

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lebensqualität von Erdnuss- und Baumnussallergikern

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Rabea Reinert

aus Saarlouis

Datum der Promotion: 10.03.2017

INHALTSVERZEICHNIS

ABSTRAKT	I
ABSTRACT	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1. EINLEITUNG	3
1.1 Klassifikation der Allergien	3
1.1.1 Allergische Reaktionen.....	3
1.1.2 Schweregrade allergischer Reaktionen	4
1.1.2.1 Lokale allergische Reaktionen.....	4
1.1.2.2 Systemische allergische Reaktionen und Anaphylaxie	4
1.2 Nahrungsmittelallergien	5
1.2.1 Definition	5
1.2.2 Prävalenz von Nahrungsmittelallergien	7
1.2.3 Physiologie.....	8
1.2.3.1 Sensibilisierung.....	8
1.2.3.2 Kreuzreaktivität	9
1.2.4 Komorbiditäten und Augmentationsfaktoren.....	9
1.3 Allergologische diagnostische Verfahren	11
1.4 Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern	11
1.5 Nussallergien	15
1.5.1 Botanische Heterogenität der Nüsse	15
1.5.2 Prävalenz von Nussallergien	16
1.5.3 Nüsse als Anaphylaxie-Auslöser	18
1.5.4 Spezifische rekombinante Nuss-Allergene	20
1.5.5 Kreuzreaktivität von Nuss-Allergenen.....	21
1.5.6 Klinische Manifestationen von Nussallergien.....	23
1.5.7 Therapieoptionen	24
1.5.8 Lebensqualität von Erdnuss- und Baumnussallergikern	25
2. MATERIAL UND METHODEN	28
2.1 Rekrutierung	28
2.2 Einschlusskriterien	28

2.3	Ausschlusskriterien	28
2.4	Probandenkollektive.....	29
2.4.1	Erdnuss- und Baumnussallergiker.....	29
2.4.2	Nussallergen-Sensibilisierte ohne klinische Symptome	30
2.4.3	Kontrollprobanden.....	30
2.5	Allergiediagnostik.....	31
2.5.1	Anamnese.....	31
2.5.2	Haut-Prick-Test (SPT)	32
2.5.3	Doppelblinde placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation.....	33
2.5.3.1	Allergen- und Placeboexposition	36
2.5.4	Gesamt-IgE und spezifisches IgE.....	38
2.6	Gruppeneinteilung der Probanden nach klinischer Relevanz	39
2.7	Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	39
2.7.1	Short Form-12.....	40
2.7.2	Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form	42
2.7.3	Food Allergy Independent Measure.....	43
3.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	45
4.	ERGEBNISSE	46
4.1	Beschreibung der Untersuchungsgruppe.....	47
4.1.1	Differenzierung der Allergiker nach Anamnese, SPT und DBPCFC	47
4.1.2	Geschlechtsverteilung und Altersstruktur des Untersuchungskollektivs.....	49
4.1.3	Assoziationen zu Vorerkrankungen.....	51
4.1.4	Assoziation zur Birkenpollenallergie	52
4.1.5	Assoziationen zu atopischen Erkrankungen (Atopische Dermatitis/ Allergisches Asthma/ Rhinokonjunctivitis allergica) in den Untersuchungskollektiven	53
4.2	Gesamt-IgE und spezifisches IgE	53
4.3	Bestimmung der Lebensqualität	57
4.3.1	SF-12.....	57
4.3.2	FAQLQ-AF	66
4.3.3	FAIM.....	72
5.	DISKUSSION.....	76
5.1	Diskussion der erlangten Ergebnisse.....	76
5.2	Vergleichende Studien	80

5.3	Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis	87
5.4	Limitationen der Studie	88
5.5	Ausblick.....	89
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	90
7.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	96
8.	LEBENS LAUF	97
9.	DANKSAGUNG	99

ABSTRAKT

Nahrungsmittel sind neben Insektengiften und Medikamenten häufige Auslöser anaphylaktischer Reaktionen. Hierbei spielen Erd- und Baumnüsse eine zentrale Rolle, da sie besonders häufig schwere allergische Reaktionen auslösen können. Da derzeit eine Heilung einer Nahrungsmittelallergie nicht möglich ist und sich Erdnuss- und Baumnussallergien nur selten im Laufe des Lebens zurückbilden, müssen sie als chronische Erkrankungen verstanden werden. Die hier vorliegende Promotionsarbeit untersucht die Lebensqualität von 67 Erd- und Baumnussallergikern, die über das Allergie-Centrum-Charité Berlin rekrutiert wurden. Darüber hinaus werden verschiedene Einflussfaktoren wie der Schweregrad der allergischen Reaktion und das Vorhandensein von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und anderer zusätzlicher Grunderkrankungen berücksichtigt. Die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Beeinträchtigung für den Lebensalltag erfolgten mit Hilfe von bereits im medizinischen und psychologischen Gebrauch etablierten Fragebögen. Zur Analyse der Lebensqualität zwischen Allergikern und Kontrollprobanden wurde der *Short Form-12* (SF-12) eingesetzt. Die identifizierten Allergiker wurden nach Schweregrad der allergischen Reaktion entsprechend der Klassifikation nach Ring et al. in drei Untergruppen eingeteilt und mit Hilfe des *Food Allergy Quality-of-life Questionnaires-Adult Form* (FAQLQ-AF) und des *Food Allergy Independent Measure* (FAIM) miteinander verglichen. Bezogen auf die allgemeine Lebensqualität (SF-12) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Erdnuss- und Baumnussallergikern und gesunden Kontrollprobanden gefunden. Auch zwischen den Erdnuss- und Baumnussallergikergruppen gab es keinen signifikanten Unterschied anhand des Schweregrades der allergischen Reaktion. Es lassen sich jedoch Tendenzen aufzeigen, dass schwerere allergische Reaktionen die Lebensqualität stärker beeinflussen. Zudem konnten Einflussfaktoren identifiziert werden, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen können. Hierzu gehören das Vorliegen von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis und anderer Grunderkrankungen. Verschiedene Erklärungen für die fehlende Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erdnuss- und Baumnussallergikern werden in dieser Untersuchung diskutiert. So scheint das hier untersuchte Patientenkollektiv ausreichend Erfahrung im Vermeiden mit dem Allergen gesammelt zu haben. Die Angst vor einem versehentlichen Verzehr ist in unserer Patientenkohorte gering. Eine Limitation der Untersuchung stellt die geringe

Fallzahl dar, obwohl eine sehr detaillierte Patienteneinteilung erfolgte. Zusammenfassend konnte keine messbare Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erdnuss- oder Baumnussallergie aufgezeigt werden und die Ergebnisse legen nahe, dass Patienten aus dem Berliner Raum bezüglich ihrer Nussallergie gut aufgeklärt sind.

ABSTRACT

Besides insect venom and drugs, food compounds are frequent elicitors of anaphylaxis. Peanuts and tree nuts play a central role in severe allergic reactions. At present, curing food allergy is not possible and the regression of a peanut or tree nut allergy during lifetime is very rare. Therefore these allergies need to be seen as chronic diseases. This doctoral thesis evaluates the quality of life of 67 peanut and tree nut allergic patients recruited from the Allergy Center Charité, Berlin. Furthermore several quality of life influencing factors like severity of the allergic reaction, presence of concomitant atopic diseases and other underlying diseases were analyzed in detail. The assessments of the health related quality of life and of the impairment in everyday life were carried out using medically and psychologically well-established questionnaires. To analyze the quality of life in allergic patients and controls we used the *Short Form-12* questionnaire (SF-12). For subgroup analysis the allergic patients were divided into three groups regarding the severity of their allergic reaction according to the classification of Ring et al. Using the *Food Allergy Quality-of-life Questionnaires- Adult Form* (FAQLQ-AF) and the *Food Allergy Independent Measure* (FAIM) these three groups were compared with each other. With regard to the general quality of life, using the SF-12, there were no statistically significant differences found between peanut and tree nut allergic patients and healthy controls. Surprisingly, there were also no statistically significant negative impact on the quality of life within the three severity groups of allergic patients. However, tendencies towards a more impaired quality of life in the subgroup with more severe allergic reactions are visible. Nevertheless, influencing factors could be identified, that were able to impact the health-related quality of life of allergic patients: the presence of atopic diseases and other additional concomitant diseases. Several reasons for the lacking impairment of the health related quality of life in peanut and tree nut allergic patients are discussed in this investigation. The examined patient collective appears to have gained sufficient experience in avoiding the allergen. The fear of accidental exposure in our patient cohort was minor. The main limitation of the study is the small number of cases, although the patients were extremely well-characterized. In conclusion, there was no measurable impairment of the quality of life determined, most likely because our patient cohort from the area of Berlin is well-informed about their peanut or tree nut allergy.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AADR	<i>Allergen avoidance & Dietary restriction</i> = Vermeidung von Allergenen und Ernährungseinschränkungen
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AD	Atopische Dermatitis
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
Ana o	<i>Anacardium occidentale</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
Ara h	<i>Arachis hypogaea</i>
Ber e	<i>Bertholletia excelsa</i>
Bet v	<i>Betula verrucosa</i>
CAP-Klassen	Capacity-Klassen
Cor a	<i>Corylus avellana</i>
CRD	<i>Component-resolved diagnostic</i>
DBPCFC	<i>Double blind placebo controlled food challenge</i> = doppelblinde placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation
EACCI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EI	<i>Emotional Impact</i> = Emotionale Auswirkungen
EN	Erdnuss
FAH	<i>Food allergy related health</i> = Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand
FAIM	<i>Food Allergy Independent Measure</i>
FAQLQ-AF	<i>Food Allergy Quality-of-Life Questionnaires-Adult Form</i>
FSA	<i>Food Standards Agency</i> = Agentur für Lebensmittelsicherheit in Großbritannien
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GIT	Gastrointestinaltrakt
HN	Haselnuss
HRST	Herzrhythmusstörungen
HSD	<i>Honestly Significant Difference</i>
i. m.	intramuskulär

i. v.	intravenös
IgA/ E/ G/ M	Immunglobulin A/ E/ G/ M
Jug r	<i>Juglans regia</i>
LTP	Lipid-Transfer-Protein
MCS = PSK	<i>Mental component summary</i> = Psychische Summenskala des SF-12
min	Minute
MOS	<i>Medical Outcome Study</i>
NaCl	Natriumchlorid
NCQA	<i>National Commission on Quality Assurance for online registration of anaphylaxis</i>
NORA	<i>Network of Severe Allergic Reactions</i> = Anaphylaxie-Register
nsLTP	<i>non-specific lipid transfer protein</i>
OAS	Orales Allergiesyndrom
p. o.	per os
PCS = KSK	<i>Physical component summary</i> = Körperliche Summenskala des SF-12
PEF	<i>Peak expiratory flow</i> = expiratorischer Spitzenfluss
Pis v	<i>Pistacia vera</i>
PR	<i>pathogenesis-related</i> = stressinduziert
Pru du	<i>Prunus dulcis</i>
R ²	Determinationskoeffizient
RAE	<i>Risk of accidental exposure</i> = Risiko einer unbeabsichtigten Exposition
RAND-Corporation	<i>Research and Development- Corporation</i>
RKA	Rhinokonjunktivitis allergica
RR	<i>Riva-Rocci</i> , Blutdruck
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
SD	Standardabweichung
SF-12	short form-12
SPT	<i>Skin prick test</i> = Hautpricktest
WN	Walnuss
WAO	<i>World Allergy Organisation</i>

1. EINLEITUNG

1.1 Klassifikation der Allergien

1.1.1 Allergische Reaktionen

Eine allergische Reaktion ist eine erworbene Überempfindlichkeitsreaktion auf exogene Proteine. Immunologisch wird dieser Prozess nach einer asymptomatischen Sensibilisierungsphase durch spezifische Antikörper vermittelt. Erdnuss- und Baumnussallergien gehören zu den Soforttyp-Reaktionen. Nach der Klassifikation der Überempfindlichkeitsreaktionen nach Coombs und Gell [1] gehören sie zu den Typ I-Reaktionen. Die Immunreaktion erfolgt IgE-vermittelt. IgE wird über den hochaffinen IgE-Rezeptor auf Mastzellen gebunden. Nach Antigenbindung kommt es zu einer Degranulation der Mastzellen und Freisetzen von vasoaktiven Substanzen, wie Histamin, Serotonin und Bradykinin. Die Immunreaktion führt zu einer Gewebereaktion mit Vasodilatation und Blutdruckabfall sowie je nach Schweregrad zu Bronchospasmus [1-3].

Tabelle 1: Klassifikation und Beispiele für Immunreaktionen nach Coombs und Gell, 1963 [1]

	Frühtyp			Spättyp
	Typ I IgE-vermittelt, Soforttypreaktion	Typ II zytotoxisch	Typ III Immunkomplex- reaktion	Typ IV T-zellvermittelt, verzögert
Antigene	Medikamente, Pollen, Bienen- u. Wespengift, Nahrungsmittel	Zelloberflächen, z.B. Erythrozyten	z.B. Medikamente	z.B. Kontaktallerge
Mediatoren	Histamin, Serotonin, Bradykinin	Komplement und Zytokine	Komplement und Zytokine	Zytokine
Reaktions- zeit	Sekunden, meist Minuten (evtl. Stunden)	Einige Stunden	Minuten bis Stunden	12–72 Stunden
Klinisches Beispiel	Nahrungsmittelallergie	hämolytische Anämie	Vasculitis allergica	Kontaktexzem

1.1.2 Schweregrade allergischer Reaktionen

1.1.2.1 Lokale allergische Reaktionen

Das orale Allergiesyndrom (OAS) ist das häufigste klinische Symptom einer Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen [4]. Der Name wurde in letzter Zeit durch die Bezeichnung „Kontakturtikaria der Mundschleimhaut“ abgelöst. Symptome wie Pruritus der Lippen, der Zunge, der Gaumens, des Rachens und der Ohren treten meist unmittelbar nach Verzehr des auslösenden Allergens auf. Assoziierte Symptome sind häufig Schleimhautschwellungen, seltener Erytheme oder kleine Bläschen auf der Mundschleimhaut und den Lippen. Charakteristischerweise sistieren die Symptome nach wenigen Minuten. Nur in sehr seltenen Fällen entwickelt sich auf ein OAS eine systemische Allergiereaktion [5]. Nahrungsmittelallergien lösen in den meisten Fällen diese oropharyngealen Symptome aus, vor allem bei Patienten, bei denen eine allergische Rhinokonjunktivitis besteht [6, 7].

1.1.2.2 Systemische allergische Reaktionen und Anaphylaxie

Unter dem Begriff der Anaphylaxie versteht man eine systemische Hypersensibilitätsreaktion auf ein Allergen mit Beteiligung mehrerer Organsysteme. Pathophysiologisch findet eine direkte Interaktion zwischen Allergen und dem IgE auf Mastzellen und basophilen Granulozyten statt, was zu einer Mastzelldegranulation führt. Eine anaphylaktische Reaktion kann potenziell letal verlaufen [8, 9]. Nach Ring et al. kann die Anaphylaxie in 4 Schweregrade eingeteilt werden [10]. Diese Einteilung hat sich für viele Jahre als hilfreich erwiesen [6].

Tabelle 2: Schweregradskala anaphylaktischer Reaktionen, modifiziert nach Ring et al. 2014 [10]

Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	GIT	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf-System
I	Pruritus, Flush, Urtikaria, Angioödem			
II	Pruritus, Flush, Urtikaria, Angioödem	Nausea, Erbrechen	Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie, Hypotension, Arrhythmie
III	Pruritus, Flush, Urtikaria, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	Pruritus, Flush, Urtikaria, Angioödem	Erbrechen, Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen. Kein Symptom ist obligatorisch.

In den meisten Fällen einer anaphylaktischen Reaktion ist die Haut betroffen [11-13]. Dies manifestiert sich als akute generalisierte Urtikaria, Angioödem oder Pruritus [5]. Bei Beteiligung des respiratorischen Systems zeigt sich vorrangig die Dyspnoe [14, 15]. Gastrointestinale Symptome einer Anaphylaxie beinhalten Übelkeit und/ oder Erbrechen. In den Stadien III und IV ist das Herz-Kreislaufsystem mitbetroffen. Diese lebensbedrohlichen Zustände äußern sich klinisch als Hypotension und Tachykardie bis hin zum Schock und Kreislaufstillstand [10, 15]. Nahrungsmittelallergien können vor allem bei Kindern und Heranwachsenden zu anaphylaktischen Reaktionen führen [7].

1.2 Nahrungsmittelallergien

1.2.1 Definition

Nach einer Definition des National Institute of Allergy and Infectious Diseases ist eine Nahrungsmittelallergie ein gesundheitsbeeinträchtigender Zustand, der aus einer spezifischen Immunantwort resultiert, die reproduzierbar nach Exposition von Nahrung ist. Nahrung ist definiert als jegliche Stoffe, die verarbeitet, halb-verarbeitet oder roh zum menschlichen Verzehr geeignet sind. Dies beinhaltet auch Getränke, Kaugummi oder Nahrungsergänzungsmittel. Nahrungsmittelallergene sind definiert als spezifische Nahrungsmittelbestandteile oder Inhaltsstoffe (Proteine oder chemische Haptene), die von Immunzellen erkannt werden und zu einer spezifischen Immunantwort führen, die die Allergiesymptome auslösen. Manche Allergene, wie Obst und Gemüse, verursachen allergische Reaktionen vor allem, wenn sie unverarbeitet verzehrt werden [16]. Viele Nahrungsmittelallergene können auch noch zu Reaktionen führen, nachdem sie gekocht und sogar durch die Magen- und Darmenzyme verdaut wurden. Dies wird dadurch beeinflusst, ob die spezifischen Allergene thermo- bzw. digestivstabil oder -labil sind. Bei den klassischen Nahrungsmittelallergien geht man davon aus, dass die primäre Sensibilisierung über den Gastrointestinaltrakt erfolgt [16, 17].

Nahrungsmittelallergien können in 3 Gruppen unterteilt werden [18]:

- Typ A: Die Sensibilisierung erfolgt über den Gastrointestinaltrakt, Auftreten vor allem bei Kleinkindern. Nach Monaten bis Jahren häufig Toleranzentwicklung gegenüber dem Allergen
- Typ B: Die Sensibilisierung erfolgt primär aerogen, z.B. pollenassoziiert. Über eine Kreuz-allergie kommt es durch die Strukturähnlichkeit der Allergene zu einer Allergie auf Nahrungsmittel. Vorkommen bei älteren Kindern und Erwachsenen. Häufig vertreten bei Nahrungsmittelallergien auf Nüsse, Samen und Kerne
- Typ C: Die Sensibilisierung erfolgt über den Gastrointestinaltrakt. Auftreten vor allem bei nicht-atopischen Frauen. Typ C-Nahrungsmittelallergien sind meist lebenslang vorhanden

Die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) und die World Allergy Organisation (WAO) haben Anfang des neuen Jahrtausends eine einheitliche Nomenklatur der Allergien definiert. Bezogen auf die Nahrungsmittelreaktionen wurde zwischen toxischen Reaktionen und einer Hypersensitivität unterschieden. Diese Hypersensitivität beschreibt „objektiv reproduzierbare Überempfindlichkeitssymptome..., die durch Exposition eines definierten Stimulus auftreten,...“ [3, 19]. Sie äußert sich als allergisch oder nicht-allergisch. Nicht-allergische werden auch als Nahrungsmittelintoleranzen bezeichnet und unterliegen keiner allgemein gültigen Einteilung. Diese Gruppe umfasst Erkrankungen wie die Laktoseintoleranz, Reizdarmsyndrom sowie somatoforme Störungen [20]. Bei der typischen Nahrungsmittelallergie handelt es sich um eine IgE-vermittelte allergische Hypersensitivität. Laut EAACI und WAO muss diese von der nicht-IgE-vermittelten unterschieden werden. Zu den nicht-IgE-vermittelten Hypersensitivitäten zählen allergische Reaktionen durch allergenspezifische Antikörper, welche nicht zu den IgE-Antikörpern und den Zell-vermittelten Reaktionen gehören [19].

Nahrungsmittel sind häufige Auslöser allergischer Reaktionen [6]. Die allergischen Symptome sind meist mild, aber auch schwere lebensbedrohliche Anaphylaxien können auftreten. So stellen Anaphylaxien, die durch Nahrungsmittel ausgelöst werden, die häufigsten Behandlungsursachen in Notaufnahmen dar [6]. Die auslösenden Allergene sind dabei vor allem Erdnüsse, Baumnüsse, Kuhmilch, Meeresfrüchte und Fisch [6]. Abhängig vom Nahrungsmittel und Patient können geringste Mengen des Nahrungsmittels zu schweren allergischen Reaktionen führen [6].

1.2.2 Prävalenz von Nahrungsmittelallergien

Nach Daten aus Allergiezentren im europäischen Raum stellen Nahrungsmittel den häufigsten Allergieauslöser für schwere allergische Reaktionen unter Kindern dar, während sie im Erwachsenenalter nach Insektengiften und Medikamenten auf dem dritten Rang liegen [21]. Datenerhebungen aus der Notfallmedizin ergeben sowohl bei Kindern, wie auch Erwachsenen, dass Nahrungsmittel an erster Stelle der Anaphylaxieauslöser stehen [14]. Daten zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergie zeigen eine starke Heterogenität zwischen anamnestischen Allergien und bestätigten Nahrungsmittelallergien. Weitaus mehr Menschen vermuten an einer Nahrungsmittelallergie zu leiden, als mit derzeit diagnostischen Mitteln bestätigt werden kann. Dies kann durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten bzw. eine erhoffte Aufmerksamkeit für die Erkrankung bedingt sein. Bis zu 35% der Bevölkerung berichten von einer Allergie auf ein oder mehrere Nahrungsmittel, während die Prävalenz von DBPCFC-bestätigten Allergien zwischen 1% und 10.8% liegt [22]. In einer Untersuchung aus Großbritannien in der 19000 Haushalte untersucht wurden, wurde von 19.9% der Teilnehmer angegeben an einer Nahrungsmittelallergie zu leiden. Durch allergologische Untersuchungen konnte in weniger als 10% diese Nahrungsmittelallergie bestätigt werden [23]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine deutsche Studie. Bei einem Probandenkollektiv von 4093 Teilnehmern berichteten 35% von einer Nahrungsmittelallergie. Bestätigt werden konnte diese bei 2.6% der Probanden [24]. Für die europäische Bevölkerung werden Prävalenzen der Nahrungsmittelallergie zwischen 2% und 4% vermutet [25, 26]. In den letzten Jahren erzielte die Thematik immer größere Beachtung in den Medien, was wiederum zu vermehrter Aufmerksamkeit geführt haben könnte. So werden teilweise Lebensmittel gemieden, obwohl keinerlei Sensibilisierung oder Beschwerdesymptomatik nach Verzehr vorliegen. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis, einer allergischen Rhinokonjunktivitis und bronchialen Asthma ist von einer höheren Prävalenz der Nahrungsmittelallergie auszugehen. So konnte für Kinder mit einer schweren atopischen Dermatitis eine Prävalenz von etwa 30% gezeigt werden [27]. Aus den derzeit verfügbaren Datenquellen ist es schwer Prävalenzraten für anaphylaktische Reaktionen auf Nahrungsmittelallergien zu gewinnen [6]. Epidemiologische Studien schätzten für die Anaphylaxie Prävalenzraten von 10 pro 100000 Einwohner pro Jahr [28-31]. Die häufigsten Auslöser waren dabei Nahrungsmittel [32]. Vor allem bei Kindern stellen Nahrungsmittel einen führenden Auslöser

anaphylaktischer Reaktionen dar [6]. So wurden mit 57% der berichteten Anaphylaxien unter Kindern in Deutschland die meisten durch Nahrungsmittel ausgelöst [33]. Studien aus Großbritannien zeigen einen Anstieg schwerer anaphylaktischer Reaktionen >250% über einen Zeitraum von 4 Jahren (1995-1999) [34, 35]. Nahrungsmittel stellen zu einem Drittel bis zur Hälfte der Auslöser von Anaphylaxien dar, die in Notaufnahmen behandelt wurden. Dies zeigte eine Studie aus Hongkong im Zeitraum von 1999 bis 2003 [36] und eine Studie aus Australien im Zeitraum von 1998-1999 [12]. Regionale Faktoren beeinflussen die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in bestimmten Bevölkerungsgruppen. So stellt die Erdnussallergie die häufigste Nahrungsmittelallergie in den Vereinigten Staaten und Großbritannien dar, jedoch nicht in anderen europäischen Ländern [6]. Jedoch konnte in einer Untersuchung aus Deutschland gezeigt werden, dass die Häufigkeiten zunehmen. So wurde für ein deutsches Kollektiv eine Häufigkeit von 20% für die Nahrungsmittelanaphylaxien nachgewiesen, die durch Erdnüsse verursacht wurden [33]. Für Allergien auf Fisch und Krustentiere konnte ein häufigeres Vorkommen in Küstenregionen wie Hong Kong und ein geringeres Vorkommen in Ländern mit wenigen oder keinen Küstenregionen aufgezeigt werden [36]. In Israel scheint Sesam ein wichtiges Nahrungsmittelallergen darzustellen [37].

1.2.3 Physiologie

1.2.3.1 Sensibilisierung

Eine allergische Sensibilisierung wird individuell entwickelt. Man versteht darunter die erworbene Bildung von Allergen-spezifischen IgE auf Nahrungsmittelallergene, ohne immunologische klinische Symptome nach Exposition gegenüber diesem Nahrungsmittel. Sensibilisierungen sind von klinisch manifesten Allergien zu unterscheiden. Die Definition einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie verlangt sowohl eine Sensibilisierung als auch die Entwicklung klinischer Symptome nach Allergenexposition. Zur Differenzierung der untersuchten Patienten zwischen Sensibilisierung und Allergie wurden in der hier vorliegenden Arbeit die Anamnese, Pricktestbefunde und Laborergebnisse (IgE-Bestimmung) herangezogen. Objektiviert wurde eine klinische Allergie durch die Nahrungsmittelprovokation.

1.2.3.2 Kreuzreaktivität

Von Kreuzreaktivität spricht man, wenn ein Antikörper nicht nur auf das Originalallergen reagiert, sondern auch auf ähnliche Allergene. Bei Nahrungsmittelallergien ist dies der Fall, wenn Nahrungsmittelallergene strukturelle und/ oder sequenzielle Ähnlichkeiten zu anderen Nahrungsmittelallergenen oder Aeroallergenen, wie Birkenpollen, aufweisen [38]. Immunglobulin-E-vermittelte Nahrungsmittelallergien werden bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen vor allem durch kreuzreaktive Allergene ausgelöst. Dabei erfolgt die primäre Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen, wie z.B. das Bet-v-1 als Hauptallergen der Birkenpollenallergiker [5]. Bis zu 60% der Allergien auf Nahrungsmittel sind bei Erwachsenen, Jugendlichen und älteren Kindern mit einer Inhalationsallergie assoziiert [5]. Auf molekularer Ebene kann IgE über verschiedene kreuzreaktive Allergene aktiviert werden und dies kann zu unterschiedlichen klinischen Symptomen führen. Meist sind dies milde, lokale Symptome, seltener auch anaphylaktische Reaktionen. Die verzehrten Nahrungsmittel enthalten in diesem Fall Proteinanteile aus der Bet-v-1-Familie. Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien werden im Gegensatz zu den klassischen Nahrungsmittelallergien oder Typ 1-Allergien auch als Typ 2-Allergien bezeichnet [5, 25, 39, 40].

1.2.4 Komorbiditäten und Augmentationsfaktoren

Komorbiditäten aber auch Augmentationsfaktoren können eine wichtige Rolle bei der Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion spielen (Auswertungen des deutschen Anaphylaxie-Registers, Daten von 01/2006 bis 10/2010) [8].

Komorbiditäten stellen Patienten-spezifische Faktoren dar, die die Symptome einer Typ I-Allergie steigern können, ohne die immunologische Reaktion selbst zu modulieren. Zu ihnen gehören Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma oder die systemische Mastozytose. Zudem leiden die Patienten häufig unter einer Urtikaria, Schilddrüsenerkrankungen sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen [41, 42].

Augmentationsfaktoren wurde in zahlreichen Fallberichten eine tragende Rolle bei der Auslösung und der Schwere einer allergischen Reaktion zugesprochen. Zu diesen Faktoren zählen körperliche Anstrengung, Medikamente wie nichtsteroidale

Antiphlogistika oder Protonenpumpeninhibitoren, Alkohol, die Körpertemperatur, akute Infektionen und bei Frauen die Menstruation [43-45]. Augmentationsfaktoren können zu einem Herabsetzen des Schwellenwertes des Allergens führen. So können bei Vorhandensein dieser Faktoren allergische Reaktionen überhaupt erst auftreten bzw. genügen kleinere Mengen zum Auftreten der anaphylaktischen Reaktion. Ebenso können sie zu einer Steigerung der Schwere der allergischen Reaktion führen: die gleiche Allergenmenge kann zu einer schwereren Reaktion bis hin zur Anaphylaxie führen. Auch eine Umkehrung der erworbenen klinischen Toleranz wird beim Vorhandensein von Augmentationsfaktoren beobachtet. So zeigen sich bei Vorhandensein erneut allergische Reaktionen nachdem sich bereits eine klinische Allergentoleranz eingestellt hatte [41, 46]. Die häufigste Form einer augmentationsabhängigen Anaphylaxie stellt die anstrengungsinduzierte Anaphylaxie dar. Nahrungsmittel, die bislang sehr gut vertragen wurden führten durch Faktoren wie sportliche Betätigung, Stress oder Menses zu anaphylaktischen Reaktionen. Manche Patienten berichten ebenfalls von dem Zusammenkommen mehrerer Faktoren. Augmentationsfaktoren stellen eine hohe diagnostische Herausforderung in der allergologischen Diagnostik dar. Nach Daten aus dem Anaphylaxie-Register scheinen Augmentationsfaktoren bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise weniger häufig vorzukommen. Bei 50 registrierten anaphylaktischen Reaktionen wurde lediglich bei 3 Fällen ein solcher Faktor identifiziert [8]. Zu den Risikofaktoren gehören ebenfalls Kofaktoren, die nicht direkt immunologisch durch Beeinflussung der IgE-vermittelten Reaktion agieren. Beispiele hierfür sind psychologische Faktoren wie emotionaler Stress oder eine regelmäßige Medikation mit z.B. ACE-Hemmern [41].

