

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Allergologie

**Die Typ-I-Sensibilisierung auf Galaktose-alpha-1,3-
Galaktose bei Jägern und Forstmitarbeitern des
Naturparks Schönbuch**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lupberger, Elena Johanna

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Yazdi

2. Berichterstatterin: Professor Dr. M. Rieger

Disputation: 24.03.2017

Gewidmet meiner Familie und Lenz

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	II
II.	Abkürzungsverzeichnis	VI
1.	Einleitung	1
1.1	Die Entdeckung eines neuartigen Allergens.....	1
1.2	Zecken als Allergieauslöser.....	5
1.3	Heimische Zeckenspezies	8
1.4	Prävalenz α -Gal-assoziiierter allergischer Reaktionen.....	9
1.5	Zielsetzung der Studie.....	12
2.	Patientenkollektiv und Methoden	13
2.1	Studiendesign und Studienbeschreibung	13
2.2	Einzugsgebiet: Der Naturpark Schönbuch und angrenzende Landkreise ...	13
2.3	Beschreibung der Studienpopulation.....	14
2.3.1	Populationsbeschreibung und Rekrutierung der Jäger	14
2.3.2	Populationsbeschreibung und Rekrutierung des Forstbereichs	15
2.3.3	Populationsbeschreibung der historischen Kontrollgruppe	16
2.4	Methoden	16
2.4.1	Erläuterung relevanter allergologischer Grundbegriffe und Grundlagen der allergologischen Diagnostik	16
2.4.2	Labormethoden, gültige Grenzwerte und Definitionen	21

2.4.3	Standardisierter Fragebogen	24
2.4.4	Studienablauf	29
2.4.5	Vergleich des aktuellen Studienkollektivs mit der historischen Kontrollgruppe.....	30
2.5	Ethikvotum und Einverständniserklärung der Probanden des historischen Datensatzes	31
2.6	Durchführung der Untersuchung	31
2.7	Statistik.....	31
2.8	Erklärung zur Mitarbeit im Rahmen der Studie.....	33
3.	Ergebnisse	34
3.1	Charakterisierung der untersuchten Probanden.....	34
3.2	Zeckenexposition.....	35
3.3	Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal bei Jägern und Forstmitarbeitern des Schönbuchs.....	40
3.3.1	Prävalenz der Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb des aktuellen Kollektivs	41
3.3.2	Prüfung einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal	43
3.3.3	Vergleich der Prävalenz innerhalb der aktuellen Studienpopulation mit einer historischen Kontrollgruppe.....	45
3.4	Evaluation klinischer Angaben im Sinne einer Fleischallergie und Kreuzreaktionen	46
3.5	Atopie und α -Gal-Sensibilisierung	47

3.6	Zeckenstiche, Borreliose, Zeckenschutz und α -Gal	50
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.	Diskussion.....	56
4.1	Bewertung des Studiendesigns	56
4.2	Auswahl der Studienpopulation	57
4.3	Evaluation der Expositionsmessung.....	58
4.4	Evaluation der Prävalenzmessung	60
4.5	Einschätzung der klinischen Angaben im Sinne einer Fleischallergie mit Kreuzreaktionen	64
4.6	Evaluation der korrelierender Faktoren	65
4.7	Fazit und Ausblick	68
5.	Zusammenfassung.....	70
6.	Abbildungsverzeichnis	73
7.	Tabellenverzeichnis	77
8.	Anhang.....	79
8.1	Anhang 1 – Standardisierter Fragebogen.....	79
9.	Literaturverzeichnis	103
10.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	110
11.	Veröffentlichungen	111
12.	Danksagung.....	112

13. Lebenslauf 113

II. Abkürzungsverzeichnis

α -Gal	Galaktose-alpha-1,3-Galaktose
Anti- α -Gal-IgE	spezifisches Immunglobulin E auf Galaktose-alpha-1,3-Galaktose
Anti-Gal	spezifisches Immunglobulin G auf Galaktose-alpha-1,3-Galaktose
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
engl.	englisch
cut-off	Grenzwert
Gesamt-IgE	gesamtes gemessenes Immunglobulin E
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
in-vivo	bezeichnet in der Wissenschaft Prozesse, die im lebendigen Organismus unter physiologischen Bedingungen ablaufen (lateinisch für ‚im Lebendigen‘)
in-vitro	bezeichnet organische Vorgänge, die außerhalb eines Lebewesens stattfinden (lateinisch für ‚im Glas‘)
slgE	spezifisches Immunglobulin E
V.a.	Verdacht auf
Einheiten	
C°	Grad Celcius

d	Tag
h	Stunde
kU/l	kilo-Units pro Liter
mm	Millimeter

1. Einleitung

1.1 Die Entdeckung eines neuartigen Allergens

Als schwerwiegendste Ausprägung einer allergischen Reaktion gilt die Anaphylaxie, welche eine systemische Immunreaktion mit fulminanten Verlaufsformen bis hin zum potenziell lebensbedrohlichen allergischen Schock bezeichnet [1], [2]. Nahrungsmittel, Insektengift und Medikamente zählen zu den häufigsten Auslösern [3], [4]. In vielen Fällen ist es jedoch äußerst schwierig den ursächlichen Faktor zu detektieren [3]. Wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre führten zur Identifizierung des Oligosaccharids Galaktose- α -1,3-Galaktose (α -Gal) (Abbildung 1) als neuartiges Allergen mit komplexen Kreuzreaktionen und hoher klinischer Relevanz [5]–[11]. Bisher ungewöhnliche oder als idiopathisch deklarierte Anaphylaxie-Fälle erhalten vor diesem neuen Kontext möglicherweise eine plausible Erklärung.

