcomes*, 2, 65.
- MATSUO, H., MORIMOTO, K., AKAKI, T., KANEKO, S., KUSATAKE, K., KURODA, T., NIIHARA, H., HIDE, M. & MORITA, E. 2005. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 35, 461-6.
- MATSUO, H., MORITA, E., TATHAM, A. S., MORIMOTO, K., HORIKAWA, T., OSUNA, H., IKEZAWA, Z., KANEKO, S., KOHNO, K. & DEKIO, S. 2004. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem*, 279, 12135-40.
- MAZANA, J. & ARINO, M. R. 1991. Charles Robert Richet and some milestones in the history of allergies. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1, 93-100.
- MORITA, E., CHINUKI, Y. & TAKAHASHI, H. 2013. Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*, 71, 155-9.
- MORITA, E., KUNIE, K. & MATSUO, H. 2007. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*, 47, 109-17.
- MORITA, E., MATSUO, H., CHINUKI, Y., TAKAHASHI, H., DAHLSTROM, J. & TANAKA, A. 2009. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*, 58, 493-8.
- NAKAGAWA, T., SAKAI, K., HAYASHI, N., SATO, A., SASAKI, K., MATSUI, T., SUGIURA, S., KANDO, N. & ITO, K. 2015. [SIX CASES OF WHEAT-DEPENDENT EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS IN CHILDREN]. *Arerugi*, 64, 1169-73.
- PALACIN, A., BARTRA, J., MUNOZ, R., DIAZ-PERALES, A., VALERO, A. & SALCEDO, G. 2010. Anaphylaxis to wheat flour-derived foodstuffs and the lipid transfer protein syndrome: a potential role of wheat lipid transfer protein Tri a 14. *Int Arch Allergy Immunol*, 152, 178-83.
- PALOSUO, K., VARJONEN, E., NURKKALA, J., KALKKINEN, N., HARVIMA, R., REUNALA, T. & ALENIUS, H. 2003. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 111, 1386-92.
- PARK, H. J., KIM, J. H., KIM, J. E., JIN, H. J., CHOI, G. S., YE, Y. M. & PARK, H. S. 2012. Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of omega-5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*, 157, 147-50.

- PASTORELLO, E. A., FARIOLI, L., STAFYLARAKI, C., SCIBILIA, J., MIRONE, C., PRAVETTONI, V., OTTOLENGHI, A. I., CONIO, S., MASCHERI, A., LOSAPPIO, L., CAPOCCHI, A., FONTANINI, D. & DE GIACOMO, C. 2014. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by omega-5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 112, 386-7 e1.
- PETTERSSON, M. E., FLOKSTRA- DE BLOK, B. M. J., VAN DER HEIDE, S., KUKLER, J. & DUBOIS, A. E. J. 2014. Is 30 minutes between doses long enough in oral food challenges? *Pediatric Allergy and Immunology*, 25, 615-617.
- PICHLER, W. J., ADAM, J., DAUBNER, B., GENTINETTA, T., KELLER, M. & YERLY, D. 2010. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am*, 94, 645-64, xv.
- PUMPHREY, R. S. 2000. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 30, 1144-50.
- RING, J., BEHRENDT, H. & DE WECK, A. 2010. History and classification of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*, 95, 1-11.
- RING, J., BEYER, K., BIEDERMANN, T., BIRCHER, A., DUDA, D., FISCHER, J., FRIEDRICH, F., FUCHS, T., GIELER, U., JAKOB, T., KLIMEK, L., LANGE, L., MERK, H. F., NIGGEMANN, B., PFAAR, O., PRZYBILLA, B., RUEFF, F., RIETSCHEL, E., SCHNADT, S., SEIFERT, R., SITTER, H., VARGA, E. M., WORM, M. & BROCKOW, K. 2014. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*, 23, 96-112.
- RING, J., KRAMER, U., SCHAFER, T. & BEHRENDT, H. 2001. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol*, 13, 701-8.
- RING, J. & MESSMER, K. 1977. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*, 1, 466-9.
- SAFI, H., WANGORSCH, A., LIDHOLM, J., BRINI, F., SPIRIC, J., RIHS, H. P., VIETHS, S., ARMENTIA, A., FARIOLI, L., DIAZ-PERALES, A., PASTORELLO, E. A. & SCHEURER, S. 2019. Identification