Tabelle 3: Risikofaktoren für anaphylaktische Reaktionen, modifiziert nach Niggemann et. al 2013 und Wolbing et. al 2013

Risikofaktoren für anaphylaktische Reaktionen		
AUGMENTATIONSFAKTOREN	KOMORBIDITÄTEN	KOFAKTOREN
<ul style="list-style-type: none"> - Herabsetzen des Schwellenwertes - Steigerung der Schwere der allergischen Reaktion - Umkehrung der klinischen Toleranz 	intrinsische Faktoren, die Typ-I-Allergie steigern können ohne immunologische Modulation	nicht direkt immunologisch-vermittelt

1.3 Allergologische diagnostische Verfahren

Bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie erfolgt zunächst eine ausführliche Anamnese. Zudem können Ernährungs- und Symptomprotokolle wichtige Hinweise auf das auslösende Allergen liefern. Die weitere Diagnostik umfasst die sogenannten „Sensibilisierungstests“. Im klinischen Alltag dienen zum Nachweis von Sensibilisierungen in vivo-Untersuchungen wie der Pricktest und in vitro-Analysen, wie die Bestimmung des spezifischen IgE. Bei einem negativen Ergebnis kann eine Sensibilisierung ausgeschlossen werden. Ein positives Ergebnis weist eine Sensibilisierung nach. Die klinische Relevanz ergibt sich unter Berücksichtigung der Anamnese. Bei unklarer Anamnese können orale Provokationstest zur Überprüfung der klinischen Relevanz hinzugezogen werden. Zum Ausschluss einer Sensibilisierung auf ein spezifisches Allergen oder zur Abschätzung des Risikos für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion stehen Analysen zum Nachweis rekombinanter Allergene zur Verfügung [5, 47].

1.4 Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern

Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis einen zunehmend wichtigen Parameter dar. Nahrungsmittelallergien können in Bezug auf die Lebensqualität mit einer chronischen Erkrankung verglichen werden. Die therapeutische Konsequenz besteht in der strikten Karenz der reaktionsauslösenden Lebensmittel. In mehreren Studien konnte eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch das Erleben einer anaphylaktischen Reaktion gezeigt werden [48, 49]. Dabei stellen Eier, Milch, Soja, Weizen, Krustentiere, Erdnüsse und Baumnüsse wie die Haselnuss die häufigsten Nahrungsmittelallergene dar [38]. Diese Nahrungsmittel sind sehr verbreitet in der Ernährung der westlichen Küche. Für die Patienten und ihre Familien bedeutet dies, immer aufmerksam bei der Verwendung von Nahrungsmitteln zu sein [38]. Damit verbunden sind ein höherer Aufwand beim Einkaufen und Kochen von Lebensmitteln, die Einschränkungen bei Restaurantbesuchen oder Beeinträchtigungen des Soziallebens bei gemeinsamen Essen mit Freunden oder Arbeitskollegen. Patienten, welche bereits stark auf ein Nahrungsmittel reagiert haben, sind oft begleitet von Ängsten einer erneuten Reaktion durch unbeabsichtigten Verzehr [50]. Zudem können der

Kosten- und Zeitfaktor durch das Ausweichen auf andere Lebensmittel eine Rolle spielen [50].

Zur Erfassung der Lebensqualität stellen Fragebögen ein wichtiges Instrument dar. Da Nahrungsmittelallergien aufgrund ihres langjährigen Verlaufs mit chronischen Erkrankungen zu vergleichen sind, können Lebensqualitätsfragebögen wie der SF-12, welcher häufig zur Einschätzung bei Erkrankungen wie z.B. der rheumatoiden Arthritis oder dem Diabetes mellitus eingesetzt wird, als Messinstrument eingesetzt werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der SF-12 eine krankheitsübergreifende und nicht -spezifische Selbstbewertung darstellt. In den letzten Jahren wurden mehrere Fragebögen entwickelt, die speziell auf die Lebensqualität von Nahrungsmittelallergikern ausgerichtet sind. So wurde der „Food Allergy Quality-of-Life Questionnaire (FAQLQ)“, welcher bereits in mehreren Sprachen erhältlich ist und für die Anwendbarkeit in verschiedenen Ländern validiert wurde, sowie der „Food Allergy Independent Measure (FAIM)“ entwickelt. Die Mehrheit der FAQLQ-Fragen beschäftigte sich mit zwei wichtigen Aspekten: dem auswärtigen Essen und der Kennzeichnung von Nahrungsmitteln [51].

Interessanterweise konnte die Untersuchung von Marklund et al. keinen Unterschied in der Lebensqualität von Patienten mit selbst diagnostizierter Nahrungsmittelallergie und Patienten mit medizinisch-diagnostisch bestätigter Nahrungsmittelallergie aufweisen. Die Auswertung erfolgte mithilfe des SF-36 und eines spezifischen Fragebogens an 1488 Jugendlichen im Alter von 13-21 Jahren [52].

Die Studie von Goossens et al. untersuchte Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern in den Niederlanden und den USA [53]. Hierfür wurde die Originalfassung des FAQLQ-AF und des FAIM vom Niederländischen ins Englische übersetzt. Das Kollektiv bestand aus Patienten, welche im „*Food Allergy and Anaphylaxis Network*“ registriert waren und ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen. Die Beantwortung der Fragebögen erfolgte online über die Website des Netzwerkes. Die Patienten wurden nach Geschlecht, Schweregrad der allergischen Reaktion (Erleben einer anaphylaktischen Reaktion gegen nicht Erleben einer anaphylaktischen Reaktion) und der Anzahl der Nahrungsmittelallergien (Vorhandensein von mehr oder weniger als 3 Nahrungsmittelallergien) eingeteilt. Die Auswertung des FAQLQ-AF und des FAIM ergab eine größere Beeinflussung der Lebensqualität bei den amerikanischen Nahrungsmittelallergikern als bei den niederländischen. Bei einem Maximalwert von 7 Punkten lagen die Werte des FAQLQ-AF der amerikanischen

Stichprobe mit 4.3 signifikant über denen der Niederländer mit 3.5 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinflussung der Lebensqualität widerspiegeln [53].

Einige Jahre später verglich Goossens et al. Nahrungsmittelallergiker aus 8 europäischen Ländern mithilfe des FAQLQ-AF und des FAIM und konnte auch hier signifikante Unterschiede in der nahrungsmittelallergiebezogenen Lebensqualität aufzeigen. Die Ergebnisse aus Island, den Niederlanden, Polen, Frankreich, Spanien, Italien, Griechenland und Schweden zeigten signifikant höhere Mittelwerte des FAQLQ-Gesamtscores bei Griechen und Schweden (Griechenland 4.0 und Schweden 5.0) im Vergleich zu den anderen Ländern (Island 3.2, Niederlande 3.5, Polen 3.4, Frankreich 3.6, Spanien 3.4). Zu beachten sei hierbei die Inhomogenität der Stichproben: In manchen Ländern wurden Probanden, dessen Allergie durch einen Arzt diagnostiziert worden war in die Studie eingeschlossen; in anderen war die Nahrungsmittelallergie vom Patienten allein diagnostiziert worden. Die Anzahl der Nahrungsmittelallergien lag im Mittelwert zwischen 2 und 4. Allergien auf Baumnüsse und Erdnussnüsse waren relativ häufig vertreten. Die Autoren sahen einen Zusammenhang der Ergebnisse mit kulturellen Unterschieden der teilnehmenden Länder. Unterschiedliche Wege in der Bewältigung mit Lebensereignissen wurden angenommen und damit verbunden auch eine unterschiedliche Einstellung zur Nahrungsmittelallergie [54].

Beyer et al. untersuchte die Lebensqualität bei 73 Patienten mit einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie aus dem Großraum Leipzig in den Jahren 2008 bis 2009. Das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie erfolgte alleine durch die Anamnese der Probanden. Die stärkste Beeinträchtigung zeigte sich im Einzelbereich FAH (Nahrungsmittelallergie-bezogener Gesundheitszustand) mit einem Mittelwert von 4.7 (SD 1.8). Im Geschlechts- und Altersvergleich zeigte sich in allen Bereichen eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den weiblichen Probanden (Gesamtscore FAQLQ-AF 4.1 vs. 2.6) und bei älteren Nahrungsmittelallergikern. Im Einzelbereich RAE (Risiko einer versehentlichen Allergenexposition) bewerteten Probanden mit einem Alter über 43 Jahre ihre Lebensqualität als stärker eingeschränkt als die jüngeren Nahrungsmittelallergiker. Die Autoren verzeichneten anhand der Ergebnisse einen großen Unterschied in der subjektiven Bewertung ihrer Lebensqualität zwischen männlichen und weiblichen Nahrungsmittelallergikern. So fühlen sich Frauen bei gleichen allergischen Symptomen stärker in ihrem Alltag und ihren sozialen Aktivitäten beeinträchtigt als männliche Allergiker. Bereits in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen im Allgemeinen Gesundheitsprobleme als stärkere Belastung

empfinden bzw. beurteilen [55, 56]. Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied im FAQLQ-AF unter den Patienten mit leichten Symptomen im Sinne eines OAS (n=22) und denen mit schwereren allergischen Reaktionen (n=51) inklusive derer mit berichteten lebensbedrohlichen generalisierten Reaktionen (n=9). Es zeigten sich jedoch Tendenzen, dass Patienten mit nicht-OAS-Symptomen eine stärkere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität angaben. Dieses Ergebnis überraschte, da davon ausgegangen war, dass Allergiker mit schwereren Symptomen ihre Nahrungsmittelallergie ernster nähmen, im Umgang mit Nahrungsmitteln vorsichtiger seien und daraus resultierend auch ängstlicher im allgemeinen Umgang mit Nahrungsmitteln seien als Allergiker mit milden Symptomen. Die individuelle Persönlichkeitsstruktur wurde als Erklärung gesehen. Es wurde vermutet, dass Allergiker mit milden Symptomen ebenfalls eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erfahren [57].

In einer Studie von Burström et al. 2001 konnte die beste gesundheitsbezogene Lebensqualität unter jungen Männern und die schlechteste unter älteren Frauen aufgezeigt werden [56]. Besonders beeinträchtigt waren Frauen mit einem Alter über 43 Jahren in Bezug auf ihre Lebensqualität. Sie empfanden das Risiko einer versehentlichen Allergenexposition als signifikant höher. Ebenso war die Angst vor einer allergischen Reaktion größer, das Gefühl der Niedergeschlagenheit aufgrund der Nahrungsmittelallergie trat häufiger auf und es bestanden mehr Befürchtungen über Essen außer Haus [57]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Jansson et al. 2013, in der mit Hilfe des FAQLQ-AF und FAIM kein signifikanter Unterschied zwischen Allergikern mit einer berichteten Anaphylaxie (n=43) und denen ohne Anaphylaxie (n=36) aufgezeigt werden konnte. Es zeigten sich lediglich Tendenzen (FAQLQ-AF-Gesamtscore 5.04 vs. 4.63, p=0.10). In dieser schwedischen Untersuchung bei 79 Patienten (28 Männer und 51 Frauen) wurde ebenfalls der EQ-5D-Fragebogen eingesetzt. Hierbei zeigte sich auch kein Unterschied in der Lebensqualität bei den unterschiedlichen Reaktionsgruppen [58].

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die jeweiligen Studienergebnisse in den aufgeführten Untersuchungen.

Tabelle 4: Ergebnisübersicht bzgl. gesundheitsbezogener Lebensqualität

Marklund et al. 2004 [52]	SF-36: kein LQ-Unterschied zwischen selbst diagnostizierter und medizinisch-diagnostisch bestätigter Nahrungsmittelallergie
De Blok et al. 2007 [50]	NM-Allergiker: Höherer Aufwand beim Einkaufen, Kochen, Restaurantbesuche, Sozialleben. Höherer Kosten- und Zeitfaktor
Branum et al. 2009 [38]	NM-Allergiker: Größere Aufmerksamkeit in der Verwendung von Nahrungsmitteln
King et al. 2009 [48], Cummings et al. 2010 [49]	Beeinträchtigung der LQ durch Erleben anaphylaktischer Reaktionen
Goossens et al. 2011 [53]	FAQLQ-AF/ FAIM: schlechtere LQ bei amerikanischen Nahrungsmittelallergikern als bei niederländischen
Jansson et. al. 2013 [58]	EQ-5D und FAQLQ-AF/ FAIM: kein Unterschied zwischen Patienten mit Anaphylaxie und ohne anaphylaktische Reaktionen
Goossens et al. 2014 [54]	FAQLQ-AF/ FAIM: schlechtere LQ in Griechenland und Schweden als in Island, Niederlanden, Polen, Frankreich, Spanien, Italien.
Saleh-Langenberg et al. 2015 [51]	FAQLQ-AF/FAIM: schlechtere LQ bei Patienten, die Adrenalin-Autoinjektoren verordnet bekommen hatten
	Schlechtere LQ mit dem Erleben von schweren Symptomen
	Schlechtere LQ bei Patienten mit Hautmanifestationen als Allergiker mit respiratorischen oder gastrointestinalen Symptomen
	Schlechtere LQ bei weiblichen Allergikern
Beyer et al. 2016 [57]	FAQLQ-AF/ FAIM: schlechtere LQ bei Frauen
	Schlechtere LQ bei älteren Nahrungsmittelallergikern
	Kein Unterschied zwischen OAS und schwereren allergischen Reaktionen

1.5 Nussallergien

1.5.1 Botanische Heterogenität der Nüsse

Umgangssprachlich wird unter dem Begriff Nüsse eine Vielzahl verschiedener Früchte aus unterschiedlichen botanischen Familien zusammengefasst. Viele „Nüsse“ sind botanisch gesehen Kerne oder Samen. Die meisten gehören zur Gattung der Schalenfrüchte. Diese kann man nochmals unterteilen. So umfasst der Bereich Nussfrüchte die Haselnuss und die Walnuss [59, 60]. Lange wurde die Walnuss jedoch zu den Steinfrüchten gezählt, bis der Biologe M. Markowski die Zugehörigkeit zu den Nussfrüchten beweisen konnte [61]. In der Botanik sind Nussfrüchte definiert als

Schließfrüchte, deren Perikarp in allen Schichten verholzt ist [60]. Die Macadamianuss ist eine Schalenfrucht und gehört botanisch in die Familie der Silberbaumgewächse. Sie wird meist auch zu den Nussfrüchten gezählt [8, 60]. Steinkerne von Steinfrüchten wie die der Mandel stellen eine Sonderform dar, da ihr Perikarp nur teilweise verholzt ist [60]. Zu ihnen gehört auch die Pecannuss. Ebenso gehören Pistazie und Cashew zu den Steinfrüchten und die Paranuss stellt botanisch eine Kapsel Frucht dar [59]. Die Erdnuss ist eine Hülsenfrucht aus der Unterfamilie der Schmetterlingsblütler. Cashewkerne und Pistazien gehören zur botanischen Familie der Seifenbaumgewächse [8]. Eine vereinfachte Darstellung der biologischen Zugehörigkeit ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Biologische Einteilung der "Nüsse", modifiziert nach Senti et al., 2000 [18]

„Nuss“ (bzw. Samen und Kern)	Botanische Zugehörigkeit	Morphologische Zugehörigkeit
Erdnuss	Leguminosae	Hülsenfrucht
Haselnuss	Betulaceae	Nussfrucht
Walnuss	Juglandaceae	
Macadamianuss	Protaceae	
Pecannuss	Juglandaceae	Steinfrucht
Cashewnuss	Anacardiaceae	
Pistazie	Anacardiaceae	
Mandel	Rosaceae	
Paranuss	Lecythidaceae	Kapsel Frucht

In dieser Arbeit wird die umgangssprachliche Verwendung der Bezeichnung „Nuss“ größtenteils beibehalten. Zur Vereinfachung wird lediglich eine Unterscheidung zwischen Baumnüssen (Haselnuss, Walnuss, Macadamianuss, Pecannuss, Cashew, Pistazie, Mandel und Paranuss) und der Erdnuss gemacht.

1.5.2 Prävalenz von Nussallergien

Das systematische Review über populationsbasierende Studien bezüglich der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien von Januar 1990 bis Dezember 2006 von Zuidmeer et al.

zeigte für die Haselnuss eine Prävalenz von 4% [62]. Die höchste Prävalenz für eine allergische Reaktion auf eine spezifische Nuss wurde bei schwedischen adoleszenten Patienten berichtet. In diesem Fall war es mit 4.1% die Mandel. In der untersuchten Studie von Marklund et al. bestand das Kollektiv aus Patienten mit wahrgenommener Mandelallergie. Die Beurteilung erfolgte anhand von Fragebögen, die die Patienten bzw. ihre Eltern beantworteten. Eine Diagnostik im Sinne eines Hautpricktestes oder einer oralen Provokation erfolgte nicht [52]. Roehr et al. zeigte unter Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren eine Prävalenz von 0.7% für die Haselnuss in Deutschland. Die Probanden wurden offen auf die Baumnuss provoziert. In der Altersklasse von 15-17 Jahren erfolgte eine doppel-blinde Provokation und zeigte eine Prävalenz von 4.3% für die Haselnuss [24]. Rance et al. zeigte unter Kindern aus Frankreich im Alter von 2 bis 14 Jahren eine Prävalenz von 0.4%. Hierbei wurden ein Hautpricktest und keine orale Provokationstestung durchgeführt. Die einzelnen Ergebnisse der untersuchten Studien und jeweiligen durchgeführten Tests sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Prävalenzen von Nussallergien, modifiziert nach [62]

Autor/ Publikationsjahr	Land	Alter in Jahren	N / total	Baumnuss	Test	Prävalenz (%)	
Roehr et al. 2004 [24]	Deutschland	0-14	4/598	Haselnuss	Offene Provokation	0.7	
		15-17	6/141			Doppel-blinde Provokation	4.3
Zuberbier et al. 2004 [63]	Deutschland	Alle Altersklassen	70/4093	Haselnuss	Doppel-blinde Provokation	1.7	
			31/4093	Walnuss		0.8	
			185/4093	Haselnuss		Hautpricktest	4.5
			57/4093	Walnuss		1.4	
Rance et al. 2005 [64]	Frankreich	2-14	10/2716	Haselnuss	Hautpricktest	0.4	
			6/2716	Walnuss		0.1	
			2/2716	Mandel		0.07	
			1/2716	Cashew		0.04	
Roberts et al. 2005 [65]	Großbritannien	7	3/2076	Haselnuss	Hautpricktest	0.1	
			10/2076	Walnuss		0.22	
			9/1935	Mandel		0.5	
			8/1998	Cashew		0.4	
			3/1989	Pecannuss		0.2	
			10/1977	Paranuss		0.5	

Die Prävalenzzahlen für Reaktionen auf Nüsse allgemein reichen von 0% bis 7.3%, wohingegen nicht immer klar erwähnt wurde, ob die Erdnuss eingeschlossen wurde oder nicht [62].

Tabelle 7: Zusammenfassung der Population-basierenden Prävalenzabschätzungen von Baumnuss-Sensibilisierten und -Allergikern, modifiziert nach Zuidmeer et al., 2008 [62]

DBPCFC auf Baumnüsse	Sensibilisierung auf Baumnüsse	Wahrgenommene Allergie auf Baumnüsse		
		Kinder		Erwachsene
		Alter 0-6 Jahre	Alter 6-18 Jahre	
Ohne Angaben	0.02% bis 0.7% (Vorschulkinder)	0.03% bis 0.2%	0.2% bis 2.3%	0.4% bis 1.4%

Für das Vereinigte Königreich wurde für die Erdnussallergie eine Prävalenz von 1-2% für Kinder veröffentlicht. In der Region *Isle of Wight* konnte eine Verdopplung der berichteten Erdnussallergien und eine Verdreifachung der Sensibilisierungen auf die Erdnuss in zwei Geburtskohorten über einen Zeitraum von 7 Jahren nachgewiesen werden [66]. Ähnliche Daten liegen aus den USA vor. So zeigte eine Studie von Sicherer et al. einen Anstieg an Erdnussallergien im Kindesalter von 0.4% im Jahr 1997 auf 0.8% im Jahr 2002 und auf 1.4% im Jahr 2008. Dies bedeutet einen 3.5-fachen Anstieg über einen Zeitraum von 11 Jahren [67-69].

In den USA, dem Vereinigten Königreich und Australien zeigte sich in den letzten Jahren nicht nur ein Anstieg der akuten allergischen Reaktionen auf die Erdnuss, sondern auch auf Baumnüsse, insbesondere bei Kindern [70]. Die ansteigende Allergenität könnte durch die Verarbeitung der Erdnuss (meist das Rösten) bedingt sein. Die höhere Rate an Kreuz-Kontaminationen wiederum scheint durch die weite Verbreitung der Erdnuss in verarbeiteten Lebensmitteln und Essen im Restaurant erklärbar zu sein [70].

1.5.3 Nüsse als Anaphylaxie-Auslöser

Das Netzwerk schwerer allergischer Reaktionen (*network of severe allergic reactions*) hat Daten aus zahlreichen europäischen Ländern zusammengetragen. 59 Zentren berichteten über einen Zeitraum von Juni 2011 bis März 2014 von 3333 anaphylaktischen Reaktionen. Hierbei waren die meisten durch Nahrungsmittel ausgelöst. Bei den

Erwachsenen 20.2% und bei den Kindern 64.9% [15]. Die Häufigkeiten für die Nüsse sind in Tabelle 8 zusammengestellt:

Tabelle 8: Nüsse als Anaphylaxie-Auslöser, aufgeführt nach Ländern, modifiziert nach Worm et al., 2014 [15].
(Zahlen in Klammern stehen für hoch verdächtige Auslöser)

	Deutschland	Österreich	Bulgarien	Frankreich	Griechenland	Irland	Italien	Polen	Spanien	Schweiz	Alle Länder
Nahrungsmittel allg.	309 (150)	12 (19)	12 (5)	264 (28)	29 (5)	14 (1)	9	7 (5)	49 (15)	88 (49)	793 (277)
Cashew	4 (1)			22 (3)	4	3 (1)		2	1	7 (2)	43 (7)
Haselnuss	30 (25)	1 (1)	1 (2)	10 (2)		1		1	1	8 (4)	53 (34)
Walnuss	10 (5)	3	2	7	2				4 (1)	1 (2)	29 (8)
Mandel	1 (4)	1	1	4			1		2 (1)	2	12 (5)
Erdnuss	70 (19)	2 (3)	2 (1)	42 (6)	2	5		(2)	1 (2)	19 (8)	143 (41)
Andere Baumnüsse*	9 (4)	(1)	1	10			1			5 (6)	26 (11)

*Macadamianuss, Paranuss, Pinienkerne, Pistazie

Der Anstieg der Nussallergien, insbesondere Allergien auf Paranuss oder Cashewkerne, kann durch den steigenden Konsum von Nahrungsmitteln aus der asiatischen und orientalischen Küche erklärbar sein [18].

Nach Auswertungen des deutschen Anaphylaxie-Registers gehören bei Erwachsenen Haselnüsse mit etwas über 5% bei Erwachsenen zu den am häufigsten gemeldeten Anaphylaxieauslösern. Im Kindesalter bis 9 Jahre sind die Erdnüsse mit fast 25% der Hauptauslöser und Haselnüsse mit circa 10% stehen an dritter Stelle. Bei Jugendlichen zeigt sich ebenfalls die Erdnuss als häufigster Anaphylaxie-Auslöser mit circa 15% [8].

1.5.4 Spezifische rekombinante Nuss-Allergene

In den letzten Jahren wurden viele spezifische Allergene identifiziert, die zum Teil Assoziationen zum Schweregrad allergischer Reaktionen aufweisen. Die relevanten Proteine in Schalenfrüchten sind in Tabelle 9 aufgeführt:

Tabelle 9: Relevante Allergene in Schalenfrüchten, modifiziert nach Lange et al., 2012 [59]

Speicherproteine	Bet v1-homologe	PR-10-Proteine (pathogenesis-related = stressinduziert)	Lipid-Transfer-Proteine
2S-Albumine			ns- LTP
7S-Globuline			PR-14-Proteine
11S-Globuline			
		Vorwiegend in Mittel- und Nordeuropa	Vorwiegend in Südeuropa

Die klinische Relevanz der Allergene erklärt sich aus ihrer Stabilität. Speicherproteine sind thermo- und in den meisten Fällen auch digestionsstabil. Proteine von Baumüssen sind zumeist Speicherproteine. Sie bilden bis zu 87% der Proteine des Gesamtproteins der Haselnuss. Daraus erklärt sich, dass bereits kleine Mengen von Nüssen genügen können, um eine relevante allergische Reaktion zu verursachen. Durch die Thermostabilität lässt sich das Protein nicht durch Verarbeitung wie Kochen oder Backen reduzieren. Diese Stabilität gilt ebenfalls für Lipid-Transfer-Proteine und Thaumatine, was zur Folge hat, dass Patienten mit einer relevanten Allergie gegen diese Proteine ein hohes Risiko haben, nach Verzehr eine anaphylaktische Reaktion zu erleiden. Im Gegensatz dazu konnte für Bet v1-Homologe PR-10-Proteine eine Labilität gegenüber Hitze und Verdauung gezeigt werden. Allergiker gegen diese Allergene erleiden meist mildere Symptome wie das orale Allergiesyndrom. Ein Beispiel ist die orale Reaktion bei Patienten mit einer Birkenpollen-assoziierten Nussallergie. Bei diesen Allergenen wird die Allergenität durch Verarbeitung reduziert. Einige spezifische Allergene sind bislang nur in einzelnen Schalenfrüchten beschrieben worden, wie für die Mandel das Thaumatin (Pru du2) und das ribosomale Protein P2 (Pru du5) sowie für die Pistazie die Superoxid-Dismutase (Pis v4). Profiline wie das spezifische Haselnussallergen Cor a2 verursachen vornehmlich serologische Kreuzreaktionen ohne klinische Relevanz [59]. Eine Auswahl der Allergene und Allergenfamilien einiger Nüsse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Allergene und Allergenfamilien einiger Nüsse, modifiziert nach Worm et al., 2014 und Lange et al. 2012 [5, 59]

		Speicherproteine			PR-Proteine (pathogenesis-related)			
		11S-Globuline	7S-Globuline	2S-Albumine	Bet v1-Homologe (PR-10)	nsLTP (PR-14)	Oleosine	Profiline
Nüsse	Haselnuss	Cor a9	Cor a11	Cor a14	Cor a1	Cor a8	Cor a12 Cor a13	Cor a2
	Walnuss	Jug r4	Jug r2	Jug r1		Jug r3		Jug r5
	Pecannuss	Car i4	Car i2	Car i1				
	Mandel	Pru du6			Pru du1	Pru du3		Pru du4
Steinfrüchte	Cashew	Ana o2	Ana o1	Ana o3				
	Pistazie	Pis v2 Pis v5	Pis v3	Pis v1				
Kapsel Frucht	Paranuss	Ber e2		Ber e1				
	Erdnuss	Ara h3	Ara h1	Ara h2	Ara h8	Ara h9	Ara h10	Ara h5

Bei Kindern mit einer Erdnussallergie konnten höhere spezifische IgE-Level von Ara h1, Ara h2 und Ara h3 nachgewiesen werden als bei asymptomatischen Erdnuss-sensibilisierten Kindern. In der Studie von Hong et al. wurden erhöhte Werte des spezifischen IgE Ara h2 als wichtiger Parameter zur Unterscheidung zwischen klinischen Reaktionen auf die Erdnuss im Vergleich zu asymptomatischen Sensibilisierungen gefunden. Spezifisches IgE gegenüber Ara h2 zeigte eine höhere Sensitivität (99.1%) und Spezifität (98.3%) für eine allergische Reaktion als die Werte des IgE auf die gesamte Erdnuss [71].

Derzeit können spezifische IgE-Antikörper gegenüber zahlreichen spezifischen rekombinanten Allergenen bestimmt werden [59]. Die Rolle dieser so genannten *Component-resolved diagnostic tests* (CRD) ist im klinischen Alltag stetig zunehmend [66].

1.5.5 Kreuzreaktivität von Nuss-Allergenen

Kreuzreaktivität beschreibt die Fähigkeit, dass IgE-Antikörper gegen ein bestimmtes Allergen auch Allergene mit strukturellen Ähnlichkeiten erkennen. Bei

Nahrungsmittelallergien ist dies der Fall, wenn Nahrungsmittelallergene sich strukturelle und sequenzielle Ähnlichkeiten mit anderen Nahrungsmittelallergenen oder Aeroallergenen wie z.B. Birkenpollen teilen [38]. In Europa sind Nahrungsmittelallergien, die auf eine Kreuzreaktivität mit Birkenpollen zurückzuführen sind, die häufigste Form der Nahrungsmittelallergien [72-76]. Bei Kreuzreaktionen kann zwischen serologischen und klinisch relevanten Reaktivitäten unterschieden werden. Serologische Kreuzreaktionen konnten für die Extrakte von Cashew, Pistazie, Walnuss, Pecannuss, Mandel und Haselnuss gezeigt werden [77]. Bei Jugendlichen steigt mit dem Alter die Zahl von Kreuzreaktionen bis auf über 80% [78].

In Kohorten ohne signifikante Bet v1-Sensibilisierungen sind Kreuzreaktionen auf Speicherproteine zurückzuführen. Bei den klinisch relevanten Kreuzreaktionen konnte gezeigt werden, dass die Rate relevanter Allergien auf mehrere Baumnüsse mit dem Alter steigen. So fand sich eine Häufigkeit von 2% bei Zweijährigen und 47% bei 14-jährigen Patienten [78]. Für die Haselnuss geben Sensibilisierungen gegen das Allergen Cor a8 und Cor a9 Hinweise auf eine primäre Haselnussallergie. Sie können auf eine serologische Kreuzreaktion gegen 11-Globuline oder LTP zurückzuführen sein. Bei Patienten aus dem Mittelmeerraum wird eine LTP-Sensibilisierung häufiger beobachtet als bei Patienten aus Mitteleuropa [79]. Für Sensibilisierungen gegen das Allergen Cor a8 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sie mit dem Alter der Patienten zunehmen und mit systemischen Symptomen assoziiert sind [78, 79]. In einer schwedischen Studie wurde gezeigt, dass Kinder mit einer Pollenallergie während der Baumpollensaison im Vergleich zum restlichen Jahr häufiger eine Nahrungsmittel-induzierte Anaphylaxie erlitten. Es scheint somit eine Abhängigkeit der Kreuzreaktivität zu dem Ausmaß der primären Allergenexposition zu geben [80].