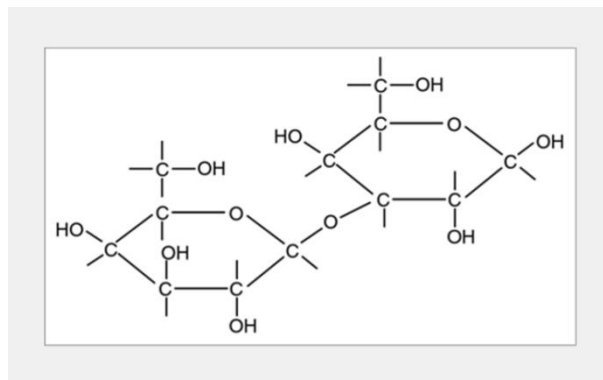


Abbildung 1 Summenformel der Galaktose-alpha-1,3-Galaktose

(H. Saleh et al. Clin. Mol. Allergy 2011) [7]

Als ubiquitäre Glykosylierung kommt α -Gal auf Glykoproteinen aller Säugetiere, mit Ausnahme von Primaten und Menschen, vor [12]. Dieses immunologisch bedeutsame Phänomen resultiert aus einer Inaktivierung des zuständigen Enzyms, der α -1,3-Galaktosyltransferase, was zum Verlust einer Glykosylierung mit α -Gal führt [12]. Konsekutiv bilden α -Gal-negative Spezies spezifische Antikörper gegen

das α -Gal Epitop vom Typ IgG, die im Zusammenhang mit der hyperakuten Abstoßungsreaktion eine wichtige immunologische Barriere in der Xenotransplantation darstellen [13]. Forschungsarbeiten der letzten Jahre konnten zeigen, dass manche Individuen außer der physiologischen IgG-Produktion im Laufe ihres Lebens auch IgE-Antikörper gegenüber α -Gal (Anti- α -Gal-IgE) entwickeln können, was zu schweren allergischen Systemreaktionen führen kann.

In den Fokus der Allergologie gelangte das Kohlenhydratepitop zunächst im Zusammenhang mit einer Häufung anaphylaktischer Reaktionen nach Primärgabe des chimären therapeutischen Antikörpers Cetuximab im Jahre 2008 [14]. Anaphylaxien bei immuntherapeutischen Arzneimitteln sind eine bekannte Nebenwirkung und werden für Cetuximab in der Produktinformation mit 3% angegeben [14]. Auffälligkeiten ergaben sich jedoch im Südosten der USA. So zeigten sich dort bei 22% der behandelten Patienten schwere Reaktionen bereits bei Erstgabe des therapeutischen Antikörpers, während in onkologischen Zentren im Nordosten der USA nur bei 1% Anaphylaxien verzeichnet wurden [15], [16]. Reaktionen wie Larynxödem, Bronchospasmus oder Hypotension traten innerhalb von Minuten nach Infusionsapplikation auf und waren somit klinisch kompatibel mit einer IgE-mediierten allergischen Sofortreaktion [15], [17]. In weiteren Analysen erwiesen sich spezifische präformierte IgE-Antikörper auf die Glykosylierung mit α -Gal des murinen Fab-Fragments der schweren Kette des Antikörpers Cetuximab als ursächlich für die allergischen Reaktionen [18], [19]. Ein neuartiges Allergen war entdeckt.

Die starke regionale Varianz führte bereits in diesem Zusammenhang zu dem Verdacht, dass eine Umweltexposition in Form einer Histoplasmose, durch Amöben, Zecken, Coccidiomycosis, Nematoden (Fadenwürmer) oder durch Cestoden (Bandwürmer) zu einer Primärsensibilisierung auf α -Gal führen könnte [14].

Im Zuge der Entdeckung von α -Gal als potentes Allergen beobachtete die Arbeitsgruppe um Platts-Mills die geografische Häufung eines Patientenkollektivs mit einer Nahrungsmittelallergie auf rotes Fleisch, welche eine auffallende Übereinstimmung mit der Verteilung der Anaphylaxien auf Cetuximab aufwies [5]. Es

bestätigte sich der Verdacht, dass auch im Zusammenhang mit dieser Nahrungsmittelallergie α -Gal als auslösendes Allergen agiert [5]. Basierend auf dieser Erkenntnis folgten Fallberichte aus aller Welt, die eine genauere Charakterisierung der mit α -Gal assoziierten Nahrungsmittelallergie ermöglichten [5]–[7], [10], [11], [21], [22].

Im Vergleich zum bisherigen Verständnis IgE-mediierter Soforttypallergien weist diese einige gravierende Unterschiede auf. So wurde bisher davon ausgegangen, dass Nahrungsmittelallergien in erster Linie durch Proteine vermittelt werden [20]. Durch α -Gal wird nun jedoch ein Kohlenhydrat als kausales Allergen mit schweren Anaphylaxien und Urtikaria in Verbindung gebracht [21]. Allergische Potenz haben prinzipiell alle Lebensmittel, die Glykosylierungen mit α -Gal tragen [5]. Das Kohlenhydratepitop stellt somit ein speziesübergreifendes Panallergen in erster Linie für Säugetierfleisch von Huftieren (Rind, Schwein, Lamm, Ziege und Wild) dar [5]. Auch Innereien weisen eine besonders starke Immunogenität auf [22]. Bereits nach 1-2 g wurden massive Reaktionen beobachtet, was auf den erhöhten α -Gal-Epitop-Gehalt in Innereien zurückgeführt wird [22]. Darüber hinaus sind jedoch auch Gelatine und gelatinehaltige Produkte bei α -Gal sensibilisierten Personen in der Lage anaphylaktische Reaktionen auszulösen [10], [23]. Selbst sezernierte Säugetierglykoproteine wie Thyreoglobulin, Fibrinogen oder Immunglobuline tragen Glykosylierungen mit α -Gal [24]. So kann auch das in Kuhmilch enthaltene tierische IgG bei stark betroffenen Personen immunogen wirken [5].

Eine weitere Besonderheit im Vergleich zu anderen Nahrungsmittelallergien ist das Phänomen einer zeitlichen Latenz der allergischen Reaktionen von 3 - 6 Stunden [5]. Allergische Typ-I-Reaktionen treten klassischerweise 5 - 30 Minuten nach Aufnahme des auslösenden Allergens auf und wurden bisher nur sehr selten mit maximal bis zu 2 Stunden Verzögerung beobachtet [25]. Somit handelt es sich serologisch zwar um eine IgE-medierte Soforttypallergie, die jedoch in diesem Fall erst verzögert auftritt [26]. Als ursächlich für diese Verzögerung werden Prozesse der Verdauung bis zur Freisetzung des letztendlichen Allergens vermutet [5]. Im Gegensatz dazu zeigen Anaphylaxien im Zusammenhang mit Cetuximab keine zeitliche Latenz, da das

Medikament intravenös verabreicht wird und so die Glykosylierung mit α -Gal direkt immunogen wirken kann [18], [19].

Klinisch präsentiert sich die mit α -Gal assoziierte Allergie mit Symptomen wie der generalisierten Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe oder einer vital bedrohlichen Anaphylaxie mit Kreislaufdysregulation [5]. Zudem werden Nausea, Diarrhoe und Dyspepsie als Prodromi beschrieben [5]. Im Zusammenhang mit Anaphylaxien sind schon seit langem sogenannte Cofaktoren bekannt, welche die Reizschwelle einer allergischen Reaktion absenken können [27]. Dokumentierte Cofaktoren sind: körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, nichtsteroidale anti-inflammatorische Agenzien (NSAID) und Infektionen [28]. Auch bezüglich der mit α -Gal assoziierten Anaphylaxien werden Cofaktoren vermutet, die letztendlich bei sensibilisierten Personen eine anaphylaktische Reaktion triggern können [29].