- and molecular characterization of allergenic non-specific lipid-transfer protein from durum wheat (*Triticum turgidum*). *Clin Exp Allergy*, 49, 120-129.
- SAMPSON, H. A. 1983. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 71, 473-80.
- SCHERF, K. A., BROCKOW, K., BIEDERMANN, T., KOEHLER, P. & WIESER, H. 2016. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 46, 10-20.
- SCIBILIA, J., ROSSI CARLO, M., LOSAPPIO LAURA, M., MIRONE, C., FARIOLI, L., PRAVETTONI, V. & PASTORELLO, E. A. 2019. Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 29, 118-123.
- SICHERER, S. H. 1999a. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*, 10, 226-34.
- SICHERER, S. H. 1999b. Manifestations of food allergy: evaluation and management. *Am Fam Physician*, 59, 415-24, 429-30.
- SICHERER, S. H. 2002. Food allergy. *Lancet*, 360, 701-10.
- SICHERER, S. H. 2011. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 127, 594-602.
- SICHERER, S. H., NOONE, S. A. & MUNOZ-FURLONG, A. 2001. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 87, 461-4.
- SICHERER, S. H. & SAMPSON, H. A. 2006. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 117, S470-5.
- SICHERER, S. H. & SAMPSON, H. A. 2010. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 125, S116-25.
- SIMONS, F. E., ARDUSSO, L. R., BILO, M. B., EL-GAMAL, Y. M., LEDFORD, D. K., RING, J., SANCHEZ-BORGES, M., SENNA, G. E., SHEIKH, A., THONG, B. Y. & WORLD ALLERGY, O. 2011. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*, 4, 13-37.
- STARK, B. J. & SULLIVAN, T. J. 1986. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 78, 76-83.
- VAN DER VELDE, J. L., FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., VLIEG-BOERSTRA, B. J., OUDE ELBERINK, J. N., DUNNGALVIN, A., HOURIHANE, J. O., DUIVERMAN, E. J. & DUBOIS, A. E. 2010. Development, validity and reliability of the food allergy independent measure (FAIM). *Allergy*, 65, 630-5.
- VAN DER VELDE, J. L., FLOKSTRA-DE BLOK, B. M., VLIEG-BOERSTRA, B. J., OUDE ELBERINK, J. N., SCHOUTEN, J. P., DUNNGALVIN, A., HOURIHANE, J. O., DUIVERMAN, E. J. & DUBOIS, A. E. 2009. Test-retest reliability of the Food Allergy Quality of Life Questionnaires (FAQLQ) for children, adolescents and adults. *Qual Life Res*, 18, 245-51.

- WERNER-BUSSE, A., ZUBERBIER, T. & WORM, M. 2014. The allergic emergency--management of severe allergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 379-87; quiz 388.
- WONG, G. K., HUISSOON, A. P., GODDARD, S., COLLINS, D. M. & KRISHNA, M. T. 2010. Wheat dependent exercise induced anaphylaxis: is this an appropriate terminology? *J Clin Pathol*, 63, 814-7.
- WORM, M., ECKERMANN, O., DOLLE, S., ABERER, W., BEYER, K., HAWRANEK, T., HOMPES, S., KOEHLI, A., MAHLER, V., NEMAT, K., NIGGEMANN, B., PFOHLER, C., RABE, U., REISSIG, A., RIETSCHER, E., SCHERER, K., TREUDLER, R. & RUEFF, F. 2014a. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 367-75.
- WORM, M., EDENHARTER, G., RUEFF, F., SCHERER, K., PFOHLER, C., MAHLER, V., TREUDLER, R., LANG, R., NEMAT, K., KOEHLI, A., NIGGEMANN, B. & HOMPES, S. 2012. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*, 67, 691-8.
- WORM, M., MONERET-VAUTRIN, A., SCHERER, K., LANG, R., FERNANDEZ-RIVAS, M., CARDONA, V., KOWALSKI, M. L., JUTEL, M., POZIOMKOWSKA-GESICKA, I., PAPADOPOULOS, N. G., BEYER, K., MUSTAKOV, T., CHRISTOFF, G., BILO, M. B., MURARO, A., HOURIHANE, J. O. & GRABENHENRICH, L. B. 2014b. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 69, 1397-404.
- YACoub, M. R., SAVI, E., BURASTERO, S. E., DAL FARRA, S., MASON, C., PECORA, S. & COLOMBO, G. 2011. Omega-5 gliadin anaphylaxis: an integrated diagnostic approach. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 43, 92-4.
- YU, J. E. & LIN, R. Y. 2018. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 54, 366-374.

6. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit wurde in der Universitäts- Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen unter der Studienleitung von Dr. med. Jörg Fischer durchgeführt.

Die Ergebnisse der Provokationstestung wurden retrospektiv ausgewertet. Die Testungen im Sinne der Allergiediagnostik waren nicht Teil dieser Arbeit.

Die Daten wurden von der Universitäts- Hautklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen zur Verfügung gestellt.

Die retrospektive Datenrecherche, sowie die Erhebung von Verlaufsparemtern durch den Fragebogen war Teil der vorliegenden Arbeit und erfolgte eigenständig.

Die Verwendung des FAQLQ- AF und FAIM Fragebogens wurde durch die Verfasser genehmigt.

Ich versichere, dass diese Dissertation eigenständig verfasst wurde und keine weiteren Quellen, als die angegebenen hinzugezogen wurden.

7. Anhang

Anlage 1: Fragebogen FAQLQ- AF und FAIM, deutsche nicht validierte Form

German - Adult version

FAQLQ-AF

Fragebogen zu Lebensmittelallergie und
Lebensqualität – Formular für Erwachsene



UM CG



BKK

Teil A

Anweisungen

Die Fragen betreffen den Einfluss Ihrer Lebensmittelallergie auf Ihre Lebensqualität. Beantworten Sie jede Frage, indem Sie ein ‚x‘ in den entsprechenden Kasten eintragen. Sie können aus den folgenden Antworten auswählen.

0 **1** **2** **3** **4** **5** **6**
nicht **kaum** **ein wenig** **mäßig** **recht** **sehr** **extrem**

Wie <i>unangenehm</i> ist es Ihnen, in Anbetracht Ihrer Lebensmittelallergie, wenn Sie ...	0	1	2	3	4	5	6
1 immer darauf achten müssen was Sie essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 weniger Dinge essen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 darin eingeschränkt sind, welche Produkte Sie kaufen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Etiketten lesen müssen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 das Gefühl haben weniger Kontrolle über Ihr Essen, zu haben, wenn Sie außer Haus essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 während sozialer Aktivitäten vieles ablehnen müssen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Personen enttäuschen müssen, wenn diese sich bemühen Ihre Lebensmittelallergien miteinzubeziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 weniger spontan eine Einladung zum Essen annehmen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 weniger verschiedene Speisen probieren können, wenn Sie außer Haus essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 weniger außer Haus essen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 selbst prüfen müssen, ob Sie Etwas essen können, wenn Sie außer Haus essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 zögern bestimmte, Ihres Erachtens bedenkliche Lebensmittel zu essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0	1	2	3	4	5	6
	nicht	kaum	ein wenig	mäßig	recht	sehr	extrem
Wie <i>unangenehm</i> ist es, in Anbetracht Ihrer Lebensmittelallergie ...	0	1	2	3	4	5	6
13 wenn sich die Zutaten eines Lebensmittels ändern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 wenn die Etiketten unvollständig sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 wenn die Schriftgröße auf dem Etikett zu klein ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 wenn auf dem Etikett: "Kann Spuren von ... enthalten" steht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 dass die Zutaten im Ausland (zum Beispiel im Urlaub) anders sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 dass andere Ihre Probleme aufgrund von Lebensmittelallergien unterschätzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 dass es unklar ist, auf welches Lebensmittel Sie allergisch sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 dass Sie Ihren Mitmenschen erklären müssen, dass Sie eine Lebensmittelallergie haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 für Ihren Gastgeber, wenn Sie eine allergische Reaktion haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie <i>besorgt</i> sind Sie wegen Ihrer Lebensmittelallergie...	0	1	2	3	4	5	6
22 um Ihre Gesundheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 dass Ihre allergischen Reaktionen auf Lebensmittel stärker werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie <i>Angst</i> haben Sie aufgrund Ihrer Lebensmittelallergie ...	0	1	2	3	4	5	6
24 vor einer allergischen Reaktion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 davor versehentlich etwas falsches zu essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 vor einer allergischer Reaktion, wenn Sie außer Haus essen, obwohl Ihre ernährungsbedingten Einschränkungen im Voraus besprochen wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beantworten Sie folgende Fragen:	0	1	2	3	4	5	6
27 In welchem Ausmaß haben Sie das Gefühl wegen Ihrer Lebensmittelallergie eine Last zu sein, wenn Sie außer Haus essen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Wie entmutigt fühlen Sie sich während einer allergischen Reaktion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 Wie stark sind Ihre Bedenken, wenn Sie etwas essen was Sie noch nie gegessen haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Teil B