Bei Kindern mit einer Erdnussallergie wird in bis zu 50% der Fälle eine zusätzliche Allergie auf eine Baumnuss beobachtet [78]. Initial besteht meist eine Einzelallergie auf die Erdnuss oder eine einzelne Baumnuss, jedoch können sich mit der Zeit häufig Allergien auf multiple Nüsse entwickeln. Eine Beobachtungsstudie bei 784 Kindern in Großbritannien zeigte, dass im Alter von 2 Jahren mindestens bei 19% multiple Sensibilisierungen und bei 2% multiple Allergien vorlagen. Mit dem Älterwerden der Kinder stiegen diese Zahlen auf 86% mit multiplen Sensibilisierungen im Alter von 5 bis 14 Jahren und auf 47% mit multiplen Allergien im Alter von 14 Jahren. Viele Allergologen empfehlen daher bei Kindern mit einer bestehenden Erdnussallergie den Verzicht auf alle Baumnüsse. Diese Empfehlung wird gestützt durch das potentielle Risiko von

Kreuzkontaminationen zwischen Nüssen und Aspekten der Nahrungsmittelkennzeichnung. Hinzu kommt, dass Kinder häufig ihre Allergieauslösenden Nüsse nicht unbedingt erkennen und von anderen Nüssen unterscheiden können. Dieses Risiko kann durch einen vollständigen Verzicht auf alle Nüsse reduziert werden. Andererseits scheint der völlige Verzicht in der Kindheit auf alle Nüsse mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung anderer neuer Nussallergien zu sein. Möglicherweise führt die Einführung einer „neuen“ Nuss, auf die das Kind bislang nicht allergisch war, zu einem Schutz vor der Entwicklung weiterer Nussallergien und erweitert das individuelle Nahrungsangebot. Welche Empfehlungen letztlich gegeben werden sollten, muss in zukünftigen Studien geklärt werden [66].

1.5.6 Klinische Manifestationen von Nussallergien

Die Schwere einer Reaktion bei einer Nahrungsmittelallergie allgemein und einer Nussallergie speziell lässt sich nicht vorhersagen. Wie bereits erwähnt, spielen viele Faktoren eine Rolle dafür, ob und wie schwerwiegend eine allergische Reaktion auftritt. Die klinischen Manifestationen einer Reaktion können wie bereits beschrieben vielseitig sein. Für die Erdnussallergie sind die typischen Symptome Urtikaria, Angioödem, Übelkeit, abdominaler Schmerz, Erbrechen, und respiratorische Symptome wie Giemen und Luftnot, welche innerhalb von Sekunden nach der Einnahme auftreten [66]. Bisher publizierte Daten aus den USA, Großbritannien und Australien weisen darauf hin, dass die Cashew- und die Pistazienallergie im Vergleich zu anderen Baumnüssen ebenfalls mit schwereren allergischen Reaktionen assoziiert sind [66].

Es konnten bislang verschiedene Faktoren identifiziert werden, die mit einem höheren Risiko für schwerere allergische Reaktionen assoziiert sind, jedoch ist es bislang nicht ausreichend bekannt, welche Faktoren eine mildere Reaktionsstärke bedingen [70].

Zu den Faktoren, die eine schwere allergische Reaktion unterstützen, gehören Komorbiditäten wie allergisches Asthma, Mastozytose oder kardiovaskuläre Erkrankungen [81-83]. Ebenso konnten Faktoren wie eine bestehende Medikation mit nicht-selektiven Betablockern oder nicht-steroidalen Antiphlogistika, niedrige Angiotensin-Converting-Enzym-Konzentrationen im Serum sowie Anstrengung bzw. sportliche Aktivität identifiziert werden [81, 83]. Eine vorangegangene Anaphylaxie auf

das gleiche Nahrungsmittel sowie das Alter (Teenager und junge Erwachsene) scheinen ebenfalls mit einem größeren Risiko assoziiert zu sein [84-86].

Vetander et al. konnten in Schweden einen Anstieg anaphylaktischer Reaktionen gegenüber Nüssen während der Baumpollensaison zeigen, was zu der Vermutung führte, dass die kumulative Allergendosis ebenfalls eine Rolle für die Entwicklung schwerer anaphylaktischer Reaktionen spielt [80]. Für die Erdnussallergie konnte bislang kein positiver Einfluss auf die Prävalenz durch die mütterliche Vermeidung der Nuss während der Schwangerschaft und der Stillzeit oder durch eine späte Einführung der Nuss in die Ernährung des Kindes gezeigt werden [66].

1.5.7 Therapieoptionen

Es gibt bereits zahlreiche Beobachtungen zur Prävention und Behandlung einer Nussallergie [87-91]. Die Meidung der Nuss, sowie eine Schulung der Betroffenen, wie sie sich bei versehentlichem Verzehr und Auslösen einer allergischen Reaktion verhalten sollen ist bislang die einzige effiziente Therapieoption einer Nussallergie [70]. Seit einigen Jahren werden verschiedene Studien zur Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie bei Erdnussallergikern durchgeführt. Diese Option würde eine aktive Therapiemöglichkeit darstellen. Durch die Gabe von kleinen Erdnussproteinosen in steigender Konzentration konnte bei Kindern mit einer Erdnussallergie der individuelle Schwellenwert erhöht werden, was den Verzehr von unterschiedlichen Mengen an Erdnuss ermöglichte, ohne eine allergische Reaktion hervorzurufen [92-94].

Eine Phase II-Studie untersuchte den Stellenwert der oralen Immuntherapie für die Erdnuss bei 99 Kindern mit allen Schweregraden der allergischen Reaktion. Hierbei konnte bei 84% eine Desensibilisierung bis zu 800mg Erdnussprotein erzielt werden, bei 24 von 39 Probanden sogar auf 1400mg Erdnussprotein, was circa 10 gerösteten Erdnüssen entspricht. Kinder, welche die Immuntherapie erfolgreich beendeten, erzielten einen 25-fach höheren Schwellenwert im Vergleich zu vorher. Problem der Studie war die hohe Nebenwirkungsrate [94].

Auch wenn erste Erfolge einer oralen Immuntherapie für einzelne Nüsse zu verzeichnen sind, werden weitere Studien benötigt, um die Sicherheit und die Effizienz solcher Therapieoptionen zu verbessern. Zudem bestehen in der Immuntherapie die Risiken des

Auftretens einer anaphylaktischen Reaktion. Zukünftige Studien beinhalten verschiedene Applikationsarten wie die epikutane oder die sublinguale Immuntherapie. Andere Therapieoptionen wie die Kombination einer oralen Immuntherapie mit dem Einsatz von anti-IgE stehen ebenfalls in der klinischen Erprobung [66]. Für die Baumnüsse werden bislang noch keine vergleichbaren Therapiestudien veröffentlicht.

1.5.8 Lebensqualität von Erdnuss- und Baumnussallergikern

Eine Nahrungsmittelallergie stellt eine chronische Erkrankung dar, welche die Lebensqualität der Betroffenen, aber auch der Familie und des sozialen Umfeldes, zu beeinflussen scheint [70]. Im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien wie der Hühnerei- oder Kuhmilchallergie, welche sich im Erwachsenenalter häufig verlieren, bleiben Nuss- und Erdnussallergien meist bestehen [66].

Die Karenz der auslösenden Nuss stellt insbesondere für Vegetarier und Veganer eine erhebliche Ernährungseinschränkung dar. Ebenso in Kulturen, in denen Nüsse und Samen einen hohen Stellenwert in der Küche haben und als wichtige Proteinquelle dienen. Unter den Erdnussallergikern finden sich auch einige Mehrfachallergiker mit Allergien zu verwandten Hülsenfrüchten wie Soja, Linsen, Lupine und Kichererbsen. Bei Kindern mit multiplen Nahrungsmittelallergien wie Kuhmilch- oder Sojaallergie können Erzeugnisse in Form von Mandelmilch, Kokosnussmilch oder Haselnussmilch als Ersatz für Kalzium und Vitamine dienen [70]. Ist das Kind nun auch von einer Nussallergie betroffen, müssen weitere Einschränkungen in der Ernährung vorgenommen werden. Das Meiden von Nüssen kann somit eine Herausforderung darstellen. Bestimmte verarbeitete Allergene in Nahrungsmitteln sind zwar inzwischen gesetzlich vorgeschrieben zu deklarieren, jedoch besteht die Gefahr einer Nuss-Kontamination während des Herstellungsprozesses. Kennzeichnungen wie „kann Spuren von Nüssen“ enthalten sind gerade bei Schokoladenriegeln häufig zu finden. Im Vereinigten Königreich zeigte eine von der Agentur für Lebensmittelsicherheit (*Food Standards Agency, FSA*) unterstützte Untersuchung, dass 69% der Cerealien und 56% der Süßwaren mit dieser Bezeichnung ausgestattet waren, obwohl keine Nüsse als Inhaltstoffe bzw. Zutat deklariert worden waren [95]. Diese Kennzeichnungen können somit die Angst vor Nahrungsmittelallergien zusätzlich schüren. Für Erdnuss- oder Baumnussallergiker

dauert der Einkauf von Lebensmitteln bis zu 40% länger und kostet bis zu 11% mehr als bei einem vergleichbaren Nichtallergiker [96]. Bei Eltern von Kindern, die an einer Erdnussallergie leiden, konnte aufgezeigt werden, wie sehr sich die Allergie im täglichen Leben wie auch im Familien- und Sozialleben auswirkt. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen von Eltern mit Kindern, die an anderen chronischen Krankheiten leiden [70, 96]. Die Eltern von betroffenen Kindern zeigten einen höheren Stresslevel, vor allem in Bezug auf die potentielle Lebensgefahr und dem dauerhaften Verzicht in der täglichen Ernährung [96]. Allergiker selbst weisen höhere Angstlevel und eine erhöhte Wachsamkeit auf. Der Allergiker neigt dazu, in sich hineinzuhorchen und Symptome überzubewerten bzw. Symptome zu empfinden, obwohl kein Allergenkontakt besteht [97]. Ebenso kommt es zu einem Kontrollverlust über die Erkrankung vergleichbar mit Kindern, welche an einem Diabetes mellitus leiden [97]. Die größte Beeinflussung der Lebensqualität stellt jedoch die Angst vor einer versehentlichen Aufnahme dar [66]. Im Vereinigten Königreich wurde versucht, die Sicherheit an Schulen insbesondere für Erdnussallergiker zu verbessern. So wurde das Schulpersonal trainiert, wie man eine allergische Reaktion schneller erkennt und behandelt [66].

Eine weitere Studie untersuchte die Beeinflussung der Lebensqualität nicht nur bei Kindern, die an einer Erdnussallergie litten, sondern auch die Lebensqualität ihrer Eltern und den Einfluss auf die älteren Geschwister [48]. 46 Familien wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Als Messinstrument wurde ein Lebensqualität-Fragebogen eingesetzt und es wurden Fragebögen zu Angst und erlebtem Stress ausgewertet. Es zeigte sich, dass Mütter ihre eigene psychologische und körperliche Lebensqualität signifikant schlechter einstufen als es die Väter taten [48]. Ebenso waren die Werte für Angst und Stress bei den Müttern höher. Kinder, die an einer Erdnussallergie litten, hatten eine signifikant geringere körperliche Lebensqualität, insbesondere in Bezug auf den Schulalltag und die allgemeine Lebensqualität im Vergleich zu ihren Geschwistern [48]. Ebenso war in der Allergikergruppe eine größere Angst vor Separation zu finden. Der größte Unterschied zwischen diesen Parametern zeigte sich zwischen weiblichen Erdnussallergikerinnen und ihren Schwestern. In der Bewertung der Lebensqualität für das Kind gaben die Mütter im Vergleich zu den Vätern, Geschwistern, aber auch den Allergikern selbst die höchste Beeinträchtigung an, was vermuten lässt, dass Mütter zu einer Überbewertung neigen [48]. Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine unterschiedliche Wahrnehmung die Lebensqualität beeinflusst und so zwischen den Eltern zu einem zusätzlichen wichtigen

Stressfaktor in der Familie zu zählen ist. In einer Studie von Primeau et al. wurde gezeigt, dass Familien mit Kindern, die an einer Erdnussallergie leiden, häufiger Störungen im familiären und sozialen Zusammenleben auftreten im Vergleich zu Familien von Kindern mit einer chronischen rheumatischen Erkrankung. Die permanente Angst vor einer lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion und den damit verbundenen Einschränkungen kann dies erklären [96]. Die bereits erwähnte Studie zur oralen Immuntherapie bei Erdnussallergikern konnte neben dem Erzielen eines höheren Schwellenwertes von Erdnussprotein bei den betroffenen Kindern eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei den Erziehungsberechtigten nachweisen [94].

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden für die vorliegende Untersuchung erfolgte mittels Probanden-Suchanfrage auf der Internetseite des Allergiezentrum der Charité, Aushängen in den verschiedenen Standorten der Charité und anderen öffentlichen Orten. Ebenso wurden Patienten des Allergiezentrum bezüglich eines möglichen Interesses an der Teilnahme einer Nahrungsmittelstudie angesprochen.

2.2 Einschlusskriterien

Patienten und Kontrollprobanden mussten ein Mindestalter von 18 Jahren aufweisen und nach ausführlicher und GCP-konformer Aufklärung ihre mündliche und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme geben.

Mit der schriftlichen Einwilligung erteilten die Probanden neben einer Teilnahme an der Untersuchung mit placebokontrollierten Provokationen ihr Einverständnis zu einer Blutentnahme zur Serumbestimmung und der Durchführung eines Hautpricktestes. Anhand der angegebenen Symptome bzw. des Fehlens von Symptomen erfolgte die Einteilung in Allergiker, sensibilisierter Proband oder Kontrollproband.

2.3 Ausschlusskriterien

Die Probanden durften nicht parallel an einer Interventionsstudie teilnehmen. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Probanden mit schwerwiegenden oder nicht therapierten Erkrankungen. Hierzu zählten auch Erkrankungen, welche ein erhöhtes Risiko für eine systemische Reaktion im Rahmen einer Provokation aufweisen, wie z.B. eine bestehende Therapie mit Betablockern oder ACE-Inhibitoren. Eine Probandin mit einem vorbestehenden medikamentös eingestellten Bluthochdruck wurde einige Wochen vor der oralen Nussprovokation von einem Betablocker auf einen Calciumantagonisten

umgestellt. Antihistaminika mussten 5 Tage vor Durchführung des Hautpricktestes, der oralen Provokationstestung und der Blutuntersuchung abgesetzt werden, um ein falsch-negatives Ergebnis zu vermeiden. Im Testfeld für den Hautpricktest durfte sich keine Hautkrankheit, wie z.B. ein florides atopisches Ekzem, zeigen. Damit wurde die Beurteilbarkeit der Quaddel sichergestellt. Patienten, die sich einer laufenden spezifischen Immuntherapie und/ oder systemischen Immunsuppression unterzogen, wie beispielsweise eine Therapie mit systemischen Steroiden, wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso stellte ein instabiles oder schlecht eingestelltes Asthma bronchiale (FEV1 < 70%) ein Ausschlusskriterium dar. Schwangere und stillende Frauen wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Untersuchung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mündliche und schriftliche Einwilligung	Hautkrankheit im Testfeld für den SPT
Alter ≥ 18 Jahre	Erhöhtes Risiko einer systemischen Reaktion, z.B. durch eine Behandlung mit Betablocker/ ACE-Hemmer
Für Patient: Bestehender Verdacht auf eine Nussallergie	Antihistaminika-Einnahme 3-5 Tage vor dem SPT
Für Proband: gesunder Allgemeinzustand aufgrund einer medizinischen Anamnese	Systemische Immunsuppression
	Instabiles oder schlecht eingestelltes Asthma bronchiale
	Schwangerschaft und Stillzeit
	Parallele Teilnahme an einer Interventionsstudie
	Laufende spezifische Immuntherapie

2.4 Probandenkollektive

2.4.1 Erdnuss- und Baumnussallergiker

Das Patientenkollektiv der Erdnuss- und Baumnussallergiker umfasste 67 männliche und weibliche Personen mit einem Mindestalter von 18 Jahren, bei denen der Verdacht auf eine Nussallergie bestand. In den meisten Fällen war bereits vor Untersuchungsbeginn eine Sensibilisierung mittels positivem SPT und/ oder eine Erhöhung des spezifischen

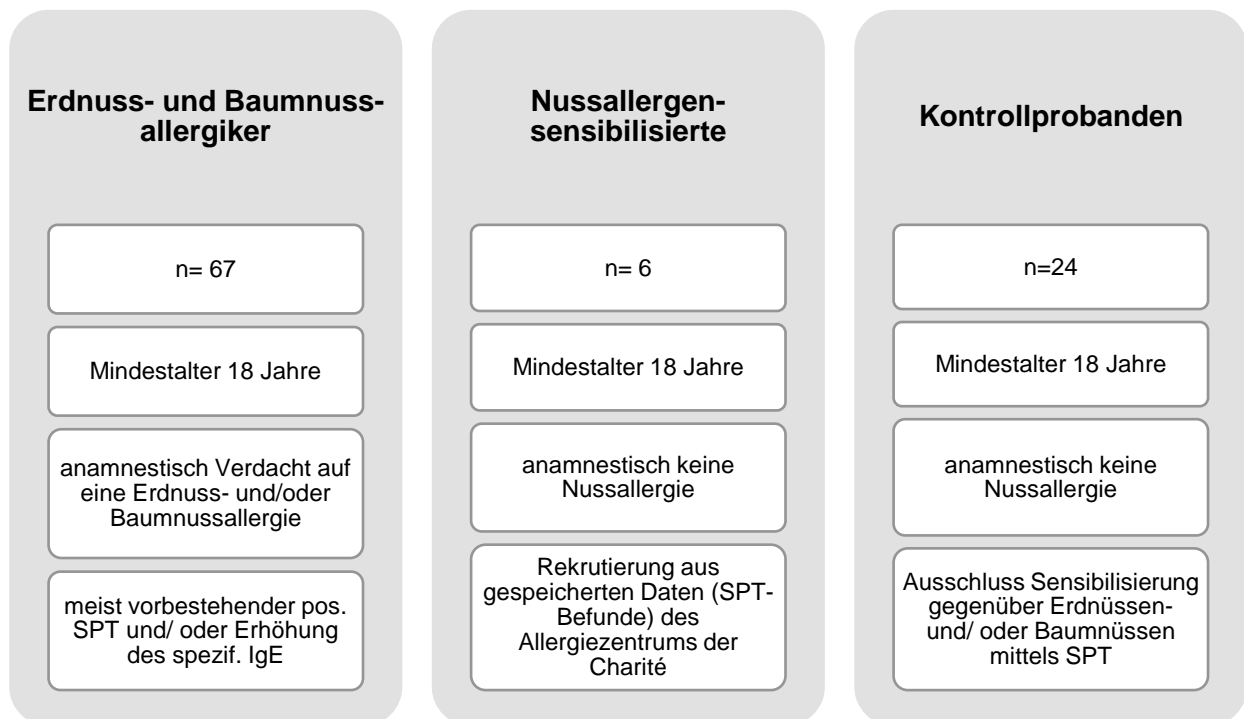
IgE nachgewiesen worden. Die Probanden kamen aus Berlin und Brandenburg und waren kaukasischer Abstammung. Die Mutter einer Patientin war asiatischer Abstammung.

2.4.2 Nussallergen-Sensibilisierte ohne klinische Symptome

Die Rekrutierung dieser Gruppe erfolgte aus den gespeicherten Daten, insbesondere Ergebnissen von Pricktest-Untersuchungen des Allergiecentrums der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Zuvor hatten diese Patienten bereits ihr Einverständnis zur Speicherung der Daten und Kontaktaufnahme zu Studienzwecken erteilt.

2.4.3 Kontrollprobanden

Die Gruppe der Kontrollprobanden umfasste 24 gesunde Personen aus Berlin mit einem Mindestalter von 18 Jahren, bei denen anamnestisch keine Nussallergie bestand. Zusätzlich wurde eine Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen- und Nüssen mittels des SPT ausgeschlossen.



Graphik 1: Probandenkollektive

2.5 Allergiediagnostik

2.5.1 Anamnese

Während der initialen Visite wurde eine ausführliche Anamnese mit Befragungen des allgemeinen Gesundheitsstatus durchgeführt und es erfolgte die Dokumentation der Krankengeschichte mit aktueller Medikation. Es wurde insbesondere nach Medikamenten, die zu einem erhöhtem Risiko, einer systemischen Reaktion zu führen, wie Betablocker und ACE-Hemmer, gezielt gefragt. Zudem wurde eine allergologische Anamnese erhoben. Die Probanden wurden zu klinischen Erscheinungsbildern wie der Atopie einschließlich des Vorhandenseins eines atopischen Ekzems, allergischen Astmas und einer allergischen Rhinokonjunktivitis befragt. Bezüglich der allergischen Rhinokonjunktivitis wurde zwischen einer Birkenpollenallergie und dem Vorhandensein von mehreren Allergien gegen Pollen unterschieden. Die Patienten und Probanden wurden zu früheren Desensibilisierungen befragt und bei Vorhandensein aktueller Befunde, wie Pricktest, IgE-Bestimmungen oder orale Provokationstestungen, wurden diese mit dem Patienten besprochen und die Befunde dokumentiert. Bezüglich der Nahrungsmittelallergie wurden die von den Probanden vermuteten potentiellen Lebensmittel als mögliche Auslöser aufgenommen. Bei Vorliegen einer anamnestischen Nussallergie mit wiederholten objektiven Reaktionen nach Nussverzehr wurden die genauen Symptome nach Allergenkontakt erfragt. Hierbei wurde zwischen den Haut-/Schleimhautmanifestationen, einer Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis, Beeinflussung der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems unterschieden. Je nach Anamnese wurde die allergische Reaktion von den Untersuchern in die Gruppen orales Allergiesyndrom bzw. die Anaphylaxiegrade I bis IV eingeteilt. Es folgte eine Dokumentation, wann die Erd- und/oder Baumnussallergie erstmals aufgetreten ist. Wurde die Nuss derzeit vermieden? Wenn ja wie lange bzw. falls nein, wann wurde sie zuletzt verzehrt. Ebenso wurde der Schwellenwert des Allergens erhoben: der Patient wurde befragt nach welcher Menge der Nuss die Reaktion auftrat. Hierbei wurde zwischen geringen Mengen (Spuren), einer ½ Nuss, einer ganzen Nuss, einer Handvoll, mehr als eine Handvoll und eine andere Menge bzw. unbekannt unterschieden. In der allergologischen Anamnese wurde auch erhoben, ob die Reaktion nach dem Verzehr einer frischen, nicht verarbeiteten oder nach dem Verzehr der verarbeiteten Nuss auftrat. Bei den verarbeiteten Formen wurde

zwischen geröstet, gekocht, gebacken, gebraten oder Fertigprodukt unterschieden. Ebenso wurden vermutete Auslöser der allergischen Reaktion hinterfragt, sowie das Vorhandensein von Risiko- und Augmentationsfaktoren wie körperliche Anstrengung, Alkoholeinfluss, Medikamenteneinnahme, bestehende Menses, Stress oder andere. Die Allergikergruppe wurde nach dem Vorhandensein eines Notfallsets befragt. War ein solches vorhanden, wurde eruiert, ob der Patient es auch regelmäßig bei sich trägt, seit wann das Notfallset vorhanden ist, aus welchen Medikamenten es besteht (Adrenalin-Autoinjektor, Antihistaminikum, Kortikosteroid, Beta-2-Sympathomimetikum, andere) und ob die Medikamente noch haltbar sind. Zudem wurde aufgenommen, wie oft diese bereits zum Einsatz kamen. Die Gruppe der Erdnuss- und Baumnussallergiker wurde nach der Anzahl der ärztlichen Notfallbehandlungen befragt und wie oft eine solche Behandlung nach Verschreibung des Notfallsets notwendig war.

2.5.2 Haut-Prick-Test (SPT)

Der Haut-Prick-Test (engl. *skin prick test* SPT) ist ein zuverlässiges und kostengünstiges in-vivo-Verfahren zum Nachweis von Allergen-spezifischen IgE-Sensibilisierungen [98]. Neben den nativen Testungen von Baum- und Erdnüssen erfolgten Testungen der häufigsten Allergene wie Birke, Gräser, Hausstaubmilbe und Katzenhaare (ALK-Abelló® Pricktestlösungen, Dänemark). Mit den Nahrungsmitteln erfolgte die Prick-to-Prick-Testung mit nativen Lebensmitteln. Bei der Erdnuss erfolgte die Prick-to-Prick-nativ-Testung und die Anwendung eines kommerziellen Allergenextraktes (ALK-Abelló® Pricktestlösung Erdnuss, Dänemark). Zur Verifizierung erfolgte ebenfalls die Testung einer Negativkontrolle mit NaCl und einer Positivkontrolle mit Histamin (ALK-Abelló® Kontrolllösungen, Dänemark). Der Prick-to-Prick-Test mit nativen Lebensmitteln hat eine höhere Sensitivität als mit verarbeiteten [5]. Jedoch können Unterschiede in der Sorte, dem Reifungsgrad und der Aufbewahrung zu einer verminderten Vergleichbarkeit der Testergebnisse führen. Aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von standardisierten Allergenextrakten bleibt hingegen meist keine Alternative [5]. Die getesteten Allergene und ihre Applikationsart sind in Tabelle 12 aufgelistet. Die Prick-Testung erfolgte an einem Unterarm, nachdem dieser desinfiziert und entsprechend den Allergenen markiert wurde. Die einzelnen Allergene wurden mit Zahlen kodiert. Zudem wurde entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien darauf geachtet, dass keine Hauterkrankung im

entsprechenden Testfeld des Unterarmes vorlag. Die Prickung erfolgte mit Metall-Lanzetten ALK Lancet® der Firma ALK-Abelló®, Dänemark. Die Ablesung des Unterarms erfolgte nach 15 Minuten. Als positives Ergebnis wurde ein Quaddeldurchmesser von $\geq 3\text{mm}$ gewertet bei Abwesenheit einer Quaddel bei NaCl 0.9% und Entwicklung einer Quaddel $\geq 3\text{mm}$ bei Histamin [98].

Tabelle 12: Getestete Allergene im SPT

Allergen	Testmaterial
NaCl	Kontrolllösung ALK-Abelló®, Dänemark
Histamin	Kontrolllösung ALK-Abelló®, Dänemark
Erdnuss	nativ
Erdnuss	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark
Haselnuss	nativ
Walnuss	nativ
Pecannuss	nativ
Cashew	nativ
Pistazien	nativ
Macadamianuss	nativ
Paranuss	nativ
Mandel	nativ
Birke	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark
Gras	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark
Beifuß	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark
Alternaria	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark
Katzenhaare	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark
Dermatophagoides pteronyssinus	Extrakt ALK-Abelló®, Dänemark

2.5.3 Doppelblinde placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation

Die doppelblinde, placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation ist das Standardverfahren zur Sicherung einer Nahrungsmittelallergie [99]. Sie kann die klinische Relevanz von anamnestischen Allergien und im SPT gefundenen Sensibilisierungen sichern [99]. Die oralen Provokationstestungen erfolgten von September 2014 bis zum März 2015, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Pollensaison zu vermeiden.

Die Patienten wurden bei aktueller Gesundheit und Symptombefreiheit zu den Terminen in das Allergiezentrum eingeladen. Den Patienten, welche anamnestisch unter einer Anaphylaxie Grad I litten, wurde empfohlen, den Verzehr dieser Nuss vor der Provokation zu vermeiden. Die Testung erfolgte, wenn möglich morgens bzw. am Vormittag und die Patienten sollten nüchtern erscheinen. Bei späteren Terminen wurde vereinbart, nur kleine, gut verträgliche Mengen Nahrung aufzunehmen. Vor Beginn der oralen Testung wurde erneut eine kurze Anamnese erhoben und die Ein- und Ausschlusskriterien erneut überprüft. Nach einer körperlichen Untersuchung, insbesondere auch einer Inspektion der Mundhöhle, wurden die Vitalparameter dokumentiert. Bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale bzw. bei anamnestischen respiratorischen Allergiesymptomen wurde der PEF gemessen. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurde der SCORAD erhoben. Alle Patienten erhielten eine Venenverweilkanüle im Bereich der Cubitalvene, über die während der Testung isotone Kochsalzlösung in langsamer Flussgeschwindigkeit gegeben wurde. Ebenso wurde eine Blutentnahme für die Gewinnung von Serum entnommen. Zur standardisierten Dokumentation wurde ein Provokationsprotokoll verwendet. Mit dem Provokationsprotokoll wurden die Vitalparameter und die klinischen Symptome vor jeder Gabe dokumentiert. Es wurde zwischen subjektiven und objektiven Unterschieden, die nach Organsystem eingeteilt waren. Eine Übersicht zu den erfassten Organsystemen respektive Symptomen ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Symptome während der Provokation

Organsystem	subjektiv			
Haut	Pruritus			
GIT	Blähungen	Krämpfe	Dysphagie	Übelkeit
Respirationstrakt	Husten	Heiserkeit	Kloßgefühl	Engegefühl in der Brust
Herz-Kreislauf	Schwindel	HRST	Brustschmerzen	
sonstige	Parästhesien	Angst	Hitzegefühl	

Organsystem	objektiv				
Haut	Urtikaria	Angioödem	Erythem/ Flush	Konjunktivitis	Blasen mukosal
GIT	Erbrechen	Inkontinenz			
Respirationstrakt	Dyspnoe	Giemen	Stridor	Atemstillstand	Rhinitis
Herz-Kreislauf	Tachykardie	RR-Abfall	Vigilanz↓	Bewusstlosigkeit	Kreislaufstillstand
sonstige	Sprach-/ Sehstörungen	Zyanose/ Blässe			

Jede orale Provokationstestung bestand aus 7 Titrationsstufen. Die Verabreichung erfolgte alle 30 Minuten. In regelmäßigen Abständen erfolgte die Dokumentation der Vitalparameter. Bei Angabe von subjektiven Symptomen wurden alle Parameter erneut erhoben, die Symptome detailliert dokumentiert und die Uhrzeit festgehalten. Ein Abbruch der Testung erfolgte entweder auf Wunsch des Patienten oder nach Ermessen des Arztes mit dem Auftreten von objektiven Symptomen. Jeweils bei Erstangabe von Symptomen bzw. Auftreten einer allergischen Reaktion erfolgte eine erneute Blutentnahme zur Gewinnung von Serum.

Zusätzlich zum Notfallkoffer standen zur medizinischen Versorgung Epinephrin-Autoinjektoren i.m. (Fastjekt®-Autoinjektoren, MEDA Pharma GmbH & Co.KG), Antihistaminika i.v. (Fenistil® 1mg/ml Injektionslösung, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG) und p.o. (Aerius® 5mg Filmtabletten, MSD Sharp & Dohme GmbH), Kortikosteroide i.v. (Solu-Decortin® H 250mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung, Merck KGaA) und p.o. (Decortin® H 50mg Tabletten, Merck KGaA), isotone Kochsalzlösung (Natriumchlorid-Trägerlösung, Baxter Deutschland GmbH) und inhalative schnell-wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SalbuHEXAL® N Dosieraerosol 100µg/Dosis Druckgasinhalation, Suspension, Aeropharm GmbH, HEXAL AG) bereit.

Nach Auftreten einer allergischen Reaktion wurden die Patienten noch mindestens eine Stunde nach Beschwerdefreiheit im Allergiezentrum ärztlich nachbeobachtet. Während der Provokationstage wurden Patienten, welche bereits ein Notfallset besaßen, erneut im Umgang und in der Aufbewahrung der Medikamente geschult. Zur praktischen Übung standen Adrenalin-Autoinjektor-Übungsmodelle bereit. Ebenso wurden die Medikamente auf ihre Haltbarkeit überprüft.