Als weitere Allergenquellen im Zusammenhang mit α -Gal spielen in der intravenösen Flüssigkeitstherapie eingesetzte, kolloidale Plasmaexpander tierischen Ursprungs eine Rolle [10]. In den Kolloiden Gelatinepolysuccinat und Polygelin konnten Glykosylierungen mit α -Gal nachgewiesen werden [10]. So könnten in Vergangenheit beobachtete anaphylaktische Reaktionen auf obige Plasmaexpander [30] oder intraoperative teils lebensbedrohliche Narkosezwischenfälle nach Gabe kolloidaler Lösungen [31]–[33] möglicherweise ebenfalls durch allergische Reaktionen auf α -Gal bedingt sein.

In vielerlei Hinsicht revolutioniert somit die Entdeckungsgeschichte und genaue Charakterisierung des Allergens das Verständnis allergologischer Zusammenhänge. Die Erkenntnis, dass im Zusammenhang mit α -Gal ein Kohlenhydrat als kausales Allergen mit schweren Anaphylaxien in Verbindung gebracht wird [21] sowie die um Stunden verzögerten Reaktionen vor dem Hintergrund einer IgE-medierten Soforttypallergie sind äußerst ungewöhnlich und verschleiern lange einen kausalen Zusammenhang [26]. Ein weiteres völlig neues und bis dato außergewöhnliches Phänomen ist jedoch die Primärsensibilisierung auf α -Gal, welche nach heutigem Wissenstand in Form von Zeckenstichen erfolgen kann [34], [35].

In Verbindung mit dem Kohlenhydratepitop α -Gal wurde somit erstmals ein kausaler Zusammenhang zwischen Ektoparasit und IgE-mediiertes allergischer Kreuzreaktionen des Menschen hergestellt [34], [35].

1.2 Zecken als Allergieauslöser

Die kohärente geographische Verteilung im Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen auf den therapeutischen Antikörper Cetuximab [14], [15] sowie im Hinblick auf α -Gal-assoziierte Nahrungsmittelallergien [5] implizierte bei der Primärsensibilisierung einen exogenen und regional gebundenen Faktor.

Bereits 2007 beobachteten van Nunen et al. in Australien einen Zusammenhang zwischen einer Allergie auf rotes Fleisch und Stichen der Zeckenspezies *Ixodes holocyclus* [34]. Es wiesen in ihrer Studie 24 von 25 Patienten mit Fleischallergie eine positive Anamnese auf Zeckenstiche mit ausgeprägter Lokalreaktion an der Stichstelle auf [34]. Im Zuge der Entdeckung von α -Gal als Allergen berichteten Commins et al. 2009 von 24 Patienten mit verzögerter Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria nach dem Konsum von rotem Fleisch und identifizierten im Serum aller Patienten spezifisches IgE auf α -Gal [5]. Auch in diesem Kontext gaben über 80% der Studienteilnehmer ein Zeckenstichereignis vor Beginn der Symptome an [5].

Der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen Zeckenstichen und Anti- α -Gal-IgE-Bildung konnte in Folgestudien weiter gestützt werden [35]. So zeigte sich, dass Regionen mit hoher Prävalenz für das, von Zecken übertragene, Rocky-Mountain-Fleckfieber mit der geographischen Verteilung der gehäuften anaphylaktischen Reaktionen auf Cetuximab übereinstimmten [35]. Darüber hinaus fiel eine positive Korrelation zwischen der geografischen Verteilung der Fälle einer IgE-mediierten Fleischallergie im Südosten der USA und dem Vorkommen der heimischen Zecke *Amblyomma americanum* auf [5]. Weitere Hinweise lieferte die Beobachtung von Commins et al., dass die Präsenz von Anti- α -Gal-IgE in zeckenarmen Gebieten der USA und Nordschweden sehr viel geringer ist als in Zeckenendemiegebieten [35]. Sowohl ein deutlicher Anstieg des Anti- α -Gal-IgE Titers nach Zeckenstichen

(Abbildung 2) als auch eine signifikante Korrelation zwischen Anti- α -Gal-IgE und Antikörpern des Typs IgE auf Zeckenproteine der Gattung *Amblyomma americanum* (Abbildung 3) stützten weiter die Plausibilität eines Kausalzusammenhangs zwischen Ektoparasit und Nahrungsmittelallergie [35].

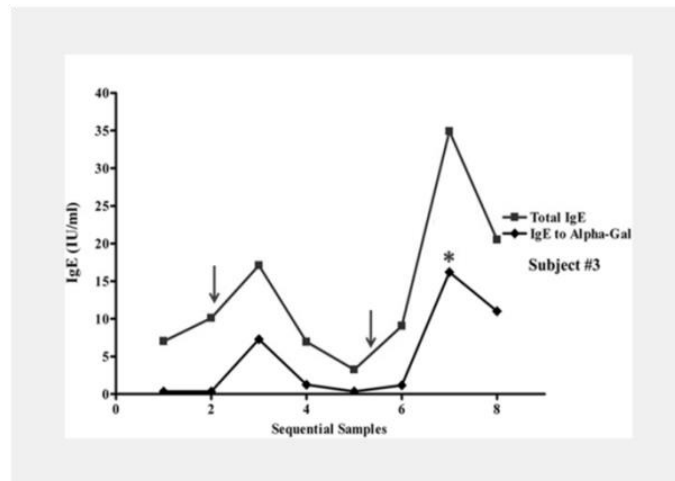


Abbildung 2 Zeitlicher Verlauf der α -Gal Serumspiegel nach Zeckenstichen - (Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2011)[35] [Zeckenstichereignisse sind mit Pfeilen gekennzeichnet, * Kennzeichnung einer mit α -Gal assoziierten anaphylaktischen Reaktion]