Die folgenden vier Fragen beziehen sich auf Ihre Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass wegen Ihrer Lebensmittelallergie eine allergische Reaktion auftritt. Danach folgen zwei weitere Fragen über Ihre Lebensmittelallergie. Wählen Sie eine der Antworten aus. Beantworten Sie diese indem Sie ein ‚x‘ in das Kästchen neben der entsprechenden Antwort eintragen.

0 nie 0%Wahrscheinlichkeit	1 sehr geringe Wahrscheinlichkeit	2 geringe Wahrscheinlichkeit	3 mittlere Wahrscheinlichkeit	4 hohe Wahrscheinlichkeit	5 sehr hohe Wahrscheinlichkeit	6 immer 100% Wahrscheinlichkeit
----------------------------------	--	------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	--------------------------------------	--

Wie groß ist, Ihrer Meinung nach, die Wahrscheinlichkeit, dass Sie ...	0	1	2	3	4	5	6
1. versehentlich etwas essen, auf das Sie allergisch sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. eine schwere Reaktion haben werden, wenn Sie versehentlich etwas essen auf das Sie allergisch sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. sterben werden, wenn Sie versehentlich etwas essen auf das Sie allergisch sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. bei einer allergische Reaktion nicht richtig handeln können, wenn Sie versehentlich etwas essen sollten auf das sie allergisch sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie viele Lebensmittel müssen Sie aufgrund Ihrer Lebensmittelallergie vermeiden?

- fast keine
- sehr wenige
- wenige
- manche
- viele
- sehr viele
- fast alle

6. Wie stark ist der Einfluss Ihrer Lebensmittelallergie auf Ihr Sozialleben?

- vernachlässigbar klein
- sehr klein
- klein
- mäßig
- stark
- sehr stark
- extrem stark

Anlage 2: Fragebogen WDEIA

Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen
Studienleiter: Dr. med. J. Fischer (Tel. 07071-29-62138)



Teilnehmer-Information & Einverständniserklärung

ID: __

Dieser Fragebogen richtet sich an Personen mit einer besonderen Allergie auf Weizen und andere Getreidesorten mit der medizinischen Bezeichnung anstrengungsinduzierte Weizenallergie (WDEIA). Die Besonderheit dieser Allergie ist, dass nicht bei jedem Verzehr eines weizenhaltigen bzw. glutenhaltigen Nahrungsmittels eine allergische Reaktion auftritt, sondern nur gelegentlich, wenn eine Schwellenmenge überschritten wird. Ziel dieses Fragebogens ist es mehr darüber zu erfahren, wie Betroffene im Alltag mit dieser Allergie umgehen. Mit Unterschrift und Rückgabe des ausgefüllten Fragebogens erklären Sie sich bereit, an dieser Umfrage teilzunehmen. Die Auswertung der hier gemachten Angaben über Ihre Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen in pseudonymisierter Form.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Teilnehmerin/ des Teilnehmer

✂ Die Einverständniserklärung wird im Studienzentrum abgetrennt. ✂

Umfrage – Leben mit anstrengungsinduzierter Weizenallergie (WDEIA) ID: __

Frage 1: Sind Sie, seid Sie von Ihrer anstrengungsinduzierter Weizenallergie wissen, vorsichtiger beim Verzehr weizenhaltiger Nahrungsmittel geworden und haben Sie Ihre Ernährung umgestellt?