Mono-Nussallergie-Patienten wurden zu 2 Terminen in das Allergiezentrum eingeladen. Doppelt-verblindet wurde an einem Tag der titrierte Nussbrei und am anderen Tag der Placebobrei verabreicht. Bei Poly-Nussallergikern wurde jede Nuss an einem anderen Termin getestet. Zusätzlich erschienen die Patienten zu einem Placebotag. Ein Patient, bei dem z.B. die Erdnuss und die Walnuss getestet werden sollten, erschien somit zu drei Terminen. Durchschnittlich lagen zwischen den Provokationstestungen mindestens drei Tage. Bei einer allergischen Reaktion, welche den Einsatz systemischer Medikamente erforderte, wurde der nächste Termin um mindestens eine Woche verschoben. Bei Auftreten von Spätsymptomen nach Verlassen des Allergiecentrums wurden die Patienten gebeten, sich umgehend mit dem Studienzentrum in Verbindung zu setzen, um

die Symptome zu dokumentieren. Aufgrund der Gefahr von Spätsymptomen bzw. von Rebound-Effekten wurde allen Patienten bei negativer Testung oder nach stabiler Symptomfreiheit nach Reaktion eine Notfallmedikation mitgegeben. Diese bestand aus Prednisolon 100mg (Decortin® H 50mg Tabletten, Merck KGaA) und einem Antihistaminikum in Tablettenform (Levocetirizin STADA® 5mg Filmtabletten, STADA Arzneimittel AG). Bei schweren Reaktionen wurde ein Adrenalin-Autoinjektor, bei asthmatischer Vorerkrankung bzw. anamnestischen respiratorischen anaphylaktischen Reaktionen wurde ein Salbutamol-Inhaler ausgehändigt.

Die Entblindung des durchführenden Arztes erfolgte in der Regel 7-10 Tage nach der letzten Testung. Den Patienten wurden die Ergebnisse telefonisch bzw. schriftlich mitgeteilt. Bei negativem Testergebnis wurde den Patienten ausführlich die Rolle von Augmentationsfaktoren erklärt.

2.5.3.1 Allergen- und Placeboexposition

Je nach vermuteter Allergie-auslösender Nuss wurde von der Diätassistentin des Allergiecentrums eine Provokationsmahlzeit vorbereitet. Das Rezept wurde entsprechend der „Leitlinie zur Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie“ durchgeführt [99]. Da es sich um eine doppelverblindete Testung handelte, wussten weder der Patient noch der durchführende Arzt, ob es sich um den Nussbrei oder den Placebobrei handelte. Das Auflösungsprotokoll wurde von der Diätassistentin in einen Umschlag an einem separaten für die Ärzte zugänglichen Ort hinterlegt. Die Verabreichung erfolgte titriert in 7 Stufen, so dass 7 Provokationsmahlzeiten für einen Testtag bereitstanden. Die Breie wurden unmittelbar vor Beginn der Testung zubereitet und vor bzw. während der laufenden Testung im Kühlschrank bei 5°C aufbewahrt. In der vorliegenden Untersuchung wurde mit Haselnuss, Erdnuss, Walnuss und Mandel getestet. Die Nussmehle waren unbehandelt, d.h. es war keine Prozessierung z.B. Röstung erfolgt. An einem der beiden Tage erfolgte die Testung mit dem Placebobrei. Dieser bestand aus einer Mischung eines allergenarmen Babybreis ohne Milch, Soja, Ei oder Gluten (*Sinlac*®), Reisflocken, Zucker, Kakaopulver und Wasser. Um den Geschmack und den Geruch der Nuss im Brei zu überdecken, wurde Pfefferminzsirup hinzugegeben. Dieses Rezept entspricht ansonsten dem Placebobrei. Je nach Testung wurde entsprechend die jeweilige Nuss

hinzugegeben. In allen Nussbreien, außer dem Haselnussbrei war die gleiche „Nuss-Protein-Menge“ enthalten, was aber unterschiedliche Mengen der einzelnen Nüsse ergab. Für die Nüsse ergaben sich folgende Provokationsmahlzeitzusammenstellungen:

Tabelle 14: Proteinanteile in den hergestellten Haselnussmahlzeiten

Stufe	HN-Mehl (in g)	HN-Protein (in g)
1	0.012	0.003
2	0.038	0.01
3	0.12	0.03
4	0.38	0.1
5	1.2	0.3
6	2.3	0.6
7	6.9	1.8
	10.9	2.843

Der Brei wurde in 7 Titrierstufen verabreicht, wobei sowohl die Menge an Haselnuss, wie auch die Gesamtmenge gesteigert wurde. So erhielt der Patient z.B. bei Stufe 4 einen Brei, welcher 0.38g Haselnuss enthielt. Das entsprach einer Haselnuss-Proteinmenge von 0.1g. Wurden alle Stufen gut vertragen, hatte der Patient insgesamt 10.9g Haselnuss, d.h. 2.843g Haselnussprotein verzehrt. Zum Vergleich, eine Haselnuss wiegt circa 1.5g, d.h. der Patient hatte eine Menge, die circa 7 Haselnüssen entspricht gut vertragen.

Tabelle 15: Proteinanteile in den hergestellten Erdnussmahlzeiten

Stufe	EN-Mehl (in g)	EN-Protein (in g)
1	0.0063	0.003
2	0.021	0.01
3	0.063	0.03
4	0.21	0.1
5	0.63	0.3
6	2.1	1
7	6.3	3
	9.3	4.443

Wurden alle Stufen gut vertragen, hatte der Patient insgesamt 9.3g Erdnuss, d.h. 4.443g Erdnussprotein verzehrt. Diese Menge entspricht circa 13 Erdnüssen.

Tabelle 16: Proteinanteile in den hergestellten Walnussmahlzeiten

Stufe	Walnuss (in g)	Walnussprotein (in g)
1	0.021	0.003
2	0.07	0.01
3	0.21	0.03
4	0.7	0.1
5	2.1	0.3
6	7.4	1
7	21.4	3
	31.7g	4.443

Bei Verträglichkeit aller Stufen hatte der Patient insgesamt 31.7g Walnuss, d.h. 4.443g Walnussprotein verzehrt. Bei dem Gewicht einer Walnuss von circa 2.5g entspricht diese Menge circa 12 Walnüssen.

Tabelle 17: Proteinanteile in den hergestellten Mandelmahlzeiten

Stufe	Mandel (in g)	Mandelprotein (in g)
1	0.017	0.003
2	0.06	0.01
3	0.17	0.03
4	0.6	0.1
5	1.7	0.3
6	6	1
7	17	3
	24.7	4.443

Wurden alle Stufen gut vertragen, hatte der Patient insgesamt 24.7g Mandel, d.h. 4.443g Mandelprotein verzehrt. Der Patient hatte eine Menge, die circa 19 Mandeln entspricht gut vertragen.

2.5.4 Gesamt-IgE und spezifisches IgE

Für die Bestimmung des Gesamt-IgE und der spezifischen IgE wurden den Probanden jeweils 8.5 ml Vollblut während der Screeningvisite abgenommen. Die Blutabnahme erfolgte mittels BD Vacutainer® der Firma BD Plymouth, Großbritannien. Die Röhrchen wurden circa 15 min nach Blutentnahme bei 3000 Umdrehungen/Minute bei einer

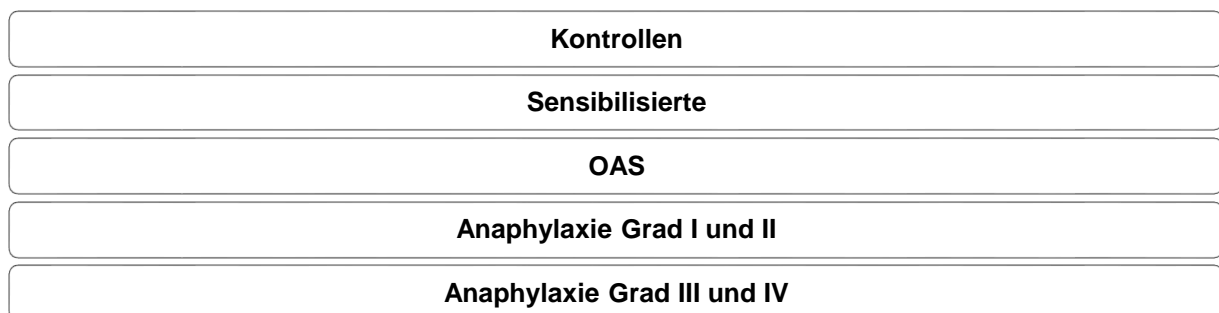
Temperatur von 27°C für 10 Minuten zentrifugiert (Modell Thermo Scientific Heraeus Labofuge 400r®). Das Serum wurde anschließend in Eppendorf-Gefäße pipettiert und bei -20°C bis zur Messung gelagert. Die Messung der IgE-Werte erfolgte durch Thermo Fisher Scientific® Laborservice, Freiburg.

2.6 Gruppeneinteilung der Probanden nach klinischer Relevanz

Vor bzw. während der Screeninguntersuchung erfolgte wie bereits erwähnt die Einteilung der Studienteilnehmer in Allergiker, Sensibilisierte und Kontrollprobanden. Nach Auswertung der Befunde von SPT, IgE-Bestimmung, Nahrungsmittelprovokation in Zusammenschau mit der ausführlichen Anamnese wurden die Allergiker wiederum in 3 Untergruppen je nach allergischer Reaktion unterteilt:

- Orales Allergiesyndrom
- Milde systemische Reaktion - Anaphylaxie Grad I und II
- Schwere systemische Reaktion - Anaphylaxie Grad III und IV

Insgesamt wurden in dieser Studie somit 5 Gruppen miteinander verglichen: drei Allergiker-Gruppen, die Sensibilisierten und die Kontrollgruppe.



Graphik 2: Gruppeneinteilung der Probanden nach klinischer Relevanz

2.7 Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zur Messung der Lebensqualität wurden allen Studienteilnehmern Fragebögen ausgeteilt. Bei chronischen Erkrankungen stellt die Lebensqualität einen entscheidenden

Outcome-Parameter dar. Da bei einer Nahrungsmittelallergie keine kurative Therapie möglich ist, ist das Ziel einer Betreuung die Patientenaufklärung und -information zur Verbesserung der Lebensqualität. In dieser Untersuchung kamen zwei Fragebögen zum Einsatz. Der SF-12, der als Messinstrument der allgemeinen Lebensqualität eingesetzt wird und der FAQLQ-AF sowie der FAIM, welche spezifische Beeinträchtigungen durch die Nahrungsmittelallergie abbilden.

2.7.1 Short Form-12

Der SF-12 (short form-12) ist die abgeleitete Kurzform eines Fragebogens zur „Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität“ [100]. Der originale Fragebogen „*Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey*“ mit 36 Fragen wurde im Rahmen der Medical Outcome Study (MOS), einer Studie mit Patienten mit chronischen Erkrankungen, von der RAND Corporation im Jahre 1989 entwickelt [101]. Der SF-12 wurde seit seiner ersten Entwicklung im Jahr 1994 am *Health Institute* vielfach evaluiert und dokumentiert. So wurde der Fragebogen von der *National Commission on Quality Assurance* (NCQA) für die *Annual Member Health Care Survey* verwendet [101]. Der SF-12 dient sowohl bei Patienten wie auch bei gesunden Menschen zur Einschätzung der „subjektiven Wahrnehmung von körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Aspekten von Befinden und Verhalten,...“. Der Fragebogen wird sowohl im klinischen Bereich, wie auch in der epidemiologischen Forschung verwendet. Der Test ist für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene geeignet. Im Vergleich zur Vollversion beschränkt sich der SF-12 auf die Auswertung des allgemeinen körperlichen und psychischen Befindens anhand von 12 Fragen. Im Vergleich zur Originalversion mit 36 Fragen zeigte sich, dass die körperliche und psychische Summenskala des SF-12 80-85% der Varianz des SF-36 widerspiegelt. Die Reduktion der Fragenanzahl war somit ohne größeren Informationsverlust möglich. Die Beantwortung des SF-12 kann innerhalb von 2 Minuten erfolgen. Die lange Fassung des SF-36 ist unterteilt in 8 Dimensionsskalen. Für den in dieser Studie verwendeten SF-12 wurden folgende Parameter erfasst:

- Körperliche Funktionsfähigkeit: 2 Fragen
- Körperliche Rollenfunktion, wie Schwierigkeiten bei der Arbeit : 2 Fragen

- Schmerz: 1 Frage
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: 1 Frage
- Vitalität: 1 Frage
- Soziale Funktionsfähigkeit: 1 Frage
- Emotionale Rollenfunktion: 2 Fragen
- Psychisches Wohlbefinden: 1 Frage

Die 12 Items haben zwei bis sechs Antwortmöglichkeiten. Diese spiegeln den jeweiligen Grad der Beeinträchtigung wider. Bei 4 Items sind jeweils nur dichotome Antwortmöglichkeiten- ja und nein- möglich, so dass hier die Beeinflussung des Items auf die Lebensqualität gemessen wird [101]. Einschränkungen des Fragebogens bestehen hinsichtlich der fehlenden Berücksichtigung des Schlafes. Ebenso besteht eine Einschränkung der Interpretation bei Patienten über 65 Jahren. Zur Auswertung werden die verschiedenen Skalenwerte addiert und Algorithmen mit den vorhandenen Daten der Normalverteilung angewendet. Es können Werte zwischen 0 und 100 Punkten erzielt werden. Niedrige Werte spiegeln dabei eine reduzierte Lebensqualität wider.

Tabelle 18: Interpretation der SF-12 Summenskalen, modifiziert nach Ware et al. 1996 [101]

Skala	Niedrige Werte	Hohe Werte
Körperliche Summenskala	Substantielle Limitationen in Selbstversorgung, körperlicher und sozialer Funktion, Rollenfunktion, schwere körperliche Schmerzen, häufige Müdigkeit. Bewertung der Gesundheit als „schlecht“	Keine körperlichen Einschränkungen oder Behinderungen, keine Beeinträchtigung des Wohlbefindens, viel Energie. Bewertung der Gesundheit als „exzellent“
Psychische Summenskala	Häufiger psychischer Stress, substantielle soziale Einschränkung und Unfähigkeit, die Rollenfunktion zu erfüllen aufgrund emotionaler Probleme, Bewertung der Gesundheit als „schlecht“	Häufig positive Stimmungslage, kein psychischer Stress, keine Einschränkung des normalen Soziallebens und der Rollenfunktion aufgrund emotionaler Probleme. Bewertung der Gesundheit als „exzellent“

Sowohl die psychische als auch die körperliche Summenskala kombinieren die 12 Fragen, so dass sie mit der Normalverteilung verglichen werden kann, wobei der Mittelwert 50.0 Punkte und die Standardabweichung 10.0 Punkte beträgt. Zu erwähnen ist noch, dass sich die Beurteilung des körperlichen und des seelischen Befindens mit dem Alter ändern. Im Alter tendieren die Patienten zu einem schlechteren körperlichen,

jedoch besseren psychischen Befinden. Aufgrund dessen ist eine altersadaptierte Vergleichsgruppe wichtig. In dieser Untersuchung wurden die Selbstbeurteilungsbögen SF-12 der 2. ergänzten und überarbeiteten Auflage von 2011 aus dem Hogrefe-Verlag mit einem Zeitfenster von 4 Wochen verwendet.

Für den SF-12 existieren Daten für eine deutsche Normstichprobe aus dem Jahr 1998 [102]. Die Daten stammen aus einer Untersuchung aus dem Jahr 1994. Für Allergiker wird hierbei ein Wert von 49.12 für die körperliche Summenskala errechnet. Für die psychische Summenskala wurde ein Wert von 51.04 ermittelt. Bei den verwendeten Daten sei zu erwähnen, dass die Allergiker Patienten mit einer allergischen Rhinitis auf Pollen waren und nicht Nahrungsmittelallergikern. Eine allergische Rhinitis stellt im Gegensatz zu einer Nahrungsmittel- oder Nussallergie keine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung dar. Somit sind die Werte bezüglich ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

2.7.2 Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form

Der *Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form* (FAQLQ-AF) wurde im Rahmen des europäischen multizentrischen Forschungsprojekt *EuroPrevall* entwickelt und stellt einen reliablen und validen Fragebogen zur Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern dar. Die Ursprungsform wurde in niederländischer Sprache verfasst. Inzwischen wurde der Fragebogen in viele Sprachen übersetzt. Der Test zeigte eine hohe Test-Retest-Reliabilität und eine gute interne Konsistenz. Ebenso gelang eine gute Konstruktvalidität und Diskriminierung zwischen den verschiedenen Gruppen. Im Gegensatz zum generischen SF-12 stellt der FAQLQ einen krankheitsspezifischen Test zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität dar und befasst sich mit aktuellen- zum Zeitpunkt der Befragung- bestehenden Einschätzungen. Der FAQLQ umfasst 29 Items, die die Beeinflussung der Nahrungsmittelallergie auf die Lebensqualität abdecken. Zur Beantwortung jedes Items stehen sieben ordinale Antwortmöglichkeiten zur Verfügung [103]:

Tabelle 19: FAQLQ-Antwortmöglichkeiten

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

Zur Auswertung werden die vergebenen Punkte addiert. Die Gesamtpunktzahl wird durch die Errechnung des Mittelwertes erzielt und wird wiederum in Werte zwischen 1 für „keine Beeinträchtigung“ der Lebensqualität und 7 für „maximale Beeinträchtigung“ eingeteilt. Höhere Werte stehen somit für eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität als niedrigere. Die Fragen sind in vier Einzelbereiche unterteilt (siehe Tabelle 20). Durch Berechnung der Mittelwerte der jeweiligen Bereiche kann die Lebensqualität weiter differenziert werden. Die Werte für die Einzelbereiche werden analog zur Gesamtpunktzahl durch die Berechnung der Mittelwerte der entsprechenden Fragen berechnet. Sie reichen von 1 für die minimale Schwere bis 7 Punkten für einen maximalen Schweregrad. Die vier Einzelbereiche sind „Vermeidung von Allergenen und Ernährungseinschränkungen“ mit 11 Fragen, „Emotionale Auswirkungen“ mit 7 Fragen, „Risiko einer unbeabsichtigten Exposition“ mit 8 Fragen und „Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand“ mit 3 Fragen [51, 103].

Tabelle 20: FAQLQ-Einzelbereiche

Vermeidung von Allergenen und Ernährungseinschränkungen	Emotionale Auswirkungen	Risiko einer unbeabsichtigten Exposition	Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand
AADR (= <i>Allergen avoidance & Dietary restriction</i>)	EI (= <i>Emotional impact</i>)	RAE (= <i>Risk of accidental exposure</i>)	FAH (= <i>Food allergy related health</i>)
11 Items	7 Items	8 Items	3 Items

2.7.3 Food Allergy Independent Measure

Der „Food Allergy Independent Measure“ ist ein Messinstrument zur Patientenselbsteinschätzung der Schwere der Nahrungsmittelallergie. Der maximale Score besteht aus der Summe aller individuellen Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Fragen. Die Werte liegen zwischen 1 und 7, wobei ein höherer Wert für eine stärkere Beeinflussung der Lebensqualität anhand der Selbstwahrnehmung zählt [51]. Zur der Messung der Konstruktvalidität, d.h. ob die gestellten Fragen, die zur Berechnung dienen, auch das messen, was sie sollen, wurde der zuvor beschriebene FAQLQ-AF entwickelt. Jedoch dient dieser Test nur zur Messung der Lebensqualität, die

von der Nahrungsmittelallergie betroffen ist und berücksichtigt nicht die allgemeinen Aspekte der Lebensqualität. Der FAIM stellt nun ein weiteres unabhängiges Messinstrument in Bezug auf Nahrungsmittelallergie und Lebensqualität dar. Der FAIM wurde ebenfalls in den Niederlanden entwickelt. Bei der Erstellung wurden Fragen bezüglich der Erwartung des Outcome, welche zuvor von Oude Elberink et al. beschrieben wurden, als Vorbild genommen. Diese Fragen beschäftigen sich mit den Erwartungen der Patienten über die Möglichkeit einer versehentlichen Allergenexposition und der Vorstellung, welche Folgen dies für sie haben könnte. Diese Einschätzung stellt die Unterschiede in der Lebensqualität bei Anaphylaxie dar. Zur Beantwortung dieser Fragen dient eine 7-Punkte-Skala.

Tabelle 21: Beantwortungsskala des FAIM

0	1	2	3	4	5	6
null (0%)	sehr gering	gering	mittelgradig	hoch	sehr hoch	sehr sicher

Der FAIM besteht aus 6 Fragen. In einer Studie zur Überprüfung der Validität und der Reliabilität konnte für beide Parameter ein gutes Ergebnis erzielt werden [104].

3. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Datenauswertung erfolgte anhand der Software *IBM® SPSS Statistics, Version 23* [105] und beratender Unterstützung der *medistat GmbH®*, Kiel.

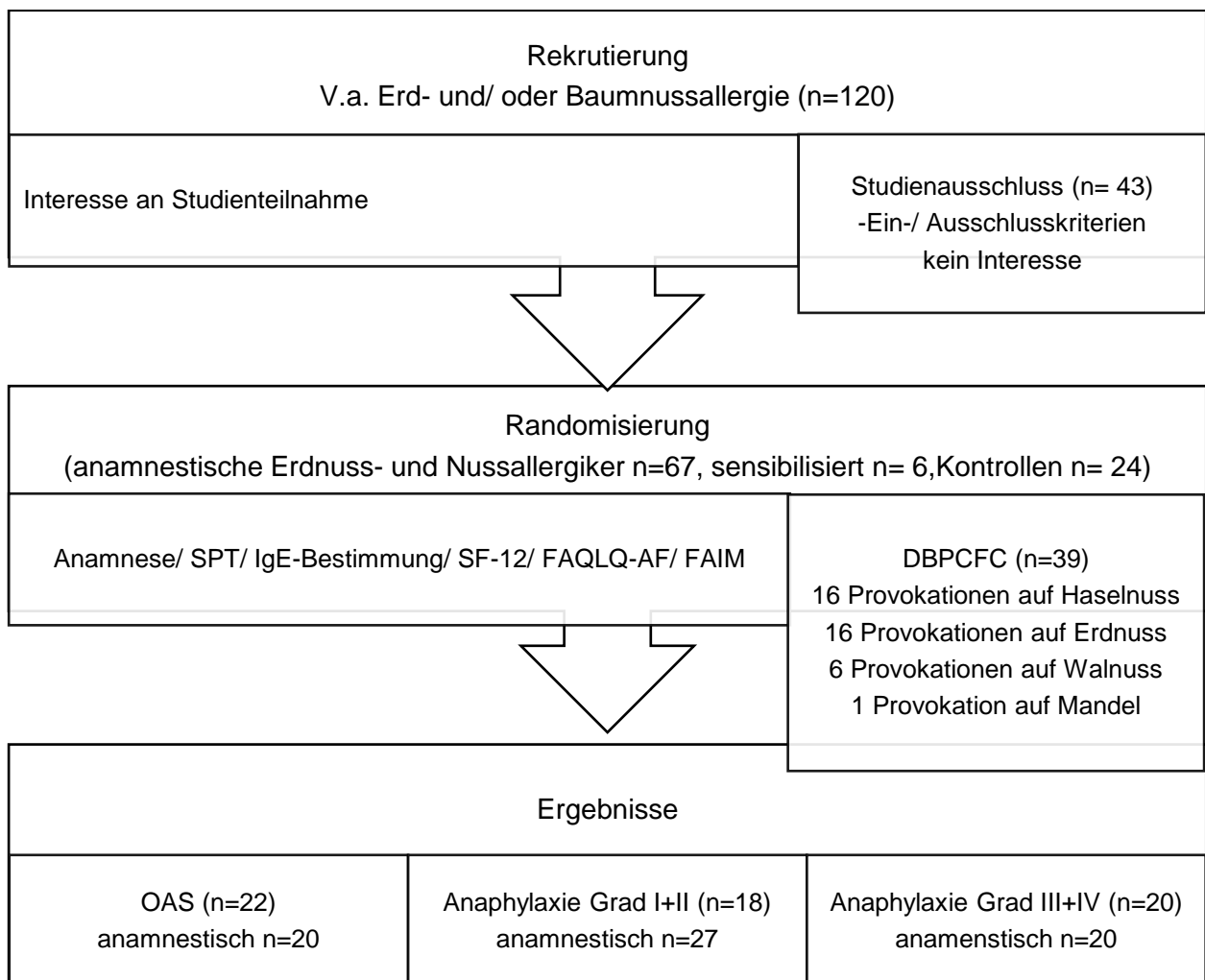
Quantitative Größen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend dargestellt und mittels Shapiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei signifikanten Abweichungen von einer Normalverteilung erfolgte der Vergleich der Allergieguppen als unabhängige Stichprobe mit dem Kruskal-Wallis-Test, bei signifikantem Globaleffekt folgten Paarvergleiche mit dem Mann-Whitney-U-Test. Im parametrischen Fall wurde für den Gruppenvergleich zunächst eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet, mit sich anschließenden Post-Hoc-Vergleichen mittels Tukey-Test im Falle eines signifikanten Globaleffekts.

Die Gesamtstichprobe wurde zudem mit dem McNemar-Bowker-Test überprüft, ob sich die Verteilung zwischen anamnestischen Reaktion und diagnostischer Reaktion ändert.

Zu ordinal und nominal skalierten Größen wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Je zwei Größen dieser Skalierung wurden in Kontingenztafeln gegenübergestellt, so dass mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft werden konnte, ob eine Abhängigkeit bestand. Bei zu kleinen erwarteten Häufigkeiten wurde alternativ der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Es wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, so dass die Ergebnisse explorativ und beschreibend sind.

4. ERGEBNISSE

Es konnten insgesamt 97 Probanden, davon 67 Patienten, 6 sensibilisierte Probanden und 24 Kontrollen rekrutiert werden. Nach Anamnese und SPT-Ergebnis umfasste die Gruppe der Erd-/ und Baumnussallergiker 67 Probanden. Bei diesen erfolgte die Durchführung von 39 DBPCFC, wobei bei Poly-Nussallergiker mit verschiedenen Nüssen oral provoziert wurde. 43 Patienten lehnten eine DBPCFC aus Angst vor der Reaktion oder aufgrund des hohen Zeitaufwandes ab. Patienten mit milden Symptomen im Sinne eines oralen Allergiesyndrom waren laut Studienprotokoll nicht für eine Provokation vorgesehen (n=20). 4 Patienten konnten in der Testphase weder telefonisch noch per Email erreicht werden. Der Studienverlauf und die Studienkohorten sind in Graphik 3 zusammenfassend dargestellt:

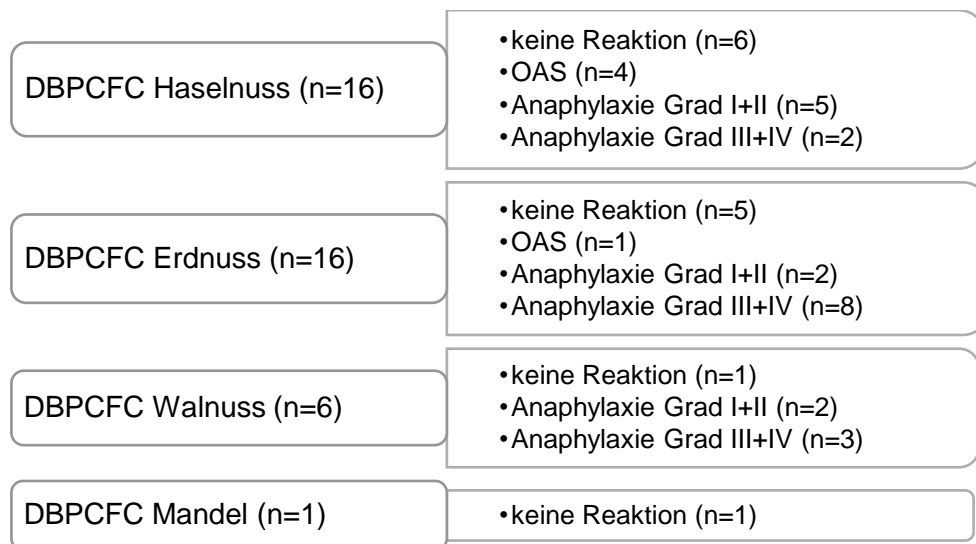


Graphik 3: Studienablauf und Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Untersuchungsgruppe

4.1.1 Differenzierung der Allergiker nach Anamnese, SPT und DBPCFC

Nach Anamnese, Vorbefunden, SPT- und DBPCFC-Befunden erfolgte die Einteilung der Allergiker in die Gruppen „OAS“, „Anaphylaxie Grad I+II“ und „Anaphylaxie Grad III+IV“. Mit Ausnahme einer Patientin bestätigte sich im Pricktest bei allen Patienten eine Sensibilisierung mit der anamnestisch Allergie-auslösenden Nuss. Diese eine Patientin gab an, eine Haselnussallergie mit systemischer Reaktion zu haben. Im Pricktest zeigte sich weder eine Sensibilisierung auf die Haselnuss, noch auf andere getestete Allergene. Eine Medikamenteneinnahme von Antihistaminika oder Glukokortikoiden wurde verneint. Die Patientin wurde zur oralen Provokationstestung eingeladen. Die Testung verlief negativ. Der Haselnussbrei wurde gut vertragen. Patienten, welche im SPT eine Nussensibilisierung zeigten und anamnestisch systemisch auf die Nuss reagierten, wurden zur Provokation eingeladen. Bei Patienten mit einem oralen Allergiesyndrom wurde von einer Provokationstestung abgesehen. Insgesamt wurden 39 orale Nussprovokationen durchgeführt. Darunter waren 16 Haselnuss-, 16 Erdnuss-, 6 Walnuss-Provokationen und eine Provokation auf Mandel. 7 Patienten wurden auf mehr als eine Nuss provoziert (meist Haselnuss und Erdnuss). In der Haselnussgruppe bestätigte sich bei 7 Provokationen eine Anaphylaxie (davon 5 Anaphylaxie Grad I+II und 2 Anaphylaxie Grad III+IV). Bei 4 Provokationen zeigte sich ausschließlich ein orales Allergiesyndrom ohne systemische Reaktion. Bei 6 oralen Haselnussprovokationen traten keine Reaktionen auf. Von 16 Erdnussprovokationen zeigten 10 Patienten eine systemische Reaktion mit einer Anaphylaxie Grad I+II bei 2 Patienten und einer Anaphylaxie Grad III+IV bei 8 Patienten. Ein Patient zeigte bei der Provokation ein orales Allergiesyndrom und 5 Patienten wurden aufgrund fehlender allergischer Reaktion in die Gruppe der Sensibilisierten eingeteilt. In der Gruppe der Walnussallergiker zeigten sich 2 systemische Reaktionen mit Anaphylaxie Grad I+II und in 3 Fällen eine Anaphylaxie Grad III+ IV. Eine Walnussprovokation führte zu keinerlei klinischer Reaktion. Die Provokation mit Mandel führte nicht zu einer allergischen Reaktion. Die in den Provokationstestungen erhobenen Befunde sind in Graphik 4 zusammenfassend dargestellt.