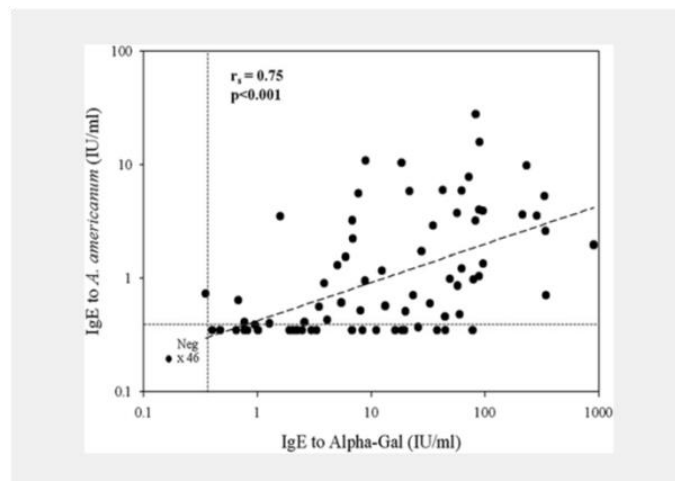


Abbildung 3 Korrelation von Anti- α -Gal-IgE und Antikörper des Typs IgE auf Zeckenproteine der Gattung *Amblyomma americanum* - (Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2011)[35]

Amblyomma americanum ist in Europa nicht heimisch [36]. Es scheint sich jedoch nicht um ein artspezifisches Phänomen zu handeln. So postulierten australische Untersuchungen einen Zusammenhang von Sensibilisierungen auf α -Gal mit der Spezies *Ixodes holocyclus* [34], [37]. Die Berichte der australischen Gruppe um Van Nunen über deutliche Lokalreaktionen nach Zeckenstichen dieser Gattung bei nahezu allen betroffenen Patienten bekräftigten die Vermutung eines Zusammenhangs von *Ixodes holocyclus* mit allergischen Reaktionen des Wirts [34]. Anfang 2013 lieferte die schwedische Arbeitsgruppe um C. Hamsten den ersten direkten Nachweis von α -Gal in Zecken [38]. Im Rahmen der Studie konnte im Gastrointestinaltrakt der Zeckenspezies *Ixodes ricinus* α -Gal immunhistochemisch sichtbar gemacht werden, was den potenziellen Zusammenhang von Zeckenexposition und Sensibilisierungen auf α -Gal weiter belegte [38]. In der aktuellsten Studie aus Japan konnte im Jahr 2015 zudem mittels Immunoblot α -Gal als Glykosylierung auf Speichelproteinen der Zeckenspezies *Haemaphysalis longicornis* nachgewiesen werden [39].

Bislang ungeklärt ist jedoch, ob Zeckenstiche die einzige Sensibilisierungsquelle im menschlichen Umfeld darstellen. Auch bleibt die Frage offen was eventuelle begünstigende Faktoren für die Ausbildung einer spezifischen IgE-Antwort des Wirts nach einem Zeckenstich sein könnten. Darüber hinaus kann derzeit noch keine prognostische Einschätzung gegeben werden wie hoch das Risiko sensibilisierter Personen ist eine klinische Symptomatik im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion zu entwickeln und was diesbezüglich mögliche Cofaktoren darstellen. Das aktuelle Krankheitskonzept ist in *Abbildung 4* dargestellt.

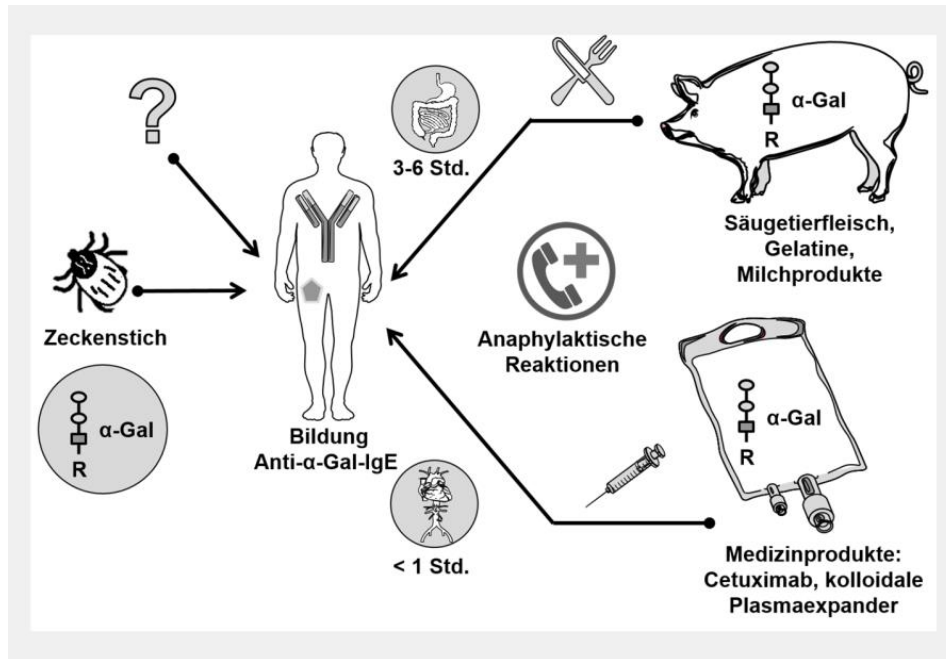


Abbildung 4 Aktuelles Krankheitskonzept [Die Konfrontation mit α -Gal während eines Zeckenstichs oder durch mögliche andere Sensibilisierungsquellen (?) führt bei manchen Individuen zur Bildung von spezifischem IgE auf α -Gal (**Anti- α -Gal-IgE**). Infolgedessen können anaphylaktische Reaktionen nach erneutem Kontakt mit α -Gal Determinanten auftreten. Bei Nahrungsmitteln (**Säugetierfleisch, Gelatine, Milchprodukte**) mit einer Verzögerung von **3-6 Stunden**, bei intravenöser Gabe von Medizinprodukten (**Cetuximab, kolloidale Plasmaexpander**) in weniger als **1 Stunde**.] (Verwendung der privaten Bildquelle mit freundlicher Genehmigung von Bildautor **Dr. med. Jörg Fischer** – Universitäts-Hautklinik Tübingen)

1.3 Heimische Zeckenspezies

Zecken (=Metastigmata, Ixodia) gehören zur Gattung der Spinnentiere und befallen als obligat hämatophage Parasiten sowohl Säugetiere als auch Vögel und Reptilien [40]. Durch ihre enorme Anpassungsfähigkeit an unterschiedliche Wirte und verschiedenste Habitate bevölkern sie nahezu alle terrestrischen Lebensräume von den Tropen bis über den nördlichen Polarkreis hinaus [40]. *Ixodes ricinus* gilt als die häufigste Zeckenart in Europa [41]. *Dermacentor reticulatus* ist in Deutschland derzeit lediglich herdartig verbreitet, zeigt jedoch starke Ausbreitungstendenzen [42]. Insbesondere diese beiden Zeckenarten kommen im Bereich des untersuchten

Gebietes vor und stehen unter Verdacht bei einer Primärsensibilisierung auf α -Gal ursächlich beteiligt zu sein. Beide Gattungen gehören zur Familie der Schildzecken (Ixodidae) [40].