Welche Aussage beschreibt Ihre Strategie am besten?
(ggf. Mehrfachnennung)

- Ich habe meine Ernährung nicht umgestellt und esse weizenhaltige Nahrungsmittel in gleicher Häufigkeit und Menge wie vor der Diagnose.
- Ich esse, wenn möglich Produkte aus Vollkorn- oder verschiedenen Getreidesorten (z.B. Dinkel, Roggen ...).
- Ich achte darauf weizenhaltige Nahrungsmittel nicht unmittelbar vor oder nach körperlicher Anstrengung oder anderen vergleichbaren Situationen (z.B. Schmerzmitteln, Alkohol oder fieberhafter Infekt) zu verzehren.
- Ich vermeide weizenhaltige Nahrungsmittel so weit wie möglich und vermeide jede Form der Anstrengung nach Verzehr von weizenhaltigen Nahrungsmitteln.
- Ich vermeide weizenhaltige Nahrungsmittel jederzeit und komplett und ernähre mich glutenfrei.

Frage 2: Kam es in den letzten 12 Monaten zu einer allergischen Reaktion für die Sie den Verzehr eines weizenhaltigen Nahrungsmittels als wahrscheinlichsten Auslöser halten?

- JA
- NEIN (→ weiter mit Frage 6)

Frage 3: Falls JA – Wie häufig kam es in den letzten 12 Monaten zu einer allergischen Reaktion?
_____ - mal

Frage 4: Falls JA – Bitte beschreiben Sie die Beschwerden der schwersten allergische Reaktion der letzten 12 Monate? (ggf. Mehrfachnennung)

- Juckreiz, Rötung, Quaddeln der Haut oder Schwellung im Gesicht
- Naselaufen, Kratzen im Hals, Schluckstörung, Kloßgefühl
- Husten, Druck auf dem Brustkorb, Atemnot
- Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfall
- Schneller Herzschlag, niedriger Blutdruck, Kreislaufschwäche
- Bewusstlosigkeit

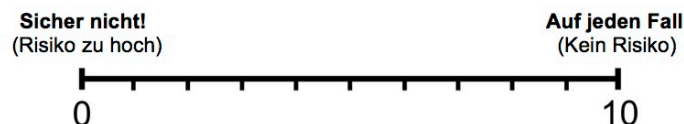
Bitte wenden – Fortsetzung auf der Rückseite

Frage 5: Falls JA – Beschreiben Sie welche Maßnahmen Sie bei dieser allergische Reaktion ergreifen mussten? (ggf. Mehrfachnennung)

- Ich habe abgewartet, bis die Beschwerden ohne medikamentöse Behandlung von alleine wieder abgeklungen sind.
- Ich habe die Arzneimittel meines Notfallsets (z.B. Antihistaminikum, Kortison oder Adrenalinautoinjektor) eingenommen bzw. angewandt und dann abgewartet bis die Beschwerden abgeklungen sind.
- Ich habe die Arzneimitteln meines Notfallsets eingenommen und zusätzlich weitere Maßnahmen ergriffen.
- Ich habe einen Arzt (z.B. Hausarzt oder Notfallpraxis) zur Behandlung aufgesucht.
- Ich bzw. andere Personen haben den Rettungsdienst / Notarzt alarmiert.
- Ich wurde in einem Krankenhaus ambulant bzw. stationär behandelt.

Frage 6: Stellen Sie sich vor, dass Sie eine mehrstündige Wanderung in einer einsamen Gegend der Schwäbischen Alb unternehmen wollen. (Alternativ auch eine andere vergleichbare Situation, die Ihren Interessen entspricht).

Bitte markieren Sie nach dem spontanen Gefühl heraus auf der Skala wie wahrscheinlich es ist, dass Sie belegte glutenhaltige Brötchen als Proviant mitnehmen werden.



Frage 7: Beurteilen Sie abschließend, ob und wie stark Sie Ihre Allergie im Alltag einschränkt bzw. belastet.

Bitte markieren Sie nach dem spontanen Gefühl heraus auf der Skala Ihre geschätzte Lebensqualität.



VIELEN DANK FÜR IHRE TEILNAHME!