Graphik 4: Übersicht zu den DBPCFC-Ergebnissen

Bei allen Patienten mit systemischer Reaktion wurde eine milde erste Reaktion bereits bei Titrierstufe 1 oder 2 angegeben. Unter den Erdnusstestungen wurde die Provokation meist bei einer Proteinmenge von 0.143g (Titrierstufe 4) abgebrochen, bei der Walnuss bei einer Proteinmenge von 0.444g Walnuss (Titrierstufe 5). Die Haselnussbreie wurden von den meisten Patienten bis zur letzten Titrierstufe verzehrt.

Nicht alle Probanden willigten in eine orale Provokationstestung ein. Als Gründe wurden der große Zeitaufwand und eine vorangegangene schwere anaphylaktische Reaktion angegeben. Die Einteilung dieser Patienten erfolgte anhand der Anamnese. In einigen Fällen lagen Dokumente, wie Arztbriefe über die anaphylaktische Reaktion vor.

Für den Vergleich der unterschiedlichen Gruppen wurden die Allergiker nach der schwersten allergischen Reaktion (anamnestisch) auf eine Nuss eingeteilt. Bei Polyallergikern bedeutete dies, dass ein Patient, welcher mit einem OAS auf die Haselnuss und einer Anaphylaxie Grad III auf die Erdnuss reagierte in die Gruppe der Anaphylaxie Grad III+IV eingeordnet wurde. Unter dieser Berücksichtigung wurden 21 OAS, 19 Anaphylaxie Grad I+II und 20 Anaphylaxie Grad III+IV-Patienten nach Befunden eingeteilt. Die Anzahl der Sensibilisierten betrug 12 und die der Kontrollprobanden 25.

Tabelle 22: Probandeneinteilung nach klinischer Reaktion durch Testung und/ oder Anamnese

	Kontrolle	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I + II	Anaphylaxie Grad III + IV	Gesamt
Anzahl n (%)	25 (25.8)	12 (12.4)	21 (21.6)	19 (19.6)	20 (20.6)	97 (100.0)

Es konnte durch die orale Provokationstestung gezeigt werden, dass einige Probanden anamnestisch schwerere Symptome angaben, als diese in der Provokation auszulösen waren. Hingegen reagierten 2 Patienten in der oralen Nussprovokation stärker als sie anamnestisch angaben.

Tabelle 23: Vergleich Anamnese und DBPCFC-Ergebnis

Anamnestisch	DBPCFC-Ergebnis
Anaphylaxie Grad I +II	Kontrolle (n=1) Sensibilisiert (n=6) OAS (n=3) Anaphylaxie Grad III+IV(n=0)
OAS	Anaphylaxie Grad I + II (n=2)

Für die Berechnung der Fragebögen und die Bewertung der Lebensqualität wurde die anamnestisch angegebene Reaktionsschweregrade verwendet. Somit ergibt sich für die Verteilung folgendes:

Tabelle 24: Einteilung nach Anamnese

	Kontrolle	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I + II	Anaphylaxie Grad III + IV	Gesamt
Anzahl n (%)	24 (24.7)	6 (6.2)	20 (20.6)	27 (27.8)	20 (20.6)	97 (100.0)

4.1.2 Geschlechtsverteilung und Altersstruktur des Untersuchungskollektivs

In der Untersuchung befanden sich 68 weibliche und 29 männliche Probanden. Die Einteilung der Probanden erfolgte auch hier nach Anamnese. Die Geschlechtsverteilung ist in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Geschlechtsverteilung

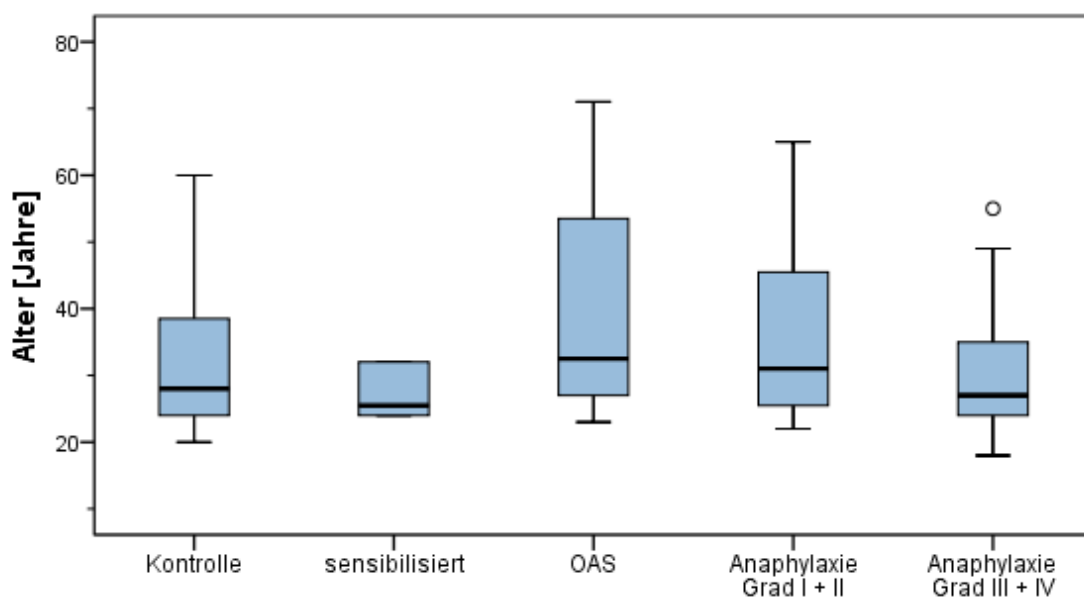
			Kontrolle	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I + II	Anaphylaxie Grad III + IV	Gesamt
Geschlecht	Weiblich	Anzahl n (%)	16 (66.7)	3 (50.0)	14 (70.0)	23 (85.2)	12 (60.0)	68 (70.1)
	Männlich	Anzahl n (%)	8 (33.3)	3 (50.0)	6 (30.0)	4 (14,8)	8 (40.0)	29 (29.9)
Gesamt		Anzahl n (%)	24 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	20 (100.0)	97 (100.0)

Nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson lässt sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied zwischen den Gruppen nachweisen ($p=0.268$). In allen Allergikergruppen befanden sich mehr weibliche Probanden als männliche. Die Altersverteilung stellt sich gemäß Tabelle 26 dar:

Tabelle 26: Altersverteilung

Gruppe	Anzahl (n)	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75
Kontrolle	24	32.42	11.088	20	60	24.00	28.00	39.75
Sensibilisiert	6	27.17	3.817	24	32	24.00	25.50	32.00
OAS	20	38.85	14.723	23	71	27.00	32.50	53.75
Anaphylaxie Grad I+II	27	35.63	12.589	22	65	25.00	31.00	46.00
Anaphylaxie Grad III+IV	20	30.35	9.522	18	55	23.50	27.00	36.00

Es zeigen sich signifikante Abweichungen von einer Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p<0.05$), sodass die weitere statistische Analyse mit nicht-parametrischen Methoden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test erfolgte. Es zeigt sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen ($p=0.153$). Das mediane Alter der Kontrollgruppe lag bei 28 Jahren, bei sensibilisierten Probanden bei 25.5 Jahren, OAS-Allergiker bei 32.5 Jahren, Anaphylaxie Grad I+II bei 31 Jahren und Anaphylaxie Grad III+IV bei 27.0 Jahren. Die graphische Darstellung stellt sich wie folgt dar (Graphik 5):



Graphik 5: Boxplot-Darstellung der Altersverteilung ($p=0.153$)

Zusammenfassend zeigen sich weder in der Alters- noch in der Geschlechtsverteilung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In allen Gruppen befanden sich mehr weibliche Probanden.

4.1.3 Assoziationen zu Vorerkrankungen

Als Vorerkrankungen wurden jegliche Erkrankungen definiert, die eine regelmäßige Therapie bedürfen bzw. den Patienten ein Krankheitsgefühl vermitteln. Beispiele sind arterieller Hypertonus, Hypothyreose, chronische Rückenschmerzen. Betrachtet man die einzelnen Allergikergruppen sowie die Kontrollgruppe und die Sensibilisierten auf das Merkmal Vorerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test, $p=0.022$).

Tabelle 27: Häufigkeit von Vorerkrankungen

			Kontrolle	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I+II	Anaphylaxie Grad III+IV	Gesamt
Vor- erkrankungen	nein	Anzahl n (%)	19 (79.2)	6 (100.0)	8 (40.0)	15 (55.6)	13 (65.0)	61 (62.9)
	ja	Anzahl n (%)	5 (20.8)	0 (0.0)	12 (60.0)	12 (44.4)	7 (35.0)	36 (37.1)
Gesamt		Anzahl n (%)	24 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	20 (100.0)	97 (100.0)

In der Kontrollgruppe weisen 20.8% eine Vorerkrankung auf, unter den sensibilisierten Probanden finden sich keine Vorerkrankungen, bei den Anaphylaktikern Grad I+II 44.4% und bei den Anaphylaktikern Grad III+IV 35.0%. Lediglich unter den OAS-Allergikern finden sich mehr Patienten mit Vorerkrankungen (60%) als ohne.

Zu beachten sei hierbei, dass die Gruppe der OAS-Allergiker auch das höchste mediane Alter aufweist (Median 32.50 Jahre, Extrema 23-71 Jahre).

4.1.4 Assoziation zur Birkenpollenallergie

Zur Einteilung der Patienten nach Vorhandensein einer Pollenallergie bzw. Pollensensibilisierung wurden die Anamnese und die SPT-Ergebnisse herangezogen.

Tabelle 28: Allergiekombinationen unter Erdnuss- und Baumnussallergikern

	Allergiekombination	OAS	Anaphylaxie Grad I+II	Anaphylaxie Grad III+IV	Gesamt (%)
	Erdnuss- und Baumnussallergiker ohne Pollenallergie	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
	Erdnuss- und Baumnussallergiker mit Birkenpollenallergie	4 (21.1)	2 (7.7)	1 (5.0)	7 (10.8)
	Erdnuss- und Baumnussallergiker mit Polypollenallergie	14 (73.7)	23 (88.5)	15 (75.0)	52 (80.0)
	Erdnuss- und Baumnussallergiker mit anderer Monopollen- sensibilisierung außer Birke	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (20.0)	5 (7.7)
Gesamt- anzahl (%)		19 (100.0)	26 (100.0)	20 (100.0)	65 (100.0)

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Exakter Fisher-Test, $p < 0.001$). Die meisten Erdnuss- und/ oder Baumnussallergiekpatienten ($n=52$) haben eine Polypollenallergie. In dem Kollektiv von 65 Nussallergiekpatienten war ein einzelner Patient kein Pollenallergiker. Eine Monosensibilisierung auf Birkenpollen weisen 7 Patienten auf, eine Monosensibilisierung auf andere Pollen 5 Patienten. Wie zu erwarten war, zeigt sich in der Gruppe der OAS-Allergiker bei allen Probanden eine Pollensensibilisierung oder -allergie.

4.1.5 Assoziationen zu atopischen Erkrankungen (Atopische Dermatitis/ Allergisches Asthma/ Rhinokonjunctivitis allergica) in den Untersuchungskollektiven

Die verschiedenen Gruppen wurden zusätzlich auf das Vorhandensein einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis untersucht. 2 Probanden aus der Gruppe der sensibilisierten haben keine Angaben bezüglich einer atopischen Erkrankung gemacht, weshalb diese nicht in die Berechnung mit eingehen. Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen:

Tabelle 29: Häufigkeiten von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis

AD/ Asthma/ RKA		Kontrolle	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I+II	Anaphylaxie Grad III+IV	Gesamt
Nicht Vorhanden	Anzahl n (%)	21 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	4 (20.0)	27 (28.4)
Vorhanden	Anzahl n (%)	3 (12.5)	4 (100.0)	20 (100.0)	25 (92.6)	16 (80.0)	68 (71.6)
Gesamt	Anzahl n (%)	24 (100.0)	4 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	20 (100.0)	95 (100.0)

Mit Hilfe des Exakten Fisher-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0.001$). Wie der Tabelle zu entnehmen, haben die Allergiker und die sensibilisierten Probanden signifikant häufig eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis, wohingegen die Kontrollgruppe nur bei 3 Probanden (12.5%) eine Atopie aufweist. Werden die einzelnen Erkrankungen nach Häufigkeit in den Gruppen betrachtet, ist die Rhinokonjunctivitis allergica am häufigsten vertreten.

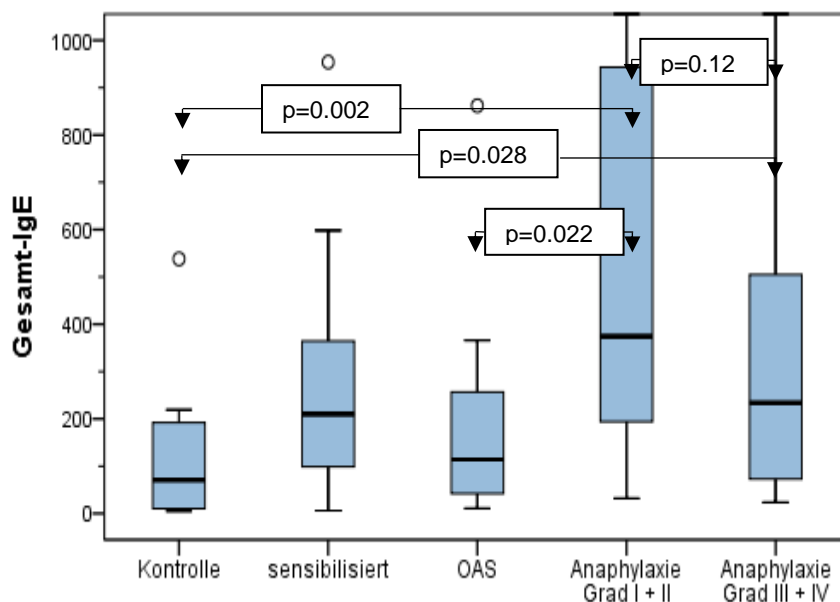
4.2 Gesamt-IgE und spezifisches IgE

Für die Analyse der Laborparameter wurde die Einteilung der Patienten nach diagnostisch-bestätigten Schweregraden verwendet. Die Messungen wurden bei 81 Patienten und Kontrollen durchgeführt. Von einigen Patienten und Kontrollen lagen keine ausreichenden Serumproben vor.

Tabelle 30: Gesamt-IgE-Verteilung

Schweregrad diagnostisch	Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Kontrolle	10	121.67	164.50	4.92	538.00	9.47	70.80	198.75
Sensibilisiert	12	277.98	270.98	6.01	954.00	96.43	210.00	383.75
OAS	21	530.00	1076.17	10.60	4544.00	41.55	114.00	311.50
Anaphylaxie Grad I+II	18	966.92	1510.73	32.20	5000.00	188.50	374.50	957.25
Anaphylaxie Grad III+IV	20	349.12	339.82	23.70	1147.00	69.73	234.00	511.50

Im Kruskal-Walli-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0.013$). Im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung des Gesamt-IgE zwischen Kontrollen und den systemischen Reaktionen (Anaphylaxie Grad I+II: $p=0.002$ und Anaphylaxie Grad III+IV: $p=0.028$). Patienten mit systemischen Reaktionen weisen höhere Gesamt-IgE-Werte auf. Ebenso zeigt die Gruppe Anaphylaxie Grad I+II signifikant höhere Werte als die OAS-Allergiker ($p=0.022$). Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe Anaphylaxie Grad I+II und der Gruppe Anaphylaxie Grad III+IV ($p=0.121$).



Graphik 6: Boxplot-Darstellung der Gesamt-IgE-Verteilung in den einzelnen Gruppen

Das spezifische IgE wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen nur für die häufigsten Allergienüsse Haselnuss und die Erdnuss bestimmt.

Für die Gruppe der Haselnussallergiker bzw. Polynussallergiker, dessen stärkste allergische Reaktion auf die Haselnuss ist, wurden die Werte des spezifischen IgE-Haselnuss in CAP-Klassen eingeteilt.

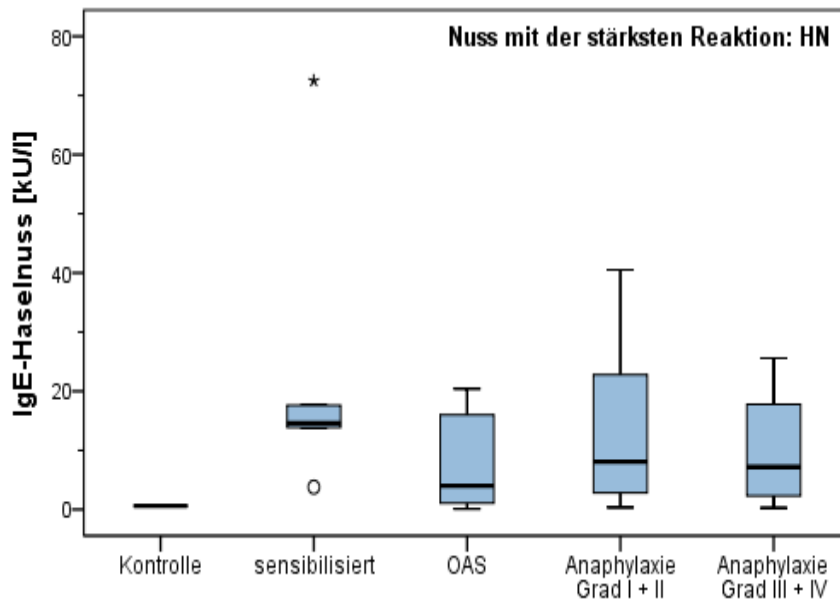
Tabelle 31: Einteilung nach CAP-Klassen für das spezif. IgE-Haselnuss

CAP-Klasse	Kontrolle	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I+II	Anaphylaxie Grad III+IV	Gesamt
0	0	1 (9.1%)	3 (14.3%)	1 (5.6%)	1 (9.1%)	6 (9.7%)
1	1 (100.0%)	3 (27.3%)	3 (14.3%)	0	1 (9.1%)	8 (12.9%)
2	0	0	4 (19.0%)	5 27.8%)	0	9 (14.5%)
3	0	5 (45.5%)	6 (28.6%)	6 (33.3%)	4 (36.4%)	21 (33.9%)
4	0	1 (9.1%)	5 (23.8%)	6 (33.3%)	3 (27.3%)	15 (24.2%)
5	0	1 (9.1%)	0	0	2 (18.2%)	3 (4.8%)
Gesamt	1 (100.0%)	11 (100.0%)	21 (100.0%)	18 (100.0%)	11 (100.0%)	62 (100.0%)

Klasse 0: <0.35 kU/l, Klasse 1: 0.35-0.70 kU/l, Klasse 2: 0.70 – 3.5 kU/l, Klasse 3: 3.5 – 17.5 kU/l, Klasse 4: 17.5 - 50 kU/l, Klasse 5: 50 - 100 kU/l, Klasse 6: >100 kU/l

Wie Tabelle 31 zu entnehmen ist, lässt sich bei der Kontrollprobe ein leicht erhöhtes spezif. IgE nachweisen. Bei diesem Serum handelt es sich um die Probandin, die anamnestisch angab nach dem Verzehr von Haselnüsse mit einer leichten Anaphylaxie zu reagieren (Anaphylaxie Grad I+II). Wie bereits zuvor beschrieben, wurde die Probandin bei negativem SPT-Befund auf Haselnuss und negativer oraler Provokation auf die Haselnuss in die Gruppe der Kontrollen eingeteilt. Die Laborergebnisse lagen erst zu einem späteren Zeitpunkt vor. Aufgrund der minimalen Erhöhung im Sinne einer CAP-Klasse 1 scheint eine Sensibilisierung stattgefunden zu haben.

Es zeigt sich, dass die spezifischen IgE-Werte gegenüber Haselnuss tendenziell bei den schweren Anaphylaxien höher sind als bei Patienten mit Anaphylaxie Grad I+II. Jedoch findet sich erhöhtes spezifisches IgE auch bei einem Probanden aus der Gruppe der sensibilisierten ohne klinische Allergiesymptome.



Graphik 7: Boxplot-Darstellung des spezifischen IgE-Haselnuss

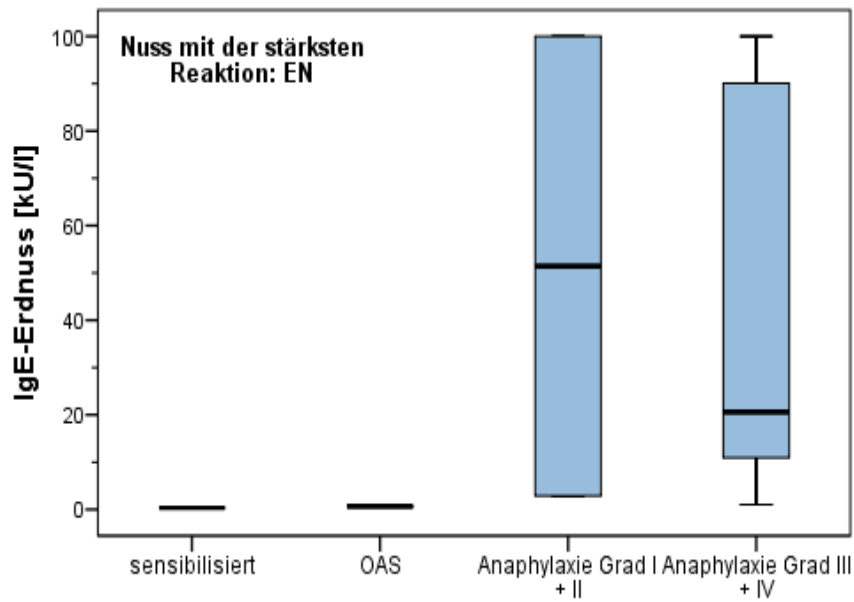
Für die Erdnussallergiker ergibt sich eine Verteilung des spezifischen IgE-Erdnuss nach Cap-Klassen wie folgt:

Tabelle 32: Einteilung nach CAP-Klassen spezif. IgE-Erdnuss

CAP-Klasse	sensibilisiert	OAS	Anaphylaxie Grad I+II	Anaphylaxie Grad III+IV	Gesamt
0	4 (57.1%)	4 (50.0%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)	12 (30.8%)
1	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.6%)
2	3 (42.9%)	3 (37.5%)	4 (40.0%)	3 (21.4%)	13 (33.3%)
3	0	0	2 (20.0%)	3 (21.4%)	5 (12.8%)
4	0	0	0	2 (14.3%)	2 (5.1%)
5	0	0	0	2 (14.3%)	2 (5.1%)
6	0	0	1 (10.0%)	3 (21.4%)	4 (10.3%)
Gesamt	7 (100.0%)	8 (100.0%)	10 (100.0%)	14 (100.0%)	39 (100.0%)

Klasse 0: <0.35 kU/l, Klasse 1: 0.35-0.70 kU/l, Klasse 2: 0.70 – 3.5 kU/l, Klasse 3: 3.5 – 17.5 kU/l, Klasse 4: 17.5 - 50 kU/l, Klasse 5: 50 - 100 kU/l, Klasse 6: >100 kU/l

Bei den Erdnussallergikern zeigen sich die häufiger höhere Werte bei den Anaphylaktikern als bei den sensibilisierten Probanden und den OAS-Allergikern. Im Vergleich zu den Haselnussallergikern lassen finden sich hier auch sehr hohe spezifische IgE-Werte entsprechend CAP-Klasse 6.



Graphik 8: Boxplot-Darstellung des spezifischen IgE-Erdnuss

4.3 Bestimmung der Lebensqualität

Insgesamt konnten 67 Fragebögen von Patienten für den SF-12 und 65 Fragebögen des FAQLQ-AF und FAIM ausgewertet werden. Zur Beurteilung der Lebensqualität des SF-12 wurde die Gruppe der sensibilisierten ohne klinische Relevanz mit der Gruppe der Kontrollprobanden zusammengelegt (n=30).

4.3.1 SF-12

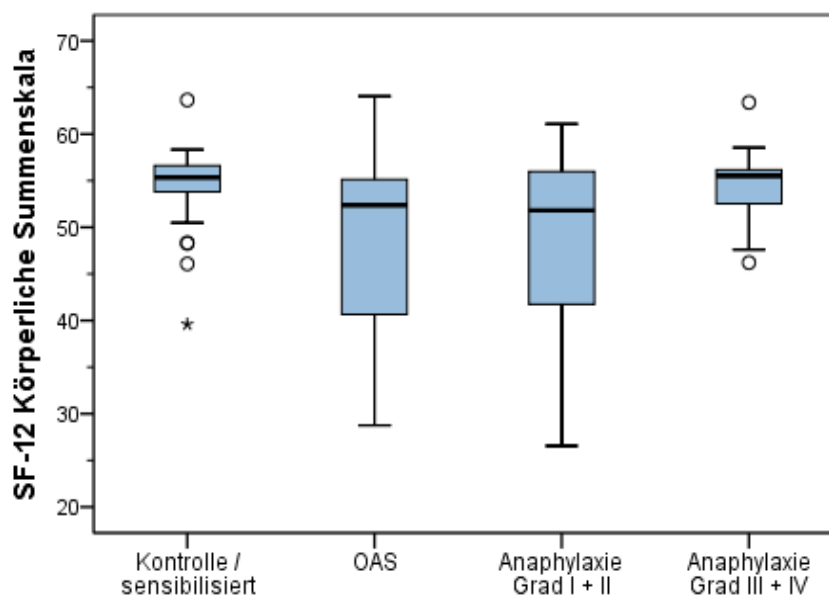
Der SF-12 wurde bei 67 Allergie-Patienten, 6 Sensibilisierten und 10 Kontrollen ausgewertet. Die Sensibilisierten und Kontrollprobanden wurden zu einer Gruppe zusammengefasst, da in beiden Gruppen die Erd- oder Baumnüsse keine allergischen Symptome auslösen und somit keine klinische Relevanz besteht. Hohe Werte stehen bei der Auswertung des SF-12 für eine bessere Lebensqualität. In der deskriptiven Statistik zeigt sich, dass sich die Mittelwerte und Mediane in allen Gruppen um den Wert 50 bewegen.

Tabelle 33: Deskriptive Statistik der körperlichen und psychischen Summenskalen für alle Probandengruppen

							Perzentile		
		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	25.	50. (Median)	75.
Kontrollen + sensibilisierte Probanden	Körperliche Summenskala	30	54.3514	4.34191	39.60	63.65	53.4608	55.3364	56.6659
	Psychische Summenskala	30	50.9291	8.69254	11.86	58.12	49.4816	53.2693	55.9284
OAS	Körperliche Summenskala	20	48.8162	10.27500	28.77	64.05	37.7689	52.3740	55.3206
	Psychische Summenskala	20	48.1805	10.53213	19.89	58.72	39.4345	50.6542	57.6443
Anaphylaxie Grad I+II	Körperliche Summenskala	27	48.9742	9.75986	26.56	61.10	40.5113	51.8029	56.0601
	Psychische Summenskala	27	48.4413	10.29867	21.93	65.19	39.7715	52.0737	56.4860
Anaphylaxie Grad III+IV	Körperliche Summenskala	20	54.5123	4.03996	46.22	63.39	51.8902	55.5150	56.1766
	Psychische Summenskala	20	49.3233	10.29686	26.81	61.22	46.7956	51.2146	56.8343

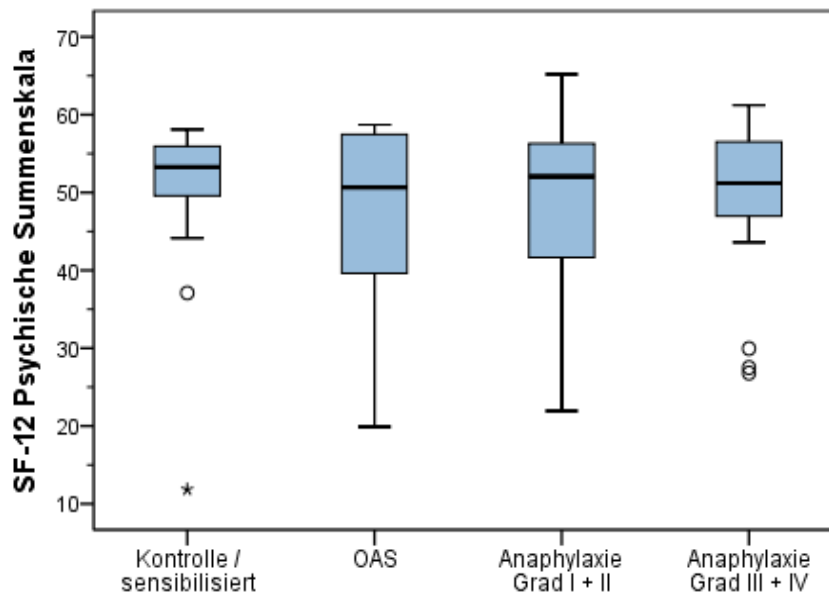
Im Shapiro-Wilk-Test zeigen sich signifikante Abweichungen von einer Normalverteilung ($p < 0.05$), die weitere statistische Analyse erfolgt demnach mit nicht-parametrischen Methoden. Der Mittelwert der körperlichen Summenskala in der Gruppe der Kontrollprobanden und sensibilisierten liegt bei 54.35 ($SD=4.34$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 55.34. Der Mittelwert der körperlichen Summenskala in der Gruppe OAS liegt bei 48.82 ($SD=10.28$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 52.37. Der Mittelwert der körperlichen Summenskala in der Gruppe Anaphylaxie Grad I+II liegt bei 48.97 ($SD=9.76$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 51.80. Der Mittelwert der körperlichen Summenskala in der Gruppe Anaphylaxie Grad III+IV liegt bei 54.51 ($SD=4.04$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 55.52. Der Mittelwert der psychischen Summenskala in der Gruppe der Kontrollprobanden und sensibilisierten liegt bei 50.93 ($SD=8.69$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 53.27. Der Mittelwert der psychischen Summenskala in der Gruppe OAS liegt bei 48.18 ($SD=10.53$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 50.65. Der Mittelwert der psychischen Summenskala in der Gruppe Anaphylaxie Grad I+II liegt bei 48.44 ($SD=10.30$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 52.07. Der Mittelwert der psychischen Summenskala in der Gruppe Anaphylaxie Grad III+IV liegt bei 49.32 ($SD=10.30$). Der Median liegt für diese Gruppe bei 51.21. Ein

signifikanter Unterschied zwischen den Allergieguppen hinsichtlich der SF-12-Summenskala lässt sich weder für die körperliche noch für die psychische Summenskala nachweisen (Kruskal-Wallis-Test, $p=0.051$ [KSK] und $p=0.907$ [PSK]). Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine signifikante Beeinflussung der Lebensqualität nachgewiesen werden. Anhand des SF-12 wird die körperliche und psychische Lebensqualität als ähnlich beurteilt. Zudem wird die Lebensqualität von den Allergikern ähnlich beurteilt wie diejenige der Probanden ohne klinische Allergiesymptome bzw. Kontrollprobanden.