1.4 Prävalenz α -Gal-assoziiertes allergischer Reaktionen

Der Wissenszuwachs um die, von α -Gal vermittelten, allergischen Reaktionen führt zu steigenden Fallzahlen weltweit. Zeckenendemiegebiete sind besonders betroffen [34], [35]. Insbesondere in Australien und den USA sind zahlreiche Fälle der zeckeninduzierten Allergie auf Säugetierfleisch beschrieben [44].

Platts-Mills und Commins aus Virginia dokumentierten über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren insgesamt 1000 Fälle einer manifesten Säugetierfleischallergie [44]. Es sind nicht nur Erwachsene betroffen [8]. So beschreibt Kennedy et al. eine Serie von 45 Kindern mit Reaktionen auf rotes Fleisch, welche spezifisches IgE auf α -Gal im Serum sowie Zeckenstiche mit auffälligen Lokalreaktionen in der Vorgeschichte aufwiesen [8]. Obwohl sich vor allem aus den südöstlichen US-Bundesstaaten Fallberichte häufen, tritt das Phänomen auch bis in den Mittleren Westen auf [44]. Das gesteigerte Bewusstsein und der Wissenszuwachs führen zu immer mehr verzeichneten Fällen [44]. Basierend auf der aktuellen Datenlage ist es daher noch nicht möglich eine Prävalenz für die Allgemeinbevölkerung der Region abzuschätzen [44].

Die australische Allergologin Van Nunen berichtet von insgesamt über 600 Patienten mit einer Allergie auf Säugetierfleisch in einem Beobachtungszeitraum zwischen 1985 und 2014 [45]. Basierend auf den gesammelten Daten wird die Prävalenz einer zeckeninduzierten Fleischallergie innerhalb der zeckenendemischen Gebiete um Sydney auf 1/550 geschätzt [45], was in etwa der Prävalenz einer Erdnussallergie entspricht [46].

Zur Situation in Europa sind bislang zahlreiche Fallberichte und einige Serien publiziert.

So wurde in Frankreich erstmals 2009 von Jacquenet et al. von zwei Fällen einer Säugetierfleischallergie berichtet sowie eine Sensibilisierung auf α -Gal im intrakutanen Hauttest auf Cetuximab bestätigt [9]. Im Jahre 2012 wurde eine weitere Serie mit 6 α -Gal-positiven Personen veröffentlicht, welche nächtliche Episoden mit Urtikaria und Angioödemem nach dem Verzehr von Säugetierfleisch aufwiesen [47]. Ebenfalls 2012 folgte die Veröffentlichung eines weiteren Kollektivs von 14 Patienten mit einer Allergie auf Schweine- oder Rinderniere, welche alle einen positiven Intrakutantest auf Cetuximab und laborchemisch Anti- α -Gal-IgE zeigten [22]. Es war in diesem Zusammenhang jedoch keine Information über eine Zeckenexposition enthalten [22].

Die schwedische Gruppe um Hamsten beschrieb bisher 39 Patienten mit einer Allergie auf rotes Fleisch [48]. In der Schweiz wurde Ende 2014 von 2 Patienten berichtet [49]. Aus Asien, Zentralamerika und Südafrika sind bisher nur Einzelfälle dokumentiert [45], [50], [51].

Neben der Erforschung und Charakterisierung von manifesten Reaktionen auf α -Gal wurden im Verlauf bereits Studien zur Prävalenz einer Typ-I-Sensibilisierung auf das Kohlenhydratepitop durchgeführt. Die erste große Studie zur Ermittlung der Prävalenz von Anti- α -Gal-IgE-Antikörpern in Nord- und Südeuropa wurde im März 2014 in Zusammenarbeit von Gonzales-Quintela et al. aus Spanien und Linneberg et al. aus Dänemark publiziert [52]. In der Querschnittsstudie wurde bei 2297 Dänen und 444 Spaniern Anti- α -Gal-IgE gemessen [52]. Zusätzliche Untersuchungen beinhalteten eine Hauttestung und epidemiologische Fakten, wobei eine Informationen zu Zeckenstichen in der Vorgeschichte nur in der dänischen Serie erhoben wurde [52]. Die Prävalenz von Anti- α -Gal-IgE wird bei einem Grenzwert von Anti- α -Gal-IgE ≥ 0.1 kUA/l mit 5.5% in der dänischen und 8.1% in der spanische Serie angegeben [52]. Bei einem Grenzwert von Anti- α -Gal-IgE ≥ 0.35 kUA/l wurde eine Prävalenz von 1.8% für die dänische und 2.2% für die spanische Studienpopulation ermittelt [52]. Die Präsenz der Antikörper zeigte eine positive Korrelation mit Zeckenstichen in der Vorgeschichte [52]. Darüber hinaus wurde ein positiver

Zusammenhang zwischen einer Seropositivität und einer atopischen Vorgeschichte der Probanden festgestellt [52].

Die aktuellste epidemiologische Studie aus dem Jahr 2015 wurde in Italien durchgeführt [53]. Innerhalb eines ländlichen Kollektivs mit hoher Zeckenexposition konnte eine deutlich höhere Prävalenz einer Sensibilisierung beobachtet werden [53]. So wurde in der Studienpopulation (n=421) bei einem Grenzwert von Anti- α -Gal-IgE \geq 0,1 kU/l eine Prävalenz von 24,7% ermittelt [53]. Unter Probanden einer städtischen italienischen Kontrollgruppe (n=80) zeigte sich dagegen nur bei 1,2% eine Sensibilisierung [53]. Bei 50% der Sensibilisierten war das Anti- α -Gal-IgE jedoch im Bereich niedriger Werte zwischen 0,1 - 0,35 kU/l [53]. Nur bei 2,1% konnte IgE $>$ 0,35 kU/l nachgewiesen werden [53]. Sowohl die Anzahl der Zeckenstiche als auch der Zeitpunkt des letzten Zeckenstichs innerhalb des letzten Jahres zeigte eine Korrelation mit den Serumtitern [53]. Darüber hinaus konnte ein positiver Zusammenhang der Prävalenz mit dem männlichen Geschlecht, einer Jagdaktivität der Probanden und einer Klassifikation als Atopiker aufgezeigt werden [53].