Graphik 9: Boxplot-Darstellung der körperlichen Summenskala ($p=0.051$)

Anhand der Graphik erkennt man, dass die untersuchten Allergiker bei geringer Fallzahl tendenziell niedrigere Werte in der körperlichen Summenskala aufwiesen als die Kontrollprobanden.



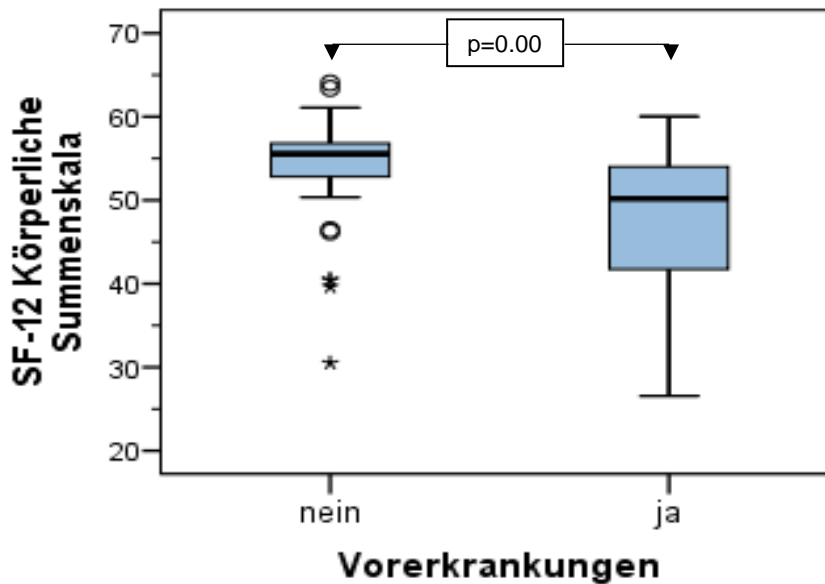
Graphik 10: Boxplot-Darstellung der psychischen Summenskala (p=0.907)

Für die weitere Berechnung wurden die Allergiker auf das Merkmal Vorerkrankungen überprüft. Als Vorerkrankung wurde jegliche Krankheit gewertet, die zu einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme führen bzw. den Patienten in seinem Wohnbefinden einschränken. Das Kollektiv der Erdnuss- und Baumnussallergiker lässt sich in 36 Allergiker ohne Vorerkrankungen und 31 Allergiker mit Vorerkrankungen unterteilen. Für die Auswertung des SF-12 ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der körperlichen Summenskala (p=0.00). Im Kolmogorow-Smirnow-Test zeigt sich für diese Berechnung bei einigen Parametern (in der körperlichen Summenskala für beide Gruppen und in der psychischen Summenskala für die Gruppe ohne Vorerkrankungen) eine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung (p<0.05), weshalb zur weiteren Berechnung der Mann-Whitney-Test herangezogen wurde.

Tabelle 34: Deskriptive Statistik SF-12 für Allergiker mit und ohne Vorerkrankungen

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne Vorerkrankungen	Körperliche Summenskala	36	53.77	6.95	30.5	64.1	52.30	55.56	56.82
	Psychische Summenskala	36	48.35	10.79	19.9	58.6	43.94	51.92	56.66
Allergiker mit Vorerkrankungen	Körperliche Summenskala	31	46.87	9.57	26.6	60.0	40.51	50.18	54.23
	Psychische Summenskala	31	48.95	9.68	30.0	65.2	39.77	51.09	56.88

Der Mittelwert der körperlichen Summenskala liegt bei der Gruppe ohne Vorerkrankungen bei 53.77 (SD=6.95) im Vergleich zu 46.87 in der Gruppe mit Vorerkrankungen (SD=9.57). Der Median liegt bei 55.56 bei den Allergikern ohne Vorerkrankungen zu 50.18 bei den Allergikern mit Vorerkrankungen. Das Vorhandensein von Vorerkrankungen beeinträchtigt somit die körperliche Lebensqualität der Probanden. Da sich in der allgemeinen Auswertung zwischen den Allergikergruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisen lassen, ergeben sich hierdurch Anhaltspunkte, dass andere Erkrankungen die körperliche Lebensqualität stärker beeinträchtigen als der Schweregrad der Allergie. Gemäß der Ausschlusskriterien waren Erkrankungen, die mit Betablocker, ACE-Hemmer oder mit einer systemischen Immuntherapie therapiert werden müssen, nicht vorhanden. Ebenso konnte ein instabiles oder schlecht eingestelltes Asthma bronchiale ausgeschlossen werden. Für die psychische Summenskala konnte kein Unterschied in den beiden Gruppen gezeigt werden.



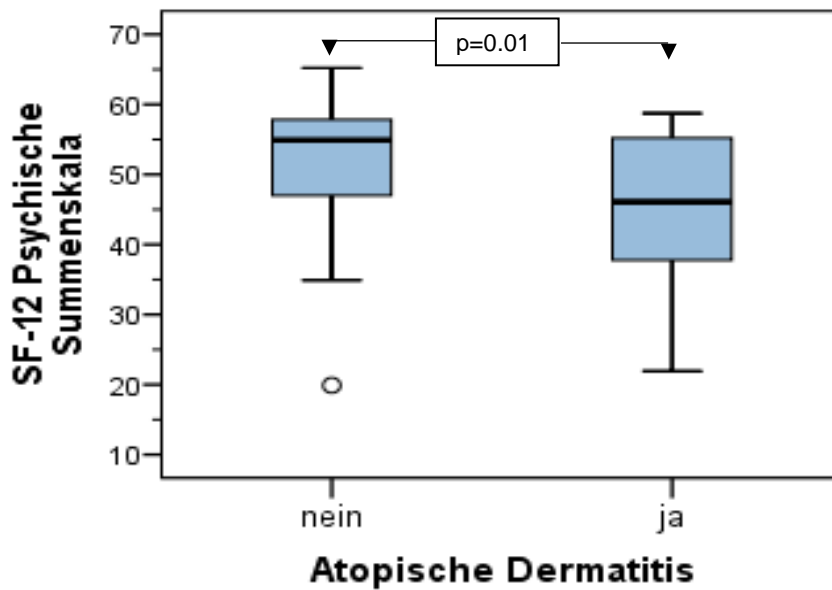
Graphik 11: Boxplot-Darstellung der körperlichen Summenskala von Allergikern mit und ohne Vorerkrankungen (p=0.00)

Des Weiteren wurden die Patienten auf Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis untersucht und ob sich Unterschiede in den Summenscores ergeben.

Tabelle 35: Deskriptive Statistik SF-12 für Allergiker mit und ohne atopische Dermatitis

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne AD	Körperliche Summenskala	36	50.29	9.30	26.6	64.1	46.81	54.66	56.02
	Psychische Summenskala	36	51.53	8.93	19.9	65.2	46.81	54.91	57.83
Allergiker mit AD	Körperliche Summenskala	31	50.91	8.57	30.5	63.4	46.47	53.67	56.10
	Psychische Summenskala	31	45.25	10.71	21.9	58.7	37.15	46.09	55.68

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der psychischen Summenskala des SF-12. Der Median der Atopiker liegt mit 46.09 signifikant niedriger (Median der Allergiker ohne AD=54.91). Die atopische Dermatitis beeinflusst somit die Lebensqualität signifikant (p=0.012, Mann-Whitney-U-Test).



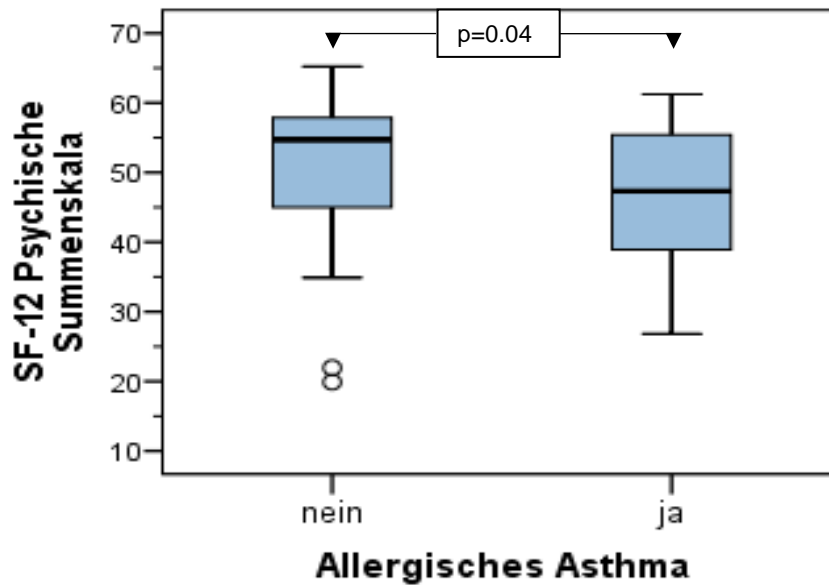
Graphik 12: Boxplot-Darstellung der psychischen Summenskala bei Atopikern ($p=0.012$)

Ebenso zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der psychischen Summenskala bei Allergikern, welche an einem allergischen Asthma leiden.

Tabelle 36: Deskriptive Statistik der körperlichen und psychischen Summenskalen auf das Merkmal Asthma

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne allerg. Asthma	Körperliche Summenskala	36	50.82	9.30	26.6	64.1	46.81	54.54	56.60
	Psychische Summenskala	36	50.35	10.47	19.9	65.2	45.00	54.71	57.87
Allergiker mit allerg. Asthma	Körperliche Summenskala	31	50.30	8.57	29.8	63.4	46.47	53.67	56.01
	Psychische Summenskala	31	46.63	9.71	26.8	61.2	38.60	47.31	55.68

Der Median der Asthmatiker liegt mit 47.31 signifikant niedriger (Median der Allergiker ohne Asthma=54.71). Allergisches Asthma beeinflusst somit die Lebensqualität signifikant ($p=0.047$, Mann-Whitney-U-Test).



Graphik 13: Boxplot-Darstellung der psychischen Summenskala bei Allergikern mit allergisches Asthma (p=0.047)

Die Mehrzahl der Nussallergiepatienten leiden an einer Rhinokonjunktivitis allergica. Im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der körperlichen (p=0.078) und der psychischen (p=0.531) Summenskala.

Tabelle 37: Deskriptive Statistik der körperlichen und psychischen Summenskalen auf das Merkmal RKA

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne RKA	Körperliche Summenskala	11	54.83	3.65	48.2	59.5	53.80	55.89	56.20
	Psychische Summenskala	11	50.97	8.44	34.9	59.1	43.59	54.69	56.33
Allergiker mit RKA	Körperliche Summenskala	56	49.75	9.40	26.6	64.1	44.88	53.49	55.99
	Psychische Summenskala	56	48.17	10.54	19.9	65.2	40.89	50.50	56.87

Ebenso zeigt sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen Mono-Erdnuss- oder Baumnussallergikern und Allergikern auf mehr als eine Nuss (KSK: p=0.755; PSK: p=0.854).

Tabelle 38: Deskriptive Statistik der körperlichen und psychischen Summenskalen für Mono- und Polynussallergiker

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Mono-Erdnuss- oder Baumnussallergiker	Körperliche Summenskala	19	49.08	10.84	26.6	59,5	34.87	54.30	55.89
	Psychische Summenskala	19	49.34	8.46	34.9	65,2	43.57	49.94	55.87
Poly-Erdnuss- oder Baumnussallergiker	Körperliche Summenskala	47	51.09	8.13	28.8	64,1	46.66	53.67	56.20
	Psychische Summenskala	47	48.21	10.98	19.9	61,2	39.77	51.36	56.88

4.3.2 FAQLQ-AF

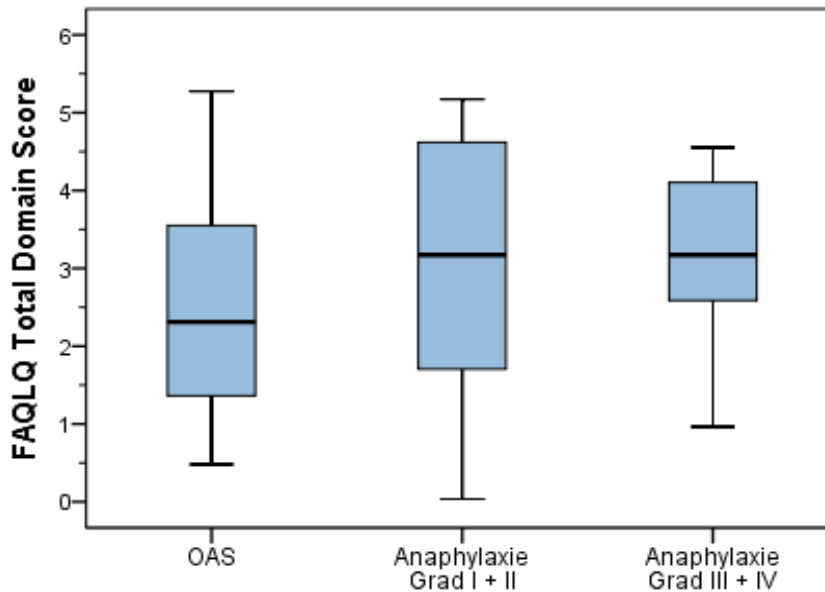
Der FAQLQ-AF wurde bei 19 OAS-Allergikern, 27 Patienten mit einer Anaphylaxie Grad I+II und 19 Patienten mit einer Anaphylaxie Grad III+IV ausgewertet. Da der Fragebogen spezifisch für Nahrungsmittelallergiker entwickelt wurde und speziell Fragen zum Umgang mit der Nahrungsmittelallergie umfasst, wurde keine Kontrollgruppe verglichen. Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 39 aufgeführt:

Tabelle 39: Deskriptive Statistik FAQLQ-AF der Allergikergruppen

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
OAS	FAQLQ AADR	19	2.48	1.75	0.0	6.0	0.91	2.18	4.18
	FAQLQ EI	19	2.56	1.43	0.1	4.9	1.57	2.43	3.86
	FAQLQ RAE	19	2.30	1.73	0.0	5.6	1.13	1.50	3.25
	FAQLQ FAH	19	3.67	1.13	1.7	5.7	3.00	3.67	4.33
	FAQLQ Total	19	2.58	1.50	0.5	5.3	1.17	2.31	4.14
Anaphylaxie Grad I + II	FAQLQ AADR	27	2.73	1.50	0.1	4.9	1.27	2.82	4.18
	FAQLQ EI	27	3.25	1.75	0.0	5.9	1.43	3.43	4.86
	FAQLQ RAE	27	3.03	1.70	0.0	5.8	1.50	3.00	4.75
	FAQLQ FAH	27	3.78	1.72	0.0	6.0	2.33	4.00	5.33
	FAQLQ Total	27	3.05	1.54	0.0	5.2	1.69	3.17	4.66
Anaphylaxie Grad III + IV	FAQLQ AADR	19	2.65	1.28	0.9	5.1	1.36	2.82	3.73
	FAQLQ EI	19	3.67	1.33	1.1	5.1	2.29	3.86	4.71
	FAQLQ RAE	19	3.40	1.08	1.1	4.9	2.75	3.75	4.38
	FAQLQ FAH	19	2.88	1.61	0.3	5.3	1.33	3.00	4.00
	FAQLQ Total	19	3.12	1.09	1.0	4.6	2.59	3.17	4.21

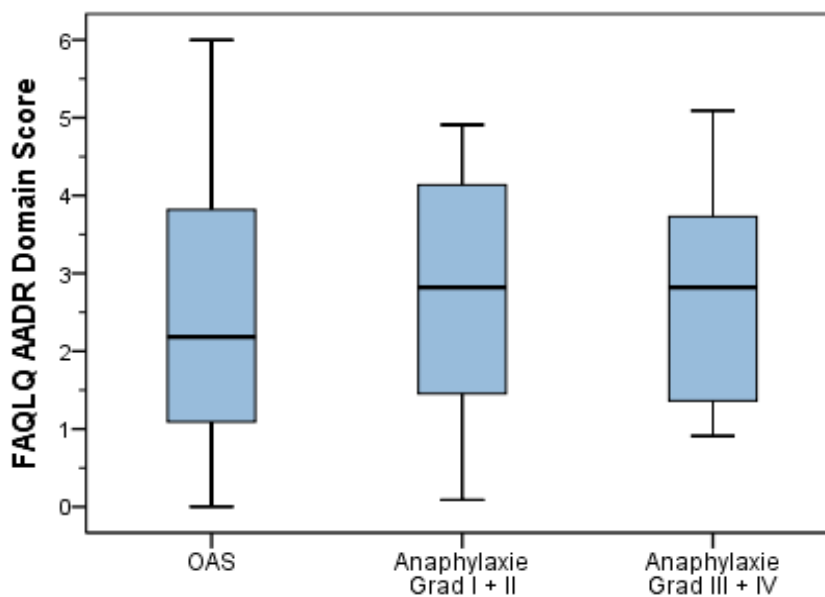
Es zeigen sich signifikante Abweichungen von einer Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p < 0.05$), die weitere statistische Analyse erfolgt demnach mit nicht-parametrischen Methoden. Der Mittelwert des FAQLQ-AF Gesamt-Score liegt auf einer Skala von 1 bis 7 bei 2.56 (SD=1.50) für die OAS Allergiker, 3.05 (SD=1.54) für die Gruppe Anaphylaxie Grad I+II und 3.12 (SD=1.09) für die Gruppe Anaphylaxie Grad III+IV. Der Medianwert liegt bei 2.31 für die OAS Allergiker, 3.172 für die Gruppe Anaphylaxie Grad I+II und ebenfalls 3.172 für die Gruppe Anaphylaxie Grad III+IV. So beurteilen die Allergiker mit einer Anaphylaxie ihre Lebensqualität ähnlich, die OAS-Allergiker etwas besser. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den

Gruppen OAS, Anaphylaxie Grad I + II und Grad III + IV im FAQLQ-AF-Gesamt-Score nachgewiesen werden ($p > 0.05$).

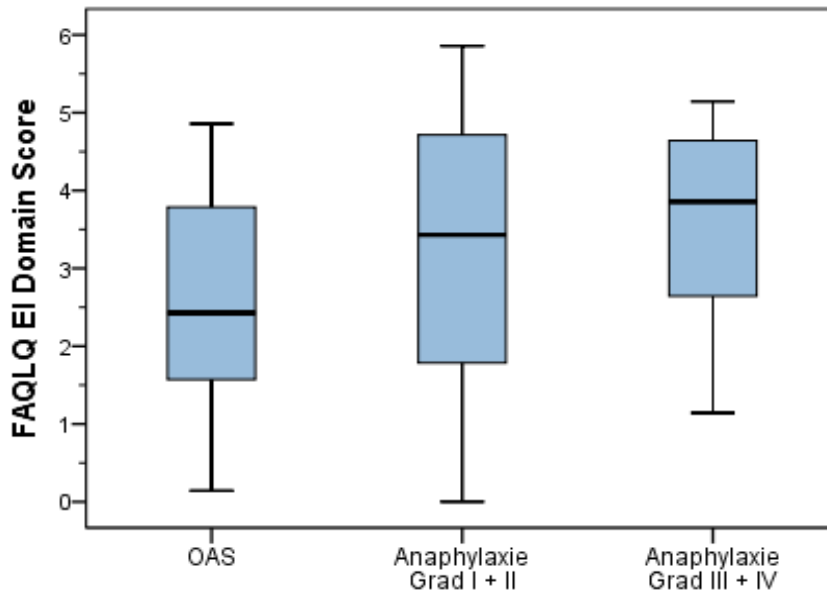


Graphik 14: Boxplot-Darstellung des FAQLQ-AF-Gesamtscore ($p > 0.05$)

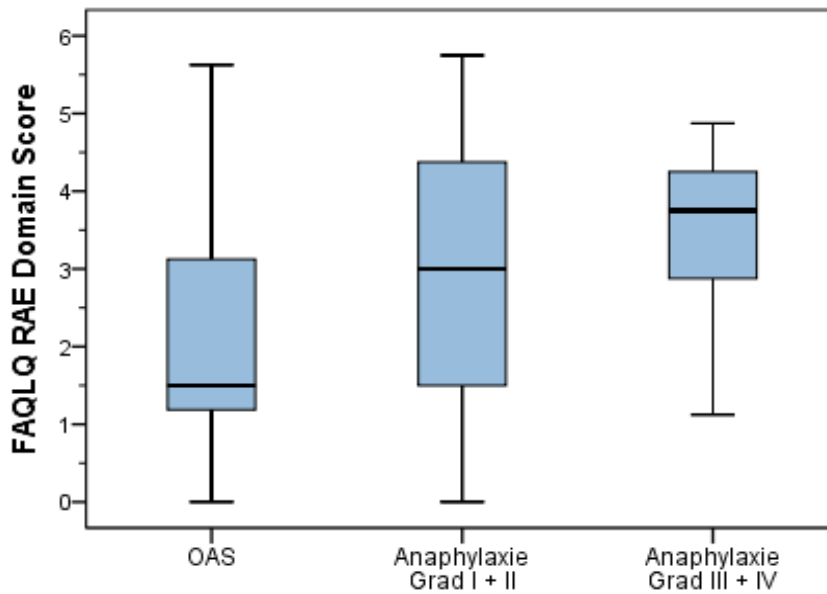
Ebenso zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Einzelbereichen des FAQLQ-QF „Vermeidung von Allergenen und Ernährungseinschränkungen“ (AADR), „Emotionale Auswirkungen“ (EI), „Risiko einer unbeabsichtigten Exposition“ (RAE) und „Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand“ (FAH) ($p > 0.05$).



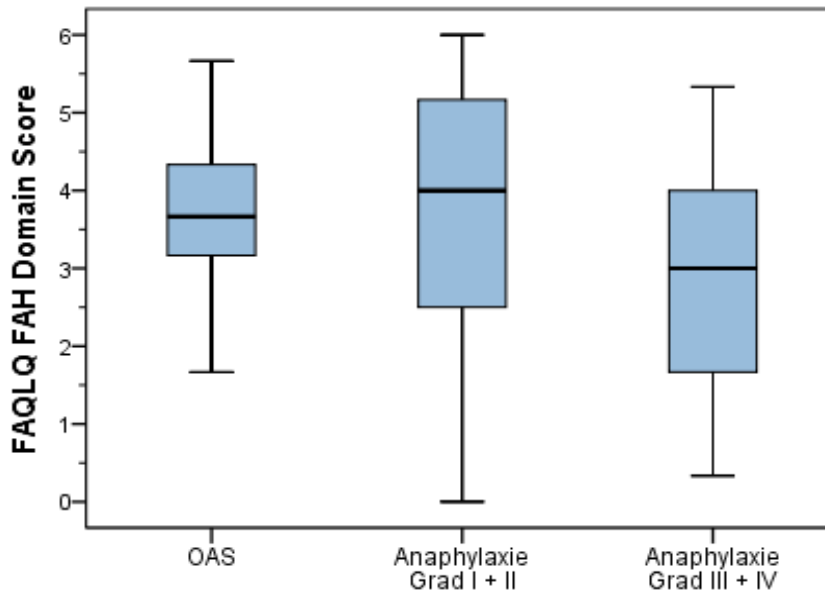
Graphik 15: Boxplot-Darstellung im Einzelbereich „Vermeidung von Allergenen und Ernährungseinschränkungen“ (AADR) ($p > 0.05$)



Graphik 16: Boxplot-Darstellung im Einzelbereich „Emotionale Auswirkungen“ (EI) ($p > 0.05$)



Graphik 17: Boxplot-Darstellung im Einzelbereich „Risiko einer unbeabsichtigten Exposition“ (RAE) ($p > 0.05$)

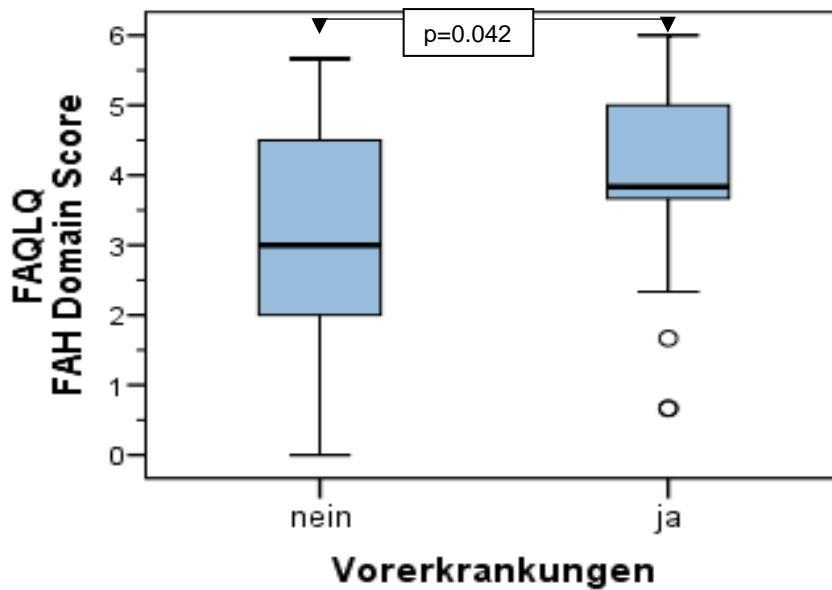


Graphik 18: Boxplot-Darstellung im Einzelbereich „Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand“ (FAH) ($p > 0.05$)

Teilt man auch hier die Allergiker in Gruppen nach dem Vorhandensein von Vorerkrankungen ein, kann ein signifikanter Unterschied für den Unterbereich „Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand“ (FAH) gezeigt werden ($p = 0.042$ im Mann-Whitnes-U-Test). Bei den Allergikern ohne Vorerkrankungen liegt der Median mit 3.00 signifikant unterhalb des Median derer mit Vorerkrankungen (Median=3.83).