Auch in Deutschland konnten im Verlauf immer mehr Fälle allergischer Reaktionen auf α -Gal beobachtet werden, die das momentane Krankheitsverständnis repräsentieren [23], [54]–[56]. Die Arbeitsgruppe um Biedermann aus Tübingen publizierte bereits mehrere Arbeiten und Fallberichte im Zusammenhang mit dem neuen Allergen [23], [26], [55], [56]. So konnte das Phänomen der verzögerten Soforttypallergie auf α -Gal nicht nur auf rotes Fleisch [55], sondern auch im Zusammenhang mit Schweinenieren [56] und gelatinehaltigen Süßigkeiten [23] von Fischer und Caponetto bestätigt werden. In den Jahren 2012 bis 2014 wurden in der Universitäts-Hautklinik Tübingen insgesamt 55 Fälle einer Allergie auf α -Gal-haltige Determinanten diagnostiziert (unveröffentlichte Daten). Im Zuge der Aufklärung über das Phänomen der Typ-I-Sensibilisierung auf das Oligosaccharid Galaktose-alpha-1,3-Galaktose finden sich somit auch in Deutschland steigende Fallzahlen. Bis dato gibt es jedoch noch keine Studie über die Prävalenz einer Sensibilisierung auf das Kohlenhydratepitop in der deutschen Allgemeinbevölkerung oder unter besonderen Risikopersonen mit hoher Zeckenexposition.

1.5 Zielsetzung der Studie

Durch die Zunahme der Exposition gegenüber Zecken in Nordeuropa [41] laufen möglicherweise immer mehr Menschen Gefahr eine Sensibilisierung auf α -Gal mit anschließenden allergischen Kreuzreaktionen zu erwerben. Vor diesem Hintergrund stellt das Phänomen eine potenzielle Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung dar. Die vorliegende Studie wurde in Kooperation mit dem *Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg* als Pilotstudie zur Primärerhebung der Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal durchgeführt.

Als Studienpopulation wurde ein Hochrisikokollektiv mit einer vergleichsweise hohen Zeckenexposition gewählt. Als besonders gefährdet für Zeckenstiche wurden in diesem Zusammenhang Jäger und Mitarbeiter des Forstes eingestuft. In einer Reihenuntersuchung wurde mittels Messung des Anti- α -Gal-IgEs im Serum der Probanden geprüft, ob auch heimische Zeckenspezies in der Lage sind eine IgE-vermittelte Immunantwort auf α -Gal auszulösen und insbesondere wie viele Personen mit hoher Zeckenexposition von einer solchen Sensibilisierung betroffen sind. Darüber hinaus wurde eruiert, ob die Sensibilisierung auf α -Gal in Anbetracht der noch jungen Forschung ein neues Phänomen ist oder ob bereits in einer historischen Kontrollgruppe von 1998 Anti- α -Gal-IgE nachgewiesen werden kann.

Die Studienpopulation wurde zusätzlich durch die Befragung mittels eines Fragebogens charakterisiert. So konnten Informationen zur Messung des Expositionsgrades gegenüber Zecken gewonnen sowie weitere Informationen zu den Hintergründen der Probanden ermittelt werden. Ausgewählte Aspekte des Fragebogens wurden mit den Serumentern des Anti- α -Gal-IgEs korreliert um mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Es erfolgte zudem die Evaluation klinischer Angaben der Probanden hinsichtlich relevanter α -Gal-haltiger Determinanten.

2. Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienbeschreibung

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittsstudie, durch die in Deutschland erstmalig die Prävalenz einer Typ-I-Sensibilisierung auf das Oligosaccharid Galaktose-alpha-1,3-Galaktose innerhalb eines Hochrisikokollektivs ermittelt wurde. Geografisch wurde dazu der Naturpark Schönbuch mit seinen angrenzenden Landkreisen gewählt. Die Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal wurde mittels Quantifizierung spezifischer IgE-Antikörper im humanen Serum ermittelt. Zusätzlich wurde das Gesamt-IgE gemessen. Darüber hinaus wurde das aktuell untersuchte Kollektiv von 2013 mit einer historischen Gruppe von 1998 bezüglich der Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal verglichen. Dadurch konnte geprüft werden, ob es sich um ein neues allergologisches Phänomen handelt oder ob bereits vor 15 Jahren Sensibilisierungen auf α -Gal auftraten. Die Studienpopulation wurde zudem durch einen epidemiologischen Fragebogen charakterisiert. Ausgewählte Aspekte des Fragebogens wurden auf Zusammenhänge mit einer Sensibilisierung sowie mit der Höhe der Anti- α -Gal-IgE-Titer geprüft.

2.2 Einzugsgebiet: Der Naturpark Schönbuch und angrenzende Landkreise

Zur Aufklärung der Prävalenz einer Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb eines Hochrisikokollektivs in Süddeutschland wurde für die vorliegende Studie exemplarisch der Naturpark Schönbuch mit seinen angrenzenden Landkreisen untersucht. Der Naturpark umfasst eine Fläche ca. 15.600 Hektar und ist ein fast völlig geschlossenes und weitgehend unbesiedeltes Waldgebiet [57]. Mit einer Jahresdurchschnittstemperatur von ca. 8,7 C° und der durchschnittlichen Jahresniederschlagsmenge von 740 - 770 mm herrscht in der Schönbuchregion ein warmes, trockenes und submontanes Klima [58]. Geographisch ist der Schönbuch in der Mitte Baden-Württembergs zwischen Böblingen, Aichtal, Reutlingen/Tübingen

und dem Herrenberger Gäu gelegen [57]. Es wurden somit die angrenzenden Landkreise Tübingen, Reutlingen, Böblingen und Esslingen für die Probandenrekrutierung einbezogen. Da jedoch auch bei der Kreisjagdbehörde in Stuttgart Jagdpächter registriert sind, die zur Jagdausübung in der untersuchten Region befugt sind, wurde zudem Stuttgart als fünfter Landkreis eingeschlossen.

2.3 Beschreibung der Studienpopulation

Als Risikopersonen für eine hohe Zeckenexposition wurden zum einen Jäger mit Jagdausübung im Naturpark Schönbuch und/ oder Waldgebieten der angrenzenden Landkreise eingestuft. Zum anderen waren in diesem Kontext jedoch auch weitere Personengruppen, die sich aus beruflichen Gründen besonders viel in Wald- und Wiesenflächen aufhalten, als Hochrisikopersonen zu klassifizieren. Daher wurde die Studienpopulation um Mitarbeiter des Forstbereichs innerhalb des untersuchten Bezirks erweitert. Beide Personengruppen wurden zusammengefasst als eine Risikogruppe betrachtet, die in hohem Maße gefährdet ist von Zecken gestochen zu werden.