Tabelle 40: Deskriptive Statistik FAQLQ-AF für Allergiker mit und ohne Vorerkrankungen

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne Vorerkrankungen	FAQLQ AADR	35	2.46	1.43	0.1	5.1	1.18	2.27	3.82
	FAQLQ EI	35	2.93	1.64	0.0	5.7	1.43	2.71	4.57
	FAQLQ RAE	35	2.68	1.42	0.0	5.0	1.13	3.00	3.75
	FAQLQ FAH	35	3.10	1.64	0.0	5.7	2.00	3.00	4.67
	FAQLQ Total	35	2.70	1.37	0.0	4.9	1.38	2.62	4.00
Allergiker mit Vorerkrankungen	FAQLQ AADR	30	2.84	1.58	0.0	6.0	1.50	2.91	4.11
	FAQLQ EI	30	3.46	1.48	0.6	5.9	2.14	3.71	4.75
	FAQLQ RAE	30	3.21	1.74	0.0	5.8	1.50	3.06	4.84
	FAQLQ FAH	30	3.93	1.37	0.7	6.0	3.58	3.83	5.00
	FAQLQ Total	30	3.20	1.43	0.5	5.3	2.23	3.03	4.66



Graphik 193: Boxplot-Darstellung im Einzelbereich „Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand“ (FAH) (p=0.042)

Untersucht man die Gruppe der Allergiker auf Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, zeigt sich weder für die atopische Dermatitis, noch für das allergische Asthma ein signifikanter Unterschied in der nahrungsmittelbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 41: Deskriptive Statistik für Allergiker mit und ohne atopischer Dermatitis

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne AD	FAQLQ AADR	35	2.38	1.48	0.1	6.0	1.09	2.18	3.18
	FAQLQ EI	35	2.92	1.53	0.0	5.1	1.57	2.71	4.43
	FAQLQ RAE	35	2.85	1.55	0.0	5.8	1.50	2.75	4.00
	FAQLQ FAH	35	3.24	1.58	0.0	5.7	2.00	3.67	4.67
	FAQLQ Total	35	2.73	1.38	0.0	5.3	1.41	2.59	3.59
Allergiker mit AD	FAQLQ AADR	30	2.93	1.50	0.0	5.1	1.50	3.36	4.18
	FAQLQ EI	30	3.47	1.61	0.1	5.9	2.14	3.86	4.75
	FAQLQ RAE	30	3.02	1.66	0.0	5.6	1.44	3.25	4.63
	FAQLQ FAH	30	3.77	1.52	0.7	6.0	2.92	3.67	5.08
	FAQLQ Total	30	3.17	1.42	0.5	4.9	2.03	3.29	4.45

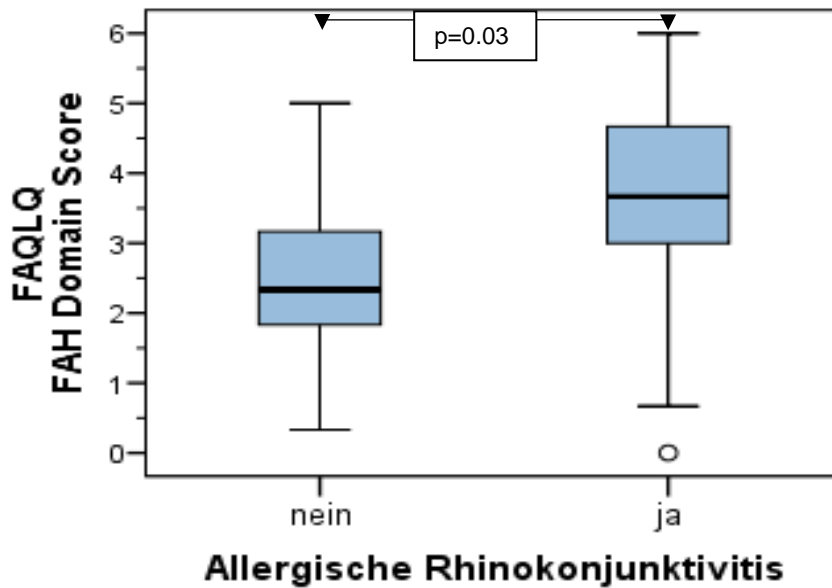
Tabelle 42: Deskriptive Statistik für den Parameter allergisches Asthma

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne Asthma	FAQLQ AADR	35	2.48	1.34	0.1	4.5	1.27	2.27	3.82
	FAQLQ EI	35	3.15	1.63	0.0	5.9	2.14	3.29	4.57
	FAQLQ RAE	35	2.76	1.56	0.0	5.3	1.25	3.00	4.00
	FAQLQ FAH	35	3.53	1.57	0.0	5.7	2.33	3.67	4.67
	FAQLQ Total	35	2.83	1.36	0.0	4.9	1.69	2.59	4.17
Allergiker mit Asthma	FAQLQ AADR	30	2.81	1.68	0.0	6.0	1.30	2.91	4.18
	FAQLQ EI	30	3.20	1.54	0.6	5.6	1.57	3.36	4.71
	FAQLQ RAE	30	3.12	1.63	0.0	5.8	1.59	3.13	4.53
	FAQLQ FAH	30	3.42	1.59	0.7	6.0	2.25	3.67	4.67
	FAQLQ Total	30	3.06	1.48	0.5	5.3	1.66	3.07	4.41

Vergleicht man die Allergikergruppe mit und ohne eine Rhinokonjunktivitis allergica, lässt sich ein signifikanter Unterschied im „Nahrungsmittelallergiebezogenen Gesundheitszustand“ (FAH) aufzeigen ($p=0.030$, Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 43: Deskriptive Statistik für den Parameter Rhinokonjunktivitis allergica

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne RKA	FAQLQ AADR	11	1.88	1.26	0.3	4.4	1.00	1.36	3.00
	FAQLQ EI	11	2.90	1.34	1.0	4.9	1.43	2.71	3.86
	FAQLQ RAE	11	3.02	1.38	0.8	5.0	1.50	3.13	4.13
	FAQLQ FAH	11	2.55	1.43	0.3	5.0	1.67	2.33	4.00
	FAQLQ Total	11	2.51	1.15	0.7	4.7	1.41	2.62	3.14
Allergiker mit RKA	FAQLQ AADR	54	2.79	1.51	0.0	6.0	1.55	2.68	4.11
	FAQLQ EI	54	3.23	1.63	0.0	5.9	1.68	3.36	4.61
	FAQLQ RAE	54	2.91	1.64	0.0	5.8	1.47	2.88	4.50
	FAQLQ FAH	54	3.67	1.53	0.0	6.0	2.92	3.67	4.75
	FAQLQ Total	54	3.02	1.45	0.0	5.3	1.72	3.07	4.42



Graphik 20: Boxplot-Darstellung im Einzelbereich „Nahrungsmittelallergiebezogener Gesundheitszustand“ (FAH) (p=0.030)

Im Vergleich Mono- mit Polynussallergikern zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 44: Deskriptive Statistik für Mono- und Polynussallergiker

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Mono- Nussallergiker	FAQLQ AADR	19	2.84	1.72	0.3	6.0	1.18	3.00	4.36
	FAQLQ EI	19	3.28	1.65	0.6	5.7	1.57	3.71	4.71
	FAQLQ RAE	19	3.06	1.64	1.0	5.6	1.25	2.75	4.75
	FAQLQ FAH	19	3.89	1.44	0.3	5.7	3.67	4.00	5.00
	FAQLQ Total	19	3.11	1.52	0.6	5.3	1.72	2.93	4.69
Poly- Nussallergiker	FAQLQ AADR	45	2.52	1.42	0.0	5.1	1.36	2.36	3.77
	FAQLQ EI	45	3.10	1.57	0.0	5.9	1.64	3.29	4.50
	FAQLQ RAE	45	2.83	1.57	0.0	5.8	1.50	3.00	3.94
	FAQLQ FAH	45	3.27	1.59	0.0	6.0	2.17	3.33	4.67
	FAQLQ Total	45	2.82	1.36	0.0	5.2	1.59	2.72	4.07

4.3.3 FAIM

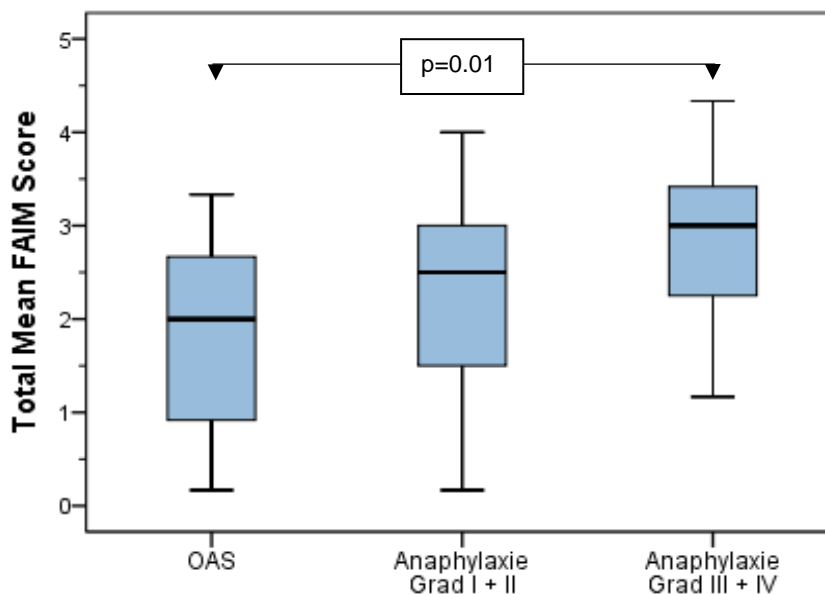
Der FAIM wurde spezifisch für Nahrungsmittelallergiker entwickelt und dient als Messinstrument der wahrgenommenen Schwere der Allergie bei Nahrungsmittelallergikern. In dieser Studie wurden die beantworteten Fragebögen von

19 OAS-Allergiker, 27 Allergiker mit einer Anaphylaxie Grad I +II und 19 Allergiker mit einer Anaphylaxie Grad III+IV ausgewertet und verglichen.

Tabelle 45: Deskriptive Statistik FAIM

FAIM		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Schweregrad	OAS	19	1.868	1.0132	0.2	3.3	0.833	2.000	2.833
	Anaphylaxie Grad I + II	27	2.333	1.0106	0.2	4.0	1.500	2.500	3.000
	Anaphylaxie Grad III + IV	19	2.807	0.8575	1.2	4.3	2.167	3.000	3.500

In den Gruppen OAS, Anaphylaxie Grad I + II bzw. Grad III + IV zeigen sich keine signifikanten Abweichungen von einer Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p > 0.05$), die weitere Analyse kann für diese also mit parametrischen Verfahren erfolgen. Im Vergleich über alle drei Gruppen zeigt sich (zunächst global) ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (ANOVA, $p = 0.016$), es folgen Post-Hoc-Paarvergleiche, um zu prüfen, welche Gruppen sich voneinander unterscheiden.



Graphik 21: Boxplot-Darstellung des FAIM-Gesamtscore

Die Ergebnisse zeigen, dass der FAIM-Gesamtscore mit Schwere der allergischen Reaktion zunimmt. Der Mittelwert bei dem OAS-Allergikern liegt bei 1.868 (SD=1.0132) und der Median bei 2.000. Die Gruppe Anaphylaxie Grad I+II hat einen Mittelwert von 2.333 (SD=1.0106) und einen Medianwert von 2.500. Der Gesamtscore des FAIM der

Gruppe mit schwerer Anaphylaxie erzielt einen Mittelwert von 2.807 (SD=0.8575) und einen Median von 3.000. Die Selbsteinschätzung der Nahrungsmittelallergie verhält sich somit proportional zur Schwere der Nahrungsmittelallergie. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich im Paarvergleich jedoch nur zwischen der Gruppe OAS und Anaphylaxie Grad III+IV (Tukey-Test, $p=0.011$).

Unterscheidet man die Gruppe auf das Merkmal Vorerkrankungen ergeben sich folgende Werte:

Tabelle 46: Deskriptive Statistik FAIM für Allergiker mit und ohne Vorerkrankungen

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne Vorerkrankungen	FAIM	35	2.17	1.14	0.2	4.3	1.17	2.17	3.00
Allergiker mit Vorerkrankungen	FAIM	30	2.53	0.83	0.2	4.0	2.13	2.58	3.04

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p= 0.118$ im Mann-Whitney-U-Test). Vorerkrankungen spielen somit keine signifikante Rolle bei der Selbsteinschätzung der Nahrungsmittelallergie.

Tabelle 47: Deskriptive Statistik FAIM für den Parameter atopische Dermatitis

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne AD	FAIM	35	2.27	1.02	0.2	4.0	1.17	2.50	3.00
Allergiker mit AD	FAIM	30	2.42	1.03	0.2	4.3	1.79	2.25	3.00

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0.792$).

Der Vergleich zwischen Allergikern ohne und mit Asthma ergibt keinen signifikanten Unterschied (Median von 2.33 vs. 2.42).

Tabelle 48: Deskriptive Statistik FAIM für den Parameter allergisches Asthma

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne Asthma	FAIM	35	2.22	1.13	0.2	4.3	1.17	2.33	3.00
Allergiker mit Asthma	FAIM	30	2.47	0.88	1.0	4.3	1.79	2.42	3.00

Ebenso wurden Erdnuss- und Baumnussallergiker auf das Merkmal Rhinokonjunktivitis allergica untersucht. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied erkennen ($p=0.648$, Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 49: Deskriptive Statistik FAIM für den Parameter Rhinokonjunktivitis allergica

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Allergiker ohne RKA	FAIM	11	2.17	1.18	0.2	4.0	1.17	2.33	3.00
Allergiker mit RKA	FAIM	54	2.37	0.99	0.2	4.3	1.67	2.42	3.00

In der Gegenüberstellung Mono- versus Poly-Nussallergiker zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0.685$, Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 50: Deskriptive Statistik FAIM für Mono- und Polynussallergiker

		Anzahl n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Mono-Nussallergiker	FAIM	19	2.35	1.07	1.0	4.0	1.17	2.50	3.33
Poly-Nussallergiker	FAIM	45	2.29	0.98	0.2	4.3	1.67	2.33	3.00

5. DISKUSSION

In der folgenden Diskussion erfolgt die Bewertung der Studienergebnisse in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Allergikerstichprobe im Vergleich zu Kontrollprobanden. Hierbei werden die Schweregrade der allergischen Reaktion, aber auch das Vorhandensein von anderen Grunderkrankungen bzw. Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis berücksichtigt. Ebenso werden die Ergebnisse in Bezug auf Mono- und Polynussallergiker diskutiert. Anschließend erfolgt ein Vergleich zu Daten aus der Literatur. Die Ergebnisse werden in Bezug auf ihre Bedeutung für die klinische Praxis überprüft und die Limitationen der Untersuchung erörtert.

5.1 Diskussion der erlangten Ergebnisse

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass einige Patienten ihre allergische Symptomschwere stärker als Mediziner nach der Einteilung der Anaphylaxie interpretieren. So zeigen die Befunde, dass die DBPCFC bei einigen Probanden negativ ausfiel, obgleich sie anamnestisch an einer „schweren“ Allergie litten. Zwar ist es fraglich, ob die anamnestische Reaktion eventuell von einem anderen Allergen ausging oder ob die Patienten ihre Symptome übertrieben darstellten bzw. erlebten. Da viele Patienten seit ihrer Kindheit die potentiellen Allergene gemieden hatten, wäre ebenfalls eine Toleranzentwicklung zu diskutieren. Ebenso darf die Rolle der Augmentationsfaktoren nicht außer Acht gelassen werden. Nach Entblindung wurde den Patienten das Ergebnis mitgeteilt und die meisten waren sehr überrascht, aber auch erleichtert, da sie nun dieses potentielle Allergen nicht mehr von ihrem Speiseplan streichen mussten. Viele hinterfragten sich selbst mit Aussagen wie „ich scheine hypochondrische Züge zu haben“. In der Untersuchung wurden zwei unterschiedliche Fragebögen eingesetzt. Der SF-12 beschäftigt sich mit der allgemeinen Lebensqualität, unterteilt in die psychische und die körperliche Lebensqualität. Er wurde den Allergikern, den Kontrollen und den sensibilisierten Probanden zur Beantwortung vorgelegt. Der FAQLQ-AF und der FAIM beziehen sich auf Nahrungsmittelallergien und wurden nur von den Nuss-Allergikern beantwortet.

Es ist zu beachten, dass die Fragebögen unterschiedliche Zeiträume abfragen. Der SF-12 bezieht sich auf die letzten 4 Wochen. Der FAQLQ und der FAIM erfragen aktuelle

Beeinträchtigungen und Einschätzungen der Allergiker bezüglich ihrer Nahrungsmittelallergie. Die Fragebögen wurden von Probanden aus dem Großraum Berlin in der pollenfreien Saison beantwortet. Eventuelle Störparameter, wie regionale Pollenflugunterschiede wurden somit gering gehalten.

In dem untersuchten Kollektiv der Allergiker und Kontrollprobanden konnte anhand der Auswertung des SF-12 kein Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt werden. Sowohl die körperliche wie auch die psychische Lebensqualität wurden von den Probanden als nicht signifikant unterschiedlich beurteilt (KSK-Mediane: Kontrollen + Sensibilisierte 55.34, OAS 52.37, Anaphylaxie Grad I+II 51.80, Anaphylaxie Grad III+IV 55.52; PSK-Mediane: Kontrollen + Sensibilisierte 53.27, OAS 50.65, Anaphylaxie Grad I+II 52.07, Anaphylaxie Grad III+IV 51.21). Es lassen sich jedoch Tendenzen erkennen. Letztlich konnte weder für die jeweilige allergieauslösende Nuss, noch für den Schweregrad der allergischen Reaktion anhand des SF-12 eine signifikante Beeinflussung der Lebensqualität der Erdnuss- und Baumnussallergiker im Vergleich zur Kontrollgruppe in dieser Untersuchung nachgewiesen werden. Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass in dem hier untersuchten Kollektiv Allergiker mit schweren anaphylaktischen Reaktionen keine geringere Lebensqualität aufweisen als Erdnuss- oder Baumnussallergiker mit OAS-Reaktionen oder Nicht- Nussallergiker.

Der SF-12 ist wahrscheinlich zum Vergleich von Nahrungsmittelallergikern nicht geeignet, da die meisten Erdnuss- und Baumnussallergiker sich nicht als chronisch krank ansehen. So wird eine Nahrungsmittelallergie meist nicht als schmerzhaft empfunden. Ebenso sind Erdnuss- und Baumnussallergiker nur im Falle einer Reaktion von körperlichen Symptomen betroffen. Die körperlichen Fähigkeiten sind im Alltag nicht direkt beeinträchtigt. Da auch die psychische Lebensqualität als nicht geringer empfunden wird, scheinen Angst oder Stress eher selten durch die Allergie allein hervorgerufen zu werden.

Es wäre möglich, den Patienten anzuleiten, den Fragebogen so auszufüllen, als wenn er sich gerade in einer allergischen Situation befände. Das wiederum würde den Vergleich zu gesunden Kontrollen verfälschen. So müsste man Kontrollprobanden instruieren, sich in eine erlebte Krankheitssituation hineinzusetzen. Zusammenfassend zeigt sich, dass der SF-12 zur Untersuchung von Unterschieden in der Lebensqualität im Hinblick auf das Merkmal Erdnuss- oder Baumnussallergie nicht geeignet ist.

Da sich signifikante Unterschiede zwischen Allergikern mit und ohne Vorerkrankungen aufzeigen lassen, kann man schlussfolgern, dass andere Erkrankungen die körperliche

Lebensqualität stärker beeinträchtigen als der Schweregrad der Nahrungsmittelallergie. Da Vorerkrankungen von den Probanden anamnestisch angegeben wurden, kann angenommen werden, dass diese auch als Erkrankungen wahrgenommen werden. Für die psychische Summenskala konnte kein Unterschied in den beiden Gruppen gezeigt werden. Ebenso waren alle Teilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung nicht von einer akuten Erkrankung betroffen, da dies zu einem Ausschluss der Studienteilnahme geführt hätte. Ob sich bei manchen Teilnehmern eine Beeinträchtigung in den vorangegangenen 4 Wochen ereignet hatte, bleibt fraglich. Aufgrund der Ergebnisse ist dies jedoch nicht anzunehmen.

Betrachtet man das Kollektiv unter dem Gesichtspunkt des Vorliegens einer allergischen Rhinitis, zeigt sich ebenfalls kein Unterschied in der Auswertung des SF-12. Zu bedenken sei hier, dass die Untersuchungen in der pollenfreien Saison stattgefunden haben. Auch dass der SF-12 die letzten 4 Wochen umfasst, spielte bezüglich des Pollenfluges eine sehr geringe Rolle. Die Pollenallergiker waren somit in diesem Punkt annähernd beschwerdefrei und die Auswirkungen bei der Beantwortung des Fragebogens aktuell nicht präsent. Es bleibt offen, ob eine Befragung der Probanden beispielsweise während der Birkenpollensaison andere Ergebnisse liefern würde.

Mit Ausnahme eines Probanden mit einer Anaphylaxie Grad I+II waren alle Erdnuss- und Baumnussallergiker Pollenallergiker (n=65). Wie zu erwarten war, zeigt sich in der Gruppe der OAS-Allergiker bei allen Probanden eine Pollensensibilisierung oder -allergie. So wäre der Leidensdruck durch die Kombination von Pollenallergie und Nussallergie eventuell größer. Zudem könnte die Haselnussallergie bei Kreuzreaktivität stärker ausgeprägt sein. Die Ergebnisauswertung könnte in der Pollensaison somit Auswirkungen auf den Unterschied zwischen der Gruppe mit allergischer Rhinokonjunktivitis, als auch in den Allergikergruppen darstellen. Denkbar wäre eine schlechtere Lebensqualität bei der OAS-Allergikergruppe. Es bleibt somit fraglich, ob unter Erdnuss- und Baumnussallergikern eine Saisonabhängigkeit der Lebensqualität besteht.

Interessanterweise zeigen sich in der psychischen Summenskala signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einem allergischen Asthma und mit einer atopischen Dermatitis. Diese Ergebnisse geben Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Lebensqualität im psychischen Bereich im Gegensatz zu Nussallergie, Heuschnupfen oder anderen Grunderkrankungen, wo kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden konnte.

Der FAQLQ-AF wurde zum Vergleich der Erdnuss- und Baumnussallergiker untereinander herangezogen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Allergikergruppen aufgezeigt werden. Dies gilt sowohl für den Gesamt-Score als auch für die einzelnen Unterbereiche.

Interessanterweise kann unter den Nahrungsmittelallergikern im Unterbereich „Nahrungsmittelbezogene Gesundheit“ ein signifikanter Unterschied beim Vorhandensein von Vorerkrankungen gezeigt werden. So haben Nahrungsmittelallergiker mit Vorerkrankungen höhere Werte und somit eine größere Beeinträchtigung als Nahrungsmittelallergiker ohne Vorerkrankungen. Der Mittelwert der Gruppe mit Vorerkrankungen liegt bei 3.93 (Median 3.83) und der ohne Vorerkrankungen bei 3.10 (Median 3.0). Vorerkrankungen spielen anscheinend auch in der nahrungsmittelallergiebezogenen Gesundheit eine größere Rolle als der Schweregrad. Diese Ergebnisse entsprechen somit den Auswertungen des SF-12, in denen ebenfalls eine Beeinträchtigung der körperlichen Lebensqualität aufgezeigt werden konnte.

Es sei zu erwähnen, dass sowohl der FAQLQ-AF als auch der FAIM sich mit Nahrungsmittelallergien im Allgemeinen beschäftigen. Spekulativ können Erdnuss- und Baumnussallergiker auch unter anderen Nahrungsmittelallergien leiden. Dies ist aufgrund der Tatsache, dass viele Probanden Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis aufweisen, auch sehr wahrscheinlich. Diese Faktoren könnten somit die Bewertung der Nussallergie beeinträchtigen. In dieser Untersuchung wurden die Probanden nicht explizit nach der Anzahl ihrer Nahrungsmittelallergien befragt bzw. es wurde keine Unterscheidung zwischen Mono-Erdnuss- und Baumnussallergiker und Poly-Nahrungsmittelallergiker gemacht.

Die Ergebnisse der FAIM-Auswertung zeigen, dass sich die Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich ihrer Allergie proportional zur Schwere der allergischen Reaktion verhält. Es lässt sich somit schlussfolgern, dass Allergiker mit einer Anaphylaxie Grad III oder IV sich der Schwere ihrer allergischen Reaktion bewusst sind und im Umkehrschluss, dass OAS-Allergiker ihre Symptome als leichter einstufen.

Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass, obwohl die Nahrungsmittelallergiker mit schweren Reaktionen sich dieser auch bewusst sind, sie keine Einschränkung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität empfinden.

Gründe könnten ein möglichst einfaches Vermeiden des Kontaktes zur allergieauslösenden Nuss sein. In der deutschen Küche sind Nüsse im Vergleich zur beispielsweise asiatischen oder mexikanischen Küche weniger verbreitet. Auch wenn die

asiatische Küche sich immer größerer Beliebtheit erfreut, scheint es im Alltag gut umsetzbar zu sein, Nüsse auch hier zu vermeiden, oder die Nahrungsmittelallergiker können ohne größere Beeinträchtigung auf diese Gerichte verzichten. Dennoch sind vor allem Erdnüsse oftmals in Lebensmitteln enthalten, in denen sie nicht vermutet werden. Hierzu zählen Marzipan, Enchilada-Sauce, Chili oder Nougat. In der deutschen Küche tragen viele Gerichte, welche Nüsse enthalten auch den Namen der Nuss im Namen, wie z.B. „Nussschnecke“. Eine Identifizierung ist somit bei einigen Lebensmitteln einfach. Nüsse werden häufig in Backwaren verarbeitet, v.a. in der Weihnachtszeit. Da die Untersuchungen auch zur Adventszeit durchgeführt wurden, war die Problematik hinsichtlich der Süßwaren den Probanden präsent. Es könnte angenommen werden, das Kollektiv der Nahrungsmittelallergiker fände genügend Alternativen ohne Nüsse. Es wäre interessant zu wissen, welche Gerichte und Backwaren die beliebtesten in Berlin darstellen und ob diese mit Nüssen verarbeitet werden.

Die Teilnehmer dieser Untersuchung wurden zumeist telefonisch kontaktiert und befragt. Nur wenige Teilnehmer meldeten sich auf den Aufruf der Website des Allergiecentrums oder der Aushänge. Interessanterweise waren diese Interessenten anamnestisch schwerwiegender von einer Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie betroffen und gaben auch einen größeren Leidensdruck an. Sie stellten jedoch lediglich einen kleinen Teil der Probanden dar. Dies könnte eine Rolle bei der Beurteilung der Lebensqualität spielen. Man kann vermuten, dass Nussallergiker, die ihre Allergie als Beeinträchtigung ansehen, eher an einer Studienteilnahme interessiert seien.

In allen Gruppen waren mehr weibliche Probanden. Bezogen auf das Probandenkollektiv wies die Gruppe der OAS-Allergiker mit 32,5 Jahren das höchste mediane Alter auf. Unter Berücksichtigung, dass mit dem Alter die Lebensqualität schlechter bewertet wird und Frauen ihre Lebensqualität als stärker beeinträchtigt bewerten [55, 56], könnte auch dies eine Rolle gespielt haben, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den OAS-Allergikern und den Anaphylaktikern aufgezeigt werden konnte.

5.2 Vergleichende Studien

Für den Vergleich der Gesamtscores wurden für diese Stichprobe die Mediane herangezogen. Daten aus der Literatur geben für die Auswertungen der Fragebögen meist die Mittelwerte an. Somit müssen Einschränkungen beim direkten Vergleich der Studienergebnisse gemacht werden.

Vergleicht man die für den SF-12 existierenden Daten der deutschen Normstichprobe aus dem Jahr 1998 [102] mit dem Berliner Kollektiv, zeigen sich ähnliche Werte. Die Daten von 1998 errechneten für die körperliche Summenskala der Allergiker einen Mittelwert von 49.12. In dieser Untersuchung lag der Median für die OAS-Allergiker bei 52.37, für die Anaphylaxie Grad I+II bei 51.80 und für die Anaphylaxie Grad III+IV bei 55.52. Für die psychische Summenskala wurde für die Normstichprobe ein Mittelwert von 51.04 ermittelt. Bei den OAS-Allergikern lag der Medianwert bei 50.65, für die Anaphylaxie Grad I+II bei 52.07 und für die Anaphylaxie Grad III+IV bei 51.21. Wie bereits erwähnt, stammen die Werte der Normstichprobe von Probanden mit einer allergischen Rhinitis auf Pollen. Auch wenn die Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie v.a. bei den Anaphylaktikern Grad III+IV eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung darstellt, scheint die Lebensqualität sowohl im körperlichen, wie auch im psychischen Bereich als ähnlich oder sogar besser bewertet zu werden. Jedoch liegen zwischen den Werten 17 Jahre Zeitunterschied, sodass heute vielleicht im Allgemeinen eine höhere Lebensqualität nachgewiesen werden kann als damals, da sich die allgemeinen Lebensumstände gebessert haben.

Die aufgeführten Studien zur Beeinflussung der Lebensqualität aufgrund einer Nahrungsmittelallergie oder im Speziellen einer Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie stammen hauptsächlich aus Großbritannien und den Vereinigten Staaten. Es bleibt fraglich, ob Nüsse in der englischen Küche häufiger verwendet werden als in der deutschen. Es scheint jedoch einen größeren Einfluss durch die indische und amerikanische Esskultur zu geben. Als Beispiel für die amerikanische Küche sei die Erdnussbutter zu nennen, welche den typisch amerikanischen Brotaufstrich darstellt. Als Vergleich könnte man in Deutschland die Nutella sehen, jedoch wird diese von vielen Haselnussallergikern vertragen, da die enthaltenen Haselnüsse verarbeitet wurden und potentielle thermolabile Allergene bei der Verarbeitung zerstört werden.

Ein weiterer Aspekt ist das allgemeine Verhältnis zu Lebensmitteln. Das hier untersuchte Kollektiv war von der Altersgruppe her sehr interessiert am Kochen. Während der Untersuchungen berichteten viele Probanden von ihren Ess- und Kochgewohnheiten. Aus der Anamnese ging bei vielen Probanden hervor, dass sie sich ihr Essen meist selbst zubereiteten oder sehr kritisch mit der Wahl des Restaurants bzw. Imbiss waren. Ebenso war die Mehrzahl der Probanden in einem normalen Ernährungszustand und nicht übergewichtig. Hypothetisch könnte man somit vermuten, dass sich viele mit ihrer Ernährung und der Zusammenstellung der Nahrungsmittel bewusst auseinander setzen.

Aus den USA weiß man, dass die Zahl der Übergewichtigen zunimmt und auch die Verbreitung von Fastfood größer ist als bei uns [106]. Man könnte somit annehmen, dass ein amerikanischer Allergiker ein größeres Risiko hat, versehentlich eine Nuss zu sich zu nehmen als die Probanden in Berlin.

Viele der Studien bezüglich Nussallergien und Lebensqualität wurden bei Kindern und ihren Familien erhoben. Die Mehrzahl untersuchte Erdnussallergiker in den USA. Dass in dieser Untersuchung keine Unterschiede aufgezeigt werden können, könnte an der Probandenauswahl liegen. Das hier untersuchte Kollektiv hatte ein Mindestalter von 18 Jahren. Die Allergiker hatten sich somit in den meisten Fällen schon Wissen über ihre Allergie angeeignet und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen durch Schulungen oder Ähnliches erfahren. Viele Nahrungsmittelallergiekranke mit einer schwereren Reaktion waren im Besitz eines Notfallsets und wussten, wie sie sich im Falle einer allergischen Reaktion zu verhalten haben. Bei Kindern vor Allem jüngeren Alters ist dies nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Das Wissen, welche Nahrungsmittel zu vermeiden sind, und die Schulung des Verhaltens bei einer Reaktion bedürfen eines gewissen Alters bzw. Reifegrades. Zudem ist es eine große Herausforderung, Kinder vom Verzehr von Süßigkeiten fernzuhalten, da insbesondere Schokoladenerzeugnisse oftmals Nüsse enthalten. Von Nahrungsmittelallergikerkindern wird eine große Verantwortung erwartet. Hinzu kommt die Fürsorge und Angst der Eltern und Familienmitglieder. Viele Untersuchungen beschäftigten sich wie erwähnt mit der Lebensqualität der Eltern und Geschwister von Allergikern. Es existieren eigene Fragebögen, die gezielt auf diese Gruppen ausgerichtet sind. Unter dem Gesichtspunkt, dass Eltern das Wohl ihrer Kinder über ihr eigenes stellen, ist somit der Leidensdruck größer, wenn das Kind an einer Nahrungsmittelallergie leidet als wenn man selbst von einer Nahrungsmittelallergie betroffen ist. Zudem stufen Eltern, wie in den Studien von King et al. [48] und Cummings et al. [49] beschrieben, die Beeinflussung der Nahrungsmittelallergie auf die Lebensqualität ihrer Kinder höher ein, als die Patienten selbst. Es bleibt offen, ob Befragungen der Familienmitglieder der hiesigen Kohorte andere Ergebnisse erbracht hätten.

Der FAQLQ und der FAIM wurden ebenfalls in der Studie von Saleh-Langenberg et al. [51] zur Beurteilung der Lebensqualität bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien herangezogen. Die Stichprobe umfasste 404 erwachsene Allergiker und 204 Kinder aus unterschiedlichen Ländern Europas. Es konnten unabhängige Variablen aufgezeigt werden, die bei erwachsenen Nahrungsmittelallergikern die Lebensqualität beeinflussen.

Bei den Kindern mit einer Nahrungsmittelallergie waren diese Variablen wahrgenommener Schweregrad der Allergie, an einer Erdnuss- oder Sojaallergie zu leiden und das Herkunftsland. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten, die einen Adrenalin-Autoinjektor verordnet bekommen hatten, signifikant und klinisch relevant höhere Werte im FAQLQ und damit eine stärkere Beeinflussung der Lebensqualität aufwiesen. Die Mehrheit dieser FAQLQ-Fragen beschäftigte sich mit zwei wichtigen Aspekten: dem auswärtigen Essen und der Kennzeichnung von Nahrungsmitteln. Hingegen unterschied sich die Lebensqualität der Erwachsenenstichprobe, welche ihre Allergie als weniger schwer empfand, nicht signifikant auf das Merkmal, ob sie einen Adrenalin-Autoinjektion verordnet bekommen hatten oder nicht. Zusammenfassend zeigte sich, dass die Lebensqualität bei Nahrungsmittelallergikern mit dem Erleben von schweren Symptomen als schlechter empfunden wurde. Ebenso wiesen Patienten mit Hautmanifestationen eine schlechtere Lebensqualität auf als Allergiker mit respiratorischen oder gastrointestinalen Symptomen. Es wurde vermutet, dass dies mit den für die Umgebung sichtbaren Krankheitserscheinungen zu erklären sei. So fühlen sich die Patienten durch die sichtbaren Allergiesymptome stigmatisiert und/ oder sozial benachteiligt. Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung war, dass bei männlichen Allergikern die Lebensqualität geringer beeinträchtigt war als bei weiblichen [51]. In unserer Untersuchung wurden die Variablen hingegen nicht im speziellen differenziert. Zudem hatte die Studie von Saleh-Langenberg et al. eine größere Fallzahl, die Nahrungsmittelallergiker im Allgemeinen untersucht wurden.