2.3.1 Populationsbeschreibung und Rekrutierung der Jäger

Die Gruppe der Jäger umfasste Personen mit der Erlaubnis zur Jagdausübung im Naturpark Schönbuch und/ oder Waldgebieten in den angrenzenden Landkreisen Tübingen, Böblingen, Stuttgart, Esslingen und Reutlingen. Die Registrierung in der Kreisjagdbehörde als volljährige Person mit Jagdausübungsrecht im Naturpark Schönbuch und/ oder angrenzenden Waldgebieten galt hierbei als Einschlusskriterium.

Durch die Zusammenarbeit mit den zuständigen Kreisjagdbehörden der Landratsämter konnte das Register der Revierinhaber und Revierpächter als Datenquelle für die flächendeckende Kontaktaufnahme im untersuchten Gebiet genutzt werden. Es wurde darüber hinaus im Anschreiben gebeten die

Informationsmaterialien an alle Personen, die im entsprechenden Revier jagen weiterzugeben. Interessierte Jäger meldeten sich auf eigene Initiative über das Kontaktformular oder über die angegebenen Kontaktdaten im Studienzentrum um einen Termin für die Teilnahme an der Studie, inklusive der Bearbeitung des Fragebogens und der Blutentnahme, zu vereinbaren.

Analog zu den in der Kreisjagdbehörde registrierten Jagdpächtern und Revierinhabern wurden für Tübingen (n=82), für Reutlingen (n=184), für Stuttgart (n=31), für Esslingen (n=261) und für Böblingen (n=102) Fragebögen verschickt.

2.3.2 Populationsbeschreibung und Rekrutierung des Forstbereichs

Das Kollektiv der Forstmitarbeiter definierte sich als Personenkreis mit beruflicher Tätigkeit als Forstarbeiterhelfer, Forstarbeiter, Forstmaschinenführer, Forstwirt, Forstwirtschaftsmeister, Forsttechniker/-ingenieur, Diplom-Forstwirt oder Forstwissenschaftler in Voll- oder Teilzeit für die Forstbehörden der Landkreise Tübingen, Böblingen, Stuttgart, Esslingen und Reutlingen im Naturpark Schönbuch und/ oder angrenzenden Waldgebieten. Einschlusskriterium bildete eine Tätigkeit im Forstwesen und die Volljährigkeit.

Die flächendeckende Kontaktierung der Personen aus dem Forstbereich wurde durch die Zusammenarbeit mit dem *Ministerium für Ländlichen Raum und Verbraucherschutz Baden-Württemberg* in Stuttgart realisiert. Das Anschreiben wurde als Ankündigung des Ministeriums durch die *Abteilung 5 Waldwirtschaft/Landesbetrieb ForstBW* auf die Zielgruppe adaptiert. Zur elektronischen Datenübermittlung konnte der interne E-Mail-Verteiler genutzt werden. Allen Mitarbeitern der Forstbehörden der Landkreise Tübingen, Böblingen, Stuttgart, Esslingen und Reutlingen wurden auf diesem Weg Informationen zur Studie bereitgestellt.

Auch interessierte Mitarbeiter der Forstbehörden meldeten sich auf eigene Initiative über die angegebenen Kontaktdaten im Studienzentrum zur Terminvergabe. Zudem

konnten sich Forstmitarbeiter auch im Rahmen einer zweitägigen Fortbildungsveranstaltung des ForstBW im forstlichen Stützpunkt Pfronstetten an der Studie beteiligen.

2.3.3 Populationsbeschreibung der historischen Kontrollgruppe

In der Zeit von Mai 1996 bis November 1999 wurde durch das *Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg* im Rahmen einer seroepidemiologischen Untersuchung bei 3200 Forstbediensteten aus 133 Forstämtern Blut abgenommen und auf im Wald vorkommenden Infektionskrankheiten untersucht. Aus den Landkreisen Esslingen und Böblingen wurde, mit Einverständnis der Studienteilnehmer, Serum von 85 männlichen Probanden aus dem Jahr 1998 für die Nutzung wissenschaftlicher Zwecke archiviert, auf welches für die Studie zurückgegriffen werden konnte.

2.4 Methoden

Im folgenden Kapitel werden für die Studie relevante Grundlagen der Allergologie und die verwendeten Methoden erläutert. Es enthält zudem Informationen zum Ethikvotum sowie eine Erklärung zur Mitarbeit innerhalb der Studie.

2.4.1 Erläuterung relevanter allergologischer Grundbegriffe und Grundlagen der allergologischen Diagnostik

Zur besseren Verständlichkeit des Labor- und Ergebnissteils werden zunächst für die Studie relevante allergologische Grundbegriffe sowie die Grundlagen der allergologischen Diagnostik kurz erläutert.

Als Allergie wird im Allgemeinen eine fehlgeleitete Überreaktion des spezifischen Immunsystems auf, an sich harmlose, Fremdstoffe der Umgebung bezeichnet [59]. Die Fehlregulation kann dabei unterschiedliche Akteure der spezifischen Immunreaktion betreffen [59]. So werden nach Coombs und Gell allergische Reaktionen je nach pathophysiologischem Mechanismus in vier Subgruppen unterteilt, welche in *Tabelle 1* dargestellt sind [59].

Allergie-Typ	Pathomechanismus
TYP I	Mastzell- und IgE vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom Soforttyp)
TYP II	Zytotoxische Immunreaktion
TYP III	Immunkomplexvermittelte Immunreaktion
TYP IV	Zellulär (T-Zell) vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom verzögerten Typ)

Tabelle 1 Einteilung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell (J. Saloga et al. Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis, Schattauer, 2011)[59]

Bei der mit α -Gal in Verbindung gebrachten allergischen Reaktionen handelt es sich, wie bereits in *Kapitel 1.1* beschrieben, um eine Typ-I-Reaktion mit konsekutiver Bildung spezifischer IgE-Antikörper auf das Oligosaccharid α -Gal [5], [6], [9], [14].