Kulturelle Differenzen scheinen eine Hauptrolle bei der Beurteilung der eigenen Lebensqualität zu spielen. FAQLQ-AF- und FAIM-Befragungen in den USA weisen auf eine große kulturelle Beeinflussung hin. Goossens et al. (2011) verglichen Werte aus den USA mit denen aus den Niederlanden. Es konnte gezeigt werden, dass Nahrungsmittelallergien in den USA eine größere Beeinflussung der Lebensqualität nach sich ziehen als in den Niederlanden. In der Studie wurden jedoch nicht nur Erdnuss- und Baumnussallergiker untersucht, sondern allgemein Nahrungsmittelallergiker z.B. gegenüber Milch, Meeresfrüchten, Soja und anderen. Im Kollektiv der amerikanischen Untersuchung waren Baumnussallergiker mit 44.4% und Erdnussallergiker mit 38.3% vertreten und damit stellten Nüsse die häufigsten Allergene dar. Im Kollektiv der Niederländer waren 58.3% Erdnussallergiker und 58.3% Baumnussallergiker und somit ebenfalls am häufigsten vertreten. Dennoch liefern die Vergleiche lediglich

Anhaltspunkte. Bei einem Maximalwert von 7 Punkten lagen die Mittelwerte des FAQLQ-AF der amerikanischen Allergiker mit 5.3 signifikant über denen der Niederländer mit 4.5 Punkten ($p < 0.001$). Im hier untersuchten Patientenkollektiv lagen die Medianwerte für die Gruppe der OAS-Allergiker bei 2.3 und für die Gruppe der Anaphylaktiker Grad I+II wie auch Grad III+IV bei 3.17 und waren somit deutlich niedriger. Es lässt sich schlussfolgern, dass das Berliner Kollektiv eine wesentlich geringere Beeinflussung der Lebensqualität aufgrund der Nahrungsmittelallergie erfährt.

Bei einem Vergleich zwischen den Daten aus den USA und den Niederlanden wurde diskutiert, ob eine größere Vielfalt von Lebensmitteln und ein höherer Verbrauch eine Rolle spielen könnte. Die Vielfalt des Nahrungsmittelangebots in Deutschland, insbesondere in Berlin, und den Niederlanden scheint vergleichbar zu sein und erklärt die unterschiedlichen Ergebnisse nicht. Ebenso wurde die Allergen-Deklaration auf Lebensmittel erwähnt. Der letzte Punkt dürfte jedoch eher keine größere Rolle spielen, da die Deklarationspflicht in den Niederlanden wie auch in Deutschland strenger gesetzlich geregelt ist als in den USA. Goossens et al. mutmaßen in den USA eine höhere Frequenz von Restaurantbesuchen als in den Niederlanden. Dieser Punkt wird als größere Beeinflussung gesehen als Kochen zu Hause, wo eine größere Kontrolle über die verarbeiteten Lebensmittel besteht. Ebenso wird der Online-Beantwortung eine größere Effizienz zur Beantwortung der Fragen zur Lebensqualität zugesprochen. In der hier vorliegenden Untersuchung erfolgte die Beantwortung der Fragebögen auf Papierbögen. Mögliche Beeinflussungsfaktoren stellen z.B. die fehlende Anonymität der Beantwortung dar. Zwar waren die Antwortbögen nur mit einer Identifikationsnummer versehen, jedoch wurden die Bögen nach Beantwortung von den Untersuchern eingesammelt und eine Zuordnung zum Patienten war zeitlich noch möglich. Es bleibt offen, ob Patienten ihre Lebensqualität aus Beweggründen wie Scham oder dem Aspekt eines sekundären Krankheitsgewinns als schlechter oder besser einschätzten. Viele Probanden stellten während der Beantwortung Fragen, ob sie alles richtig verstünden. Interessanterweise zeigte sich dies vor allem bei den Nahrungsmittelallergikern, die an einer Provokation teilnahmen. Spekulativ wäre ein Gefallenwollen und Herabwerten der Beeinträchtigung unter den Nahrungsmittelallergikern möglich. So wurden die Untersuchungen von medizinisch- erfahrenem Personal durchgeführt, welches bereits viele Nahrungsmittelallergiker untersucht und auch behandelt hatte. Eine gewisse Normalität gegenüber der allergischen Reaktion könnte den Patienten in seiner Wahrnehmung, seine Nahrungsmittelallergie nicht als belastend zu empfinden,

beeinflussen. Ein anderer Aspekt der ebenfalls nicht auszuschließen ist der Selektionsbias. Goossens et al. [54] rekrutierten Mitglieder eines amerikanischen Allergienetzwerkes für die Befragung. Dabei ist zu bedenken, dass man sich einem solchen Netzwerk spekulativ nur anschließt, wenn ein gewisser Leidensdruck mit der Allergie verbunden ist und man sich durch die Mitgliedschaft mehr Information und Ratschläge über den Umgang mit der Allergie erhofft. Viele Patienten in dieser Studie wurden aus der Datenbank des Allergiecentrums der Charité rekrutiert. Die Möglichkeit der Kontaktaufnahme bestand, da die Patienten sich für eine Studienteilnahme interessierten. Hierbei stand jedoch nicht allein die Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie im Focus. Oftmals handelte es sich um andere Allergien wie z.B. die Birkenpollenallergie, welche durch Teilnahme an einer Interventionsstudie gelindert werden sollte. Die Anzahl der Patienten, welche sich auf Aushänge meldeten, war wie bereits erwähnt eher in der Minderzahl. Zudem waren diese Patienten meist sehr gut über ihre Nussallergie informiert und erhofften, mit der Studienteilnahme einen Dienst zum Wohle der Wissenschaft und Verbesserung der Diagnostik von Allergien zu leisten.

Im Jahr 2014 verglichen Goossens et al. die Ergebnisse von Nahrungsmittelallergiker aus 8 europäischen Ländern [54]. Die Gründe für die Unterschiede der Ergebnisse mit signifikant höheren Mittelwerten des FAQLQ-Gesamtscores unter den Griechen und den Schweden (Griechenland 4.0 und Schweden 5.0) im Vergleich zu den anderen Ländern (Island 3.2, Niederlande 3.5, Polen 3.4, Frankreich 3.6, Spanien 3.4) wurde in der Inhomogenität der Stichproben gesehen. Hierbei wurden die Diagnosestellung, ob vom Patienten selbst oder durch einen Arzt, und die kulturellen Unterschiede diskutiert. Entgegen dieser Annahme zeigten sich in unserer Stichprobe keine Unterschiede in den Scores, ob man die Allergiker nach Anamnese oder nach diagnostiziertem Schweregrad einteilt. Die unterschiedlichen kulturellen Bewältigungsmechanismen für Lebensereignisse und damit verbunden die unterschiedliche Einstellung zur Nahrungsmittelallergie könnten auch in dem hier untersuchten Kollektiv einen wichtigen Faktor darstellen.

Wie bereits erwähnt waren fast alle Probanden mit einer Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie (n=66) Pollenallergiker. Eine Monosensibilisierung auf Birkenpollen bestand bei 7 Patienten und eine Polypollensensibilisierung bei 52 Patienten. Somit war ein Großteil der Erdnuss- und/ oder Baumnussallergiker auch auf Birkenpollen sensibilisiert (n=59).

In der Studie von Beyer et al. 2016 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Birkenpollenallergiker mit einer Nahrungsmittelallergie untersucht.

Die Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) wurden bei positivem Nachweis einer Sensibilisierung auf Birkenpollen anhand eines positiven Hautprickbefundes und/ oder bei Nachweis des spezifischen IgE Bet v1 $>$ CAP 1 in die Untersuchung eingeschlossen. Es erfolgte eine Einteilung der Allergiesymptome in orales Allergiesyndrom und nicht-OAS-Symptome, wie Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödeme, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen und kardiovaskuläre Symptome. Weitere diagnostische Verfahren zur Nahrungsmittelallergie, wie ein Hautpricktest auf das Nahrungsmittel, spezif. IgE-Bestimmung oder DBPCFC wurden nicht durchgeführt. Die Messung der Lebensqualität bzw. ihrer Beeinflussung mithilfe des FAQLQ-AF und des FAIM. Zur Berechnung der Lebensqualität erfolgte die Einteilung der Patienten nach Alter, Geschlecht, an wie vielen Nahrungsmittelallergien sie leiden und nach allergischen Symptomen. Eine Gegenüberstellung der Nahrungsmittelallergiker bezüglich der einzelnen Allergene erfolgte nicht. Zusammengefasst ergab sich für den FAQLQ-AF Gesamtscore 3.7 (SD 1.6). Die Haselnussallergie war mit 75% die zweithäufigste Nahrungsmittelallergie in dem untersuchten Kollektiv (39 von 51 Patienten). Im Vergleich zur hier vorliegenden Untersuchung war die Probandenanzahl vergleichbar ($n= 73$ vs. 65). Ebenso zeigt sich eine vergleichbare Geschlechtsverteilung. In beiden Kollektiven waren mit circa 70% mehr Frauen vertreten. Der Vergleich der Altersverteilung zeigt, dass das Berliner Kollektiv deutlich jünger war. Das Leipziger Kollektiv beurteilte die Lebensqualität im Allgemeinen schlechter als das Berliner Kollektiv. Der FAQLQ-AF-Gesamtscore bei Beyer et al. lag bei 3.1 für OAS-Allergiker und bei 3.6 für Nicht-OAS-Allergiker. In dem hier untersuchten Kollektiv lag der Gesamtscore für OAS-Nussallergiker bei 2.6, in der Gruppe Anaphylaxie Grad I+II bei 3.1 und in der Gruppe Anaphylaxie Grad III+IV bei 3.12. In beiden Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Schweregradgruppen gezeigt werden, auch wenn sich in beiden Kollektiven eine Tendenz aufzeigen lässt. Die Scores stiegen mit Zunahme der Schwere und spiegelten somit eine schlechtere Lebensqualität wider. Ebenso zeigten sich im FAIM ähnliche Tendenzen.

Unterstützt von der Studie von Burström et al. 2001 könnten die höheren Gesamtscores und damit schlechteren Beurteilungen der Lebensqualität damit zusammenhängen, dass im Leipziger Kollektiv das mittlere Lebensalter höher war und demnach mehr ältere

Frauen eingeschlossen wurden, die ihre Lebensqualität im Allgemeinen als schlechter einstufen [107, 108].

5.3 Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis

Der Stellenwert allergischer Erkrankungen für die Patienten selbst, aber auch für ihr Familien- und Sozialleben in Bezug auf die Lebensqualität ist keinesfalls zu vernachlässigen, auch wenn in dem hier untersuchten Allergikerkollektiv keine signifikante Beeinträchtigung durch die Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie gezeigt werden konnte. Die Tatsache, dass die Patienten sehr gut über ihre Allergie und die Verhaltensweisen im Alltag informiert waren, zeigt, wie wichtig es ist, Patienten mit ausreichend Wissen über ihre Nahrungsmittelallergie zu versorgen. Insbesondere sollte der Unterschied zwischen einer klinisch manifesten Allergie und einer Sensibilisierung verdeutlicht werden. Viele Patienten interpretieren einen positiven SPT als Nachweis einer Allergie. Dies hat nicht selten zur Folge, dass das potentielle Allergen, insbesondere bei Nahrungsmitteln gemieden wird. Das Versäumen einer ausführlichen Aufklärung kann somit direkt zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen. Ebenso sollte zwischen einem oralen Allergiesyndrom und einer systemischen Reaktion unterschieden werden, da Patienten und ihre Angehörigen bei einer potentiell lebensbedrohlichen Allergie einen stärkeren Einfluss im Alltag erleben. Alle systemisch reagierenden Patienten sollten mit einem Notfallset ausgestattet werden. Die Verordnung setzt eine effiziente Schulung des Patienten voraus. Das Set sollte im besten Fall dem Patienten eine Sicherheit geben und nicht - wie in einigen Fällen beschrieben - eine zusätzliche Beunruhigung und Verunsicherung darstellen. Hierfür wurden spezielle Trainer ohne Wirkstoff zur Verfügung gestellt. Diese entsprechen im Design den verordneten Medikamenten. Solche Trainer sind für Adrenalin-Autoinjektoren und Salbutamolspray-Autoinhaler erhältlich. Ob dieses Verfahren bei betroffenen Nahrungsmittelallergikern die Lebensqualität verbessert, bleibt zu überprüfen. Für zukünftige Studien wäre es interessant, ob sich die Lebensqualität nach einer Schulung verbessert. Brockow et al. konnte 2015 bereits zeigen, dass durch eine 3-stündige Schulung von Patienten oder Betreuern von Kindern, die bereits einmal mit einer Anaphylaxie reagiert hatten, eine Verbesserung der Kenntnis und des Notfallmanagements erzielt werden konnte. Ebenso konnte eine Verringerung der Angst bei den Betreuern aufgezeigt werden [109]. Derzeit wird verstärkt an einer Optimierung

der allergologischen Diagnoseverfahren und Therapiemöglichkeiten im Sinne einer systemischen Immuntherapie geforscht. Es bleibt offen, in wie weit der Patient einen Nutzen davon trägt. Eine aussagekräftige Unterscheidung mittels der Bestimmung rekombinanter Allergenkomponenten könnte von großem Vorteil für den Patienten sein. Zum einen gelänge eine Einteilung des Schweregrades, zum anderen könnte eine zeitintensive und potentiell komplikationsbehaftete, orale Provokation vermieden werden.

5.4 Limitationen der Studie

Die hier vorliegende Untersuchung umfasst eine begrenzte Fallzahl von Patienten. Aufgrund dessen geben die Ergebnisse lediglich Anhaltspunkte für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erdnuss- und/ oder Baumnussallergikern. Wünschenswert wäre eine Datenbank von Nahrungsmittelallergikern, welche es ermöglicht mit den dort dokumentierten Patienten in Kontakt zu treten und Fragebögen anzuwenden. Zudem erfolgte die Beantwortung der Fragebögen unmittelbar während der medizinischen Betreuung, was die Probanden beeinflussen könnte. Aufgrund des hohen Zeitaufwandes lehnten einige Allergiker eine Provokationstestung ab, so dass die Schweregradeinteilung ausschließlich aufgrund anamnestischer Daten erfolgte.

Ziel der Untersuchung war die Bedeutung der Nussallergie im Hinblick auf die Lebensqualität zu untersuchen. Erdnuss- und Baumnussallergiker sind in den meisten Fällen auch von einer anderen Nahrungsmittelallergie betroffen. Es existieren derzeit Fragebögen, die speziell für Nahrungsmittelallergiker entworfen wurden. Eine Unterscheidung der Beeinflussung der Lebensqualität durch ein einzelnes Nahrungsmittel bzw. eine Nahrungsmittelgruppe wird dabei nicht berücksichtigt. Um Aussagen für Nussallergiker im Speziellen treffen zu können, wäre somit ein Kollektiv wünschenswert, welches an einer isolierten Erdnuss- und/ oder Baumnussallergie leidet. Eine Limitation der Untersuchung war es eine zufriedenstellende Fallzahl erzielen zu können. Eine bessere Möglichkeit stellt der Zusammenschluss von Nahrungsmittelallergikern in speziellen Gruppen dar. Um eine zufriedenstellende Fallzahl heranziehen zu können, sollte man sich an den Kreuzreaktivitäten bzw. botanischen Gemeinsamkeiten der Allergene orientieren.

5.5 Ausblick

Grundlage für die Auswertung der Fragebögen war die anamnestisch angegebene Reaktion. Für zukünftige Studien sollte eine spätere Wiederholung der Fragebögen erwogen werden, insbesondere bei Probanden mit negativen Provokationen.

Es wäre ebenfalls interessant zu untersuchen, wie sich bei Kindern mit einer Nahrungsmittelallergie die Lebensqualität mit dem Heranwachsen verändert. Solche Studien ließen eventuell Rückschlüsse auf Mechanismen zur besseren Akzeptanz der Allergie bzw. Kompensationsmechanismen zu.

Wünschenswert wäre eine standardisierte Befragung, z.B. anhand des FAQLQ und des FAIM bei Mitgliedern eines Allergienetzwerkes oder bei Aufnahme der Patienten in das deutsche Anaphylaxieregister. Durch die Einholung zusätzlicher Informationen, wer die allergische Reaktion diagnostiziert hat und wie die allergische Reaktion im Speziellen verläuft, könnten die Patienten in Gruppen eingeordnet werden und eine größere Fallzahl erzielt werden, um signifikante Unterschiede oder Gemeinsamkeiten aufzuzeigen. Wie in dieser Studie aufgezeigt und bereits erwähnt wurde, stellt die Fallzahl bei Beschränkung auf ein Nahrungsmittel eine Schwierigkeit dar. Zudem ist im Hinblick auf die Lebensqualität bei Poly-Nahrungsmittelallergiker ein Aussagewert bezogen auf ein einzelnes Nahrungsmittel bei der Beantwortung der Fragebögen fast nicht differenzierbar.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell; 1963.
2. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. Trends in immunology. 2003;24(7):376-9.
3. Klüken H. BT. WAO/ EAACI Allergie und Definitionen http://eaaci.net/attachments/304_German.pdf: Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); [cited 08/2015].
4. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2005;5(3):267-73.
5. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J, Treudler R, Zuberbier T, Wassmann A, Fuchs T, Dölle S, Raithel M, Ballmer-Weber B, Niggemann B, Werfel T, Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen. Allergo J. 2014;23(1):16-31.
6. Brockow K, Ring J. Food anaphylaxis. Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2009;395(1):17-23.
7. Ring J, Brockow K, Behrendt H. Adverse reactions to foods. Journal of chromatography B, Biomedical sciences and applications. 2001;756(1-2):3-10.
8. Dölle S, Hompes S, Grünhagen J, Worm M. Nahrungsmittelassozierte Anaphylaxie. Hautarzt. 2012;63(4):294-8.
9. Worm M. Epidemiologie der Anaphylaxie. Hautarzt. 2013;64(2):88-92.
10. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs 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, Worm M, Brockow K, Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. Allergo J. 2014;23(3):36-54.
11. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S, Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. Allergy. 2012;67(5):691-8.
12. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5):861-6.
13. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):367-77.
14. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting – elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. Allergy. 2012;67(11):1451-6.
15. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilò MB, Muraro A, Hourihane JOB, Grabenhenrich LB. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). Allergy. 2014;69(10):1397-404.
16. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;126(6 0):S1-58.
17. NIAID.Food Allergy <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodAllergy/Documents/foodallergy.pdf>: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2010 [updated Nov. 08, 2010].
18. Senti G, Ballmer-Weber BK, Wüthrich B. [Nuts, seeds and grains from an allergist's point of view]. Schweizerische medizinische Wochenschrift. 2000;130(47):1795-804.
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, Oct. 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):832-6.
20. Jäger L. KAPITEL 6-Nahrungsmittelintoleranzen und entzündliche Magen-Darm-Erkrankungen. In: Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber B, Vieths S, Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen (3. überarbeitete Auflage). Munich: Urban & Fischer; 2008. p. 79-93.
21. Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2013;11(1):44-50.
22. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007;120(3):638-46.

23. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8906):1127-30.
24. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(10):1534-41.
25. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Mustakov T, Oude Elberink JN, Pumphrey RS, Stahl Skov P, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Hiller R, Hourihane JO, Kowalski M, Papadopoulos NG, Wal JM, Mills EN, Vieths S. IgE-Mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2007;51(1):135-47.
26. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9334):701-10.
27. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(5):473-80.
28. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(2):285-90.
29. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Archives of internal medicine*. 2004;164(3):317-9.
30. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(8):1033-40.
31. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):536-42.
32. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.
33. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005;60(11):1440-5.
34. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7247):1441.
35. Wilson R. Upward trend in acute anaphylaxis continued in 1998-9. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7267):1021-2.
36. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *The Journal of emergency medicine*. 2005;28(4):381-8.
37. Dalal I, Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S, Levine A, Ballin A, Somekh E. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy*. 2002;57(4):362-5.
38. Branum AM, Lukacs SL. Food Allergy Among Children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549-55.
39. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1994;24(4):367-74.
40. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, Kraft D, Scheiner O. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1995;95(5):962-9.
41. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69(12):1582-7.
42. Wolbing F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy*. 2013;68(12):1499-508.
43. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, Venuti A, Palmieri V, Zeppilli P. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *International archives of allergy and immunology*. 2001;125(3):264-72.
44. Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *The British journal of dermatology*. 2001;145(2):336-9.
45. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):133-40.
46. Zogaj D, Ibranji A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Materia socio-medica*. 2014;26(6):401-4.

47. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Nast A, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Watzl B, Werfel T, Zuberbier T, Kleine-Tebbe J. Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J.* 2015;24(7):38-77.
48. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy.* 2009;64(3):461-8.
49. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy.* 2010;65(8):933-45.
50. De Blok BMJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, DunnGalvin A, Hourihane JOB, Cornelisse-Vermaat JR, Frewer L, Mills C, Dubois AEJ. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy.* 2007;62(7):733-7.
51. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, van der Meulen GN, Le TM, Knulst AC, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Rokicka E, Starosta P, de la Hoz Caballer B, Vazquez-Cortes S, Cerecedo I, Barreales L, Asero R, Clausen M, DunnGalvin A, Hourihane JOB, Purohit A, Papadopoulos NG, Fernandez-Rivas M, Frewer L, Burney P, Duiverman EJ, Dubois AEJ. Predictors of health-related quality of life of European food-allergic patients. *Allergy.* 2015;70(6):616-24.
52. Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions - with emphasis on food hypersensitivity. *Health and quality of life outcomes.* 2004;2:65.
53. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, Weiss CC, Furlong TJ, Dubois AE. Online version of the food allergy quality of life questionnaire-adult form: validity, feasibility and cross-cultural comparison. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2011;41(4):574-81.
54. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, van der Meulen GN, Arnlind MH, Asero R, Barreales L, Burney P, Cerecedo I, Clausen M, Fernández-Rivas M, Frewer L, de la Hoz Caballer B, Jansson SA, Jedrzejczak-Czechowicz M, Knulst AC, Kowalski ML, Papadopoulos NG, Purohit A, Rokicka E, Starosta P, Vásquez-Cortés S, Duiverman EJ, Dubois AE. Health-related quality of life in food-allergic adults from eight European countries. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2014;113(1):63-8.e1.
55. DunnGalvin A, Hourihane JO, Frewer L, Knibb RC, Oude Elberink JN, Klinge I. Incorporating a gender dimension in food allergy research: a review. *Allergy.* 2006;61(11):1336-43.
56. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socioeconomic group in the general population in Sweden. *Health policy (Amsterdam, Netherlands).* 2001;55(1):51-69.
57. Beyer S, Franke A, Simon JC, Treudler R. Measurement of health-related quality of life in adult patients with birch pollen-associated food allergy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2016;14(4):397-403.
58. Jansson SA, Heibert-Arnlin M, Middelveld RJ, Bengtsson UJ, Sundqvist AC, Kallstrom-Bengtsson I, Marklund B, Rentzos G, Åkerström J, Östblom E, Dahlén SE, Ahlstedt S. Health-related quality of life, assessed with a disease-specific questionnaire, in Swedish adults suffering from well-diagnosed food allergy to staple foods. *Clinical and translational allergy.* 2013;3:21.
59. Lange L, Beyer K, Kleine-Tebbe J. Molekulare Diagnostik bei Allergie gegen Schalenfrüchte. *Allergo J.* 2012;21(7):398-402.
60. Dünnebeil A. Nüsse- die Bezeichnung kann täuschen. *Nutzpflanzenseminar 2011; Universität Ulm: Institut für Systematische Botanik und Ökologie; 2011.*
61. Forstbotanik Universität Freiburg: Walnuss - Baum des Jahres 2008. www.forstbotanikuni-freiburg.de/Forstbotanischer%20Garten/Baum_des_Jahres/Walnuss.05..2016.
62. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E; Dahlstrom J; Lindner T; Sigurdardottir ST; McBride D; Keil T. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008;121(5):1210-8.e4.
63. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):343-8.
64. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2005;35(2):167-72.

65. Roberts G, Peckitt C, Northstone K, Strachan D, Lack G, Henderson J, Golding J; ALSPAC Study Team. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(7):933-40.
66. Anagnostou K, Clark A. The management of peanut allergy. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(1):68-72.
67. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):559-62.
68. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322-6.
69. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1203-7.
70. Brough HA, Turner PJ, Wright T, Fox AT, Taylor SL, Warner JO, Lack G. Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(5):859-71.
71. Hong X, Caruso D, Kumar R, Liu R, Liu X, Wang G, Pongracic JA, Wang X. IgE, but not IgG4, antibodies to Ara h 2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization. *Allergy*. 2012;67(12):1538-46.
72. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
73. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, Prem N, Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Bohle B. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):616-22.e1.
74. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Current allergy and asthma reports*. 2013;13(1):110-7.
75. Kalogeromitros D, Makris MP, Chliva C, Sergentanis TN, Church MK, Maurer M, Psaltopoulou T. An internet survey on self-reported food allergy in Greece: clinical aspects and lack of appropriate medical consultation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(5):558-64.
76. Werfel T. Food allergy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(7):573-83.
77. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):145-51.
78. De Knop KJ, Verweij MM, Grimmelikhuijsen M, Philipse E, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ, Ebo DG. Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(1 Pt 2):e139-49.
79. Flinterman AE, Akkerdaas JH, den Hartog Jager CF, Rigby NM, Fernandez-Rivas M, Hoekstra MO, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG. Lipid transfer protein-linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):423-8.e2.
80. Vetander M, Helander D, Flodström C, Östblom E, Alfvén T, Ly DH, Hedlin G, Lilja G, Nilsson C, Wickman M. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012;42(4):568-77.
81. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):632-8.e2.
82. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-32.
83. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, Leung DY, Lotvall J, Marone G, Metcalfe DD, Müller U, Rosenwasser LJ, Sampson HA, Schwartz LB, van Hage M, Walls AF. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1 Suppl):S2-24.
84. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1018-9.
85. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(8):1144-50.

86. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1016-8.
87. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, Radulovic S, Chan S, Fox A, Turcanu V, Lack G; Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) Study Team. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):135-43.e1-12.
88. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):292-300. e1-97.
89. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy.* 2009;64(8):1218-20.
90. Ball H, Luyt D, Bravin K, Kirk K. Single nut or total nut avoidance in nut allergic children: outcome of nut challenges to guide exclusion diets. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2011;22(8):808-12.
91. Hostetler TL, Hostetler SG, Phillips G, Martin BL. The ability of adults and children to visually identify peanuts and tree nuts. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2012;108(1):25-9.
92. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, Shreffler WG, Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):83-91.e1.
93. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, Kamilaris J, Burks AW. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):286-91. e1-6.
94. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, Palmer C, Deighton J, Ewan P, Clark A. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2014;383(9925):1297-304.
95. FSA. "May contain" labelling- the consumer's perspective www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/maycontainreport.pdf.2002.
96. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, Prhcal D, Clarke A. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2000;30(8):1135-43.
97. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JOB. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2003;14(5):378-82.
98. Fatteh S, Rekkerth D, Hadley J. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standards and consistency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2014;10(1):44.
99. Niggemann B, BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U., Raitel M RI, Saloga J, Schäfer C, Szeftalusi Z, Vieths S, Zuberbier T., Werfel T WM. "Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie" Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J.* 2011;20(3):149-60.
100. Bullinger M, Morfeld M, Kohlmann T, Nantke J, van den Bussche H, Dodt B, Dunkelberg S, Kirchberger I, Krüger-Bödecker A, Lachmann A, Lang K, Mathis C, Mittag O, Peters A, Raspe HH, Schulz H. Der SF-36 in der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung- Ergebnisse aus dem Norddeutschen Verbund für Rehabilitationsforschung (NVRF) im Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. *Rehabilitation.* 2003;42(04):218-25.
101. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care.* 1996;34(3):220-33.
102. Bullinger MK, I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung: Göttingen: Hogrefe; 1998.
103. Flokstra-de Blok BMJ, Van Der Meulen GN, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ Hourihane JO, Dubois AE. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Adult Form. *Allergy.* 2009;64(8):1209-17.
104. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE. Development, validity and reliability of the food allergy independent measure (FAIM). *Allergy.* 2010;65(5):630-5.
105. IBM. C. SPSS Statistics for Windows. Version 23.0. IBM Corporation, Armonk, NY; 2015.

106. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2014;384(9945):766-81.
107. Larsson U, Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Gender and age differences in the relative burden of rhinitis and asthma on health-related quality of life - a Swedish population study. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1291-8.
108. Krause K, Kessler B, Weller K, Veidt J, Chen SC, Martus P, Church MK, Metz M, Maurer M. German version of ItchyQoL: validation and initial clinical findings. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(5):562-8.
109. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, Grosber M, Jakob T, Klimek L, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Przybilla B, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Szczepanski R, Worm M, Kupfer J, Gieler U, Ring J; working group on anaphylaxis training and education (AGATE). Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy*. 2015;70(2):227-35.

7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Rabea Reinert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Lebensqualität von Erdnuss- und Baumnussallergikern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: _____

Unterschrift: _____

8. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm danken, zum einen für die Bereitstellung des spannenden Dissertationsthemas und zum anderen für die stets konstruktiven Diskussionen sowie die Betreuung.

Mein weiterer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. rer. medic. Sabine Dölle für die Einarbeitung in die Thematik.

Außerdem möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danken, die mich begleitet haben und die mich in der Entstehung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben. Herauszuheben sind hierbei Frau Ariane Lungwitz, Frau Kathrin Wiesenack und Herr Wojciech Francuzik, welchen ich für ihre Hilfe bei technischen Fragen und für die Unterstützung bei der Rekrutierung danken möchte.

Ein besonderer Dank gilt Frau Josefine Grünhagen für die Zusammenarbeit und den gelegentlichen Austausch aufmunternder Worte.

Weiterhin möchte ich Frau Charlotte Eisenmann für die schöne Zusammenarbeit danken sowie meinen sehr geschätzten Kollegen der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät Charité Berlin für die Unterstützung und Ratschläge, vor allem beim Abschluss dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Frau Ulrike von Hehn für die Hilfe und Unterstützung bei den statistischen Berechnungen in dieser Arbeit.

Ein weiterer besonders großer Dank gilt meinen Freunden für ihre Hilfe bei der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit durch permanentes Mut zusprechen, Zuhören und Trösten und für ihre Freundschaft.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Walli und Roland Reinert für ihre kontinuierliche Unterstützung in allen Lebenslagen danken.