Die Typ-I-Allergie oder Allergie vom Soforttyp zeichnet sich durch eine unmittelbare Reaktion auf das auslösende Allergen aus [59]. Die zugrundeliegende Pathophysiologie basiert dabei auf einer zytokinvermittelten B-Zellaktivierung durch fehlgeleitete TH2-Helferzellen [59]. Aktivierte B-Zellen differenzieren daraufhin zu sogenannten B-Plasmazellen, welche in der Lage sind spezifische IgE-Antikörper auf das Allergen zu produzieren [59]. Das gebildete allergenspezifische IgE wird an der Zelloberfläche von basophilen Granulozyten und Mastzellen als zellständiger Antikörperrezeptor gebunden [59]. In beiden Zelltypen liegen Granula vor, welche Entzündungsmediatoren, wie unter anderem Prostaglandine, Leukotriene und Histamin, enthalten [59]. Bei erneutem Allergenkontakt führt die Bindung des Allergens an diese zellständigen IgE-Rezeptoren zu deren Quervernetzung, was eine Degranulation auslöst [59]. Die Ausschüttung der Entzündungsmediatoren führt dabei

zu den entsprechenden klinischen Symptomen, welche sich je nach betroffenem Gewebe unterscheiden [60]. So gehören zu allergischen Reaktionen unter anderem eine Rötung, Schwellung, Quaddelbildung und Juckreiz der Haut, eine Hypersekretion der Schleimhäute, eine bronchialer Konstriktion, der Juckreiz von Augen und Nasen-Rachenraum sowie gastrointestinale Symptome [60]. Je nach individueller Reaktionsbereitschaft kann eine Typ-I-Allergie schließlich zu einer Anaphylaxie, als systemische allergische Reaktion und schließlich durch histaminabhängige Vasodilatation zu einem anaphylaktischen Schock führen [60]. Vereinfacht ist die Pathophysiologie einer Typ-I-Allergie in *Abbildung 5* dargestellt.

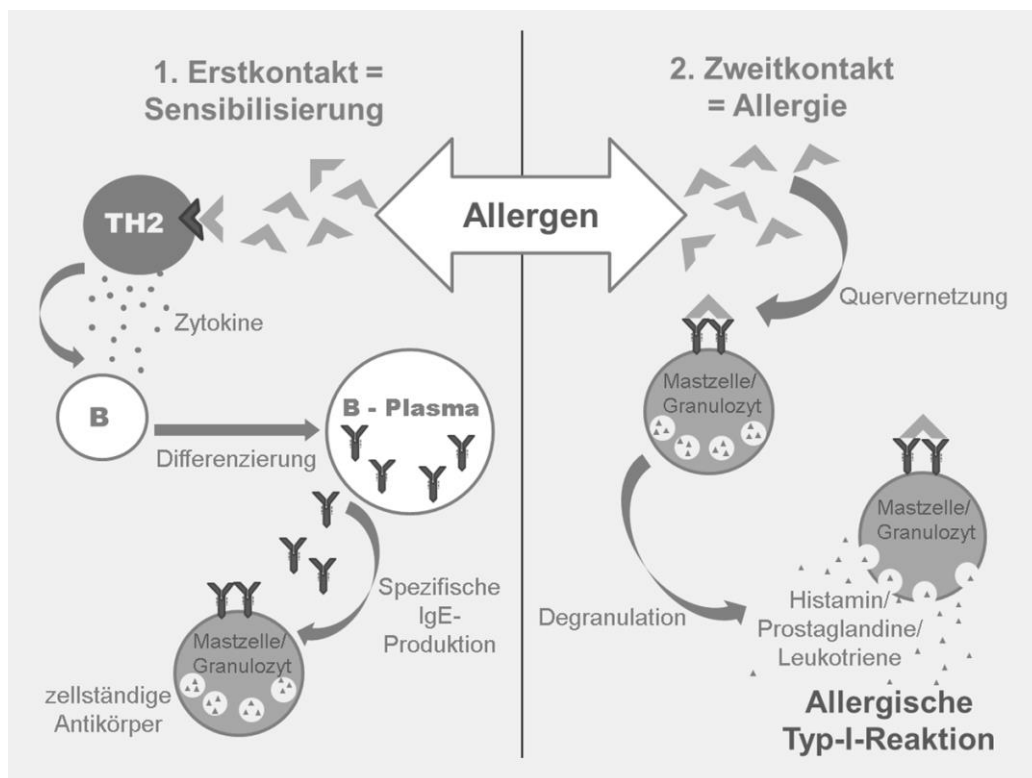


Abbildung 5 Schematische Darstellung einer Typ-I-Allergie vom Soforttyp

[1. Erstkontakt = Sensibilisierung: Die Fehlaktivierung von TH2-Helferzellen nach Allergenkontakt führt über Zytokine zu einer Differenzierung von B-Zellen in IgE-produzierende B-Plasmazellen. Frei werdendes allergenspezifisches IgE bindet als zellständiger Antikörper auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. Beide Zelltypen enthalten Granula. **2. Zweitkontakt = Allergie:** Die Quervernetzung der zellständigen IgE-Rezeptoren bei erneutem Allergenkontakt führt bei erneutem Allergenkontakt zur Degranulation und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren welche innerhalb weniger Minuten die klinische allergische Reaktion auslösen] (Bildquelle: eigene Abbildung)

In der Allergologie wird die Bildung von spezifischem IgE auf das auslösende Allergen im Rahmen einer Typ-I-Allergie als Sensibilisierung bezeichnet [61]. Eine stattgehabte Sensibilisierung ist dabei die obligatorische Voraussetzung für eine allergische Reaktion [61].

Der allergologische Begriff *Atopie* umschreibt eine erhöhte Bereitschaft IgE-medierte Allergien vom Soforttyp auszubilden [59]. Zu den Erkrankungsbildern des atopischen Formenkreises gehören dabei die allergische Rhinitis, allergisches Asthma und die atopische Dermatitis, welche bei betroffenen Personen häufig als Komorbiditäten auftreten [59]. Kennzeichnend ist, neben der entsprechenden Klinik, ein erhöhter Spiegel des Gesamt-IgEs [59]. Es gibt jedoch in der Literatur bislang keine einheitliche Definition für die Einstufung eines Patienten zum Atopiker. In der vorliegenden Studie erfolgt die Klassifizierung als Atopiker zum einen über entsprechende klinische Angaben der Probanden im Fragebogen, zum anderen wird jedoch auch die Höhe des Gesamt-IgEs in die Definition miteinbezogen.

Die allergologischen Diagnostik umfasst zum Nachweis einer Typ-I-Sensibilisierung sowohl Hauttestungen in-vivo als auch in-vitro Verfahren zum laborchemischen Allergienachweis.

Hauttestungen machen sich die lokale Reaktivität von Mastzellen der Unterhaut zunutze [62]. Bei sogenannten Pricktests (*prick engl. stechen*) werden die Allergene in fluider Form auf die Haut aufgetragen und mit einer Lanzette eingeritzt [62]. Ein positives Ergebniss misst sich an der jeweiligen Ausdehnung der histaminabhängigen Rötung und Schwellung der Haut [62]. Im Zusammenhang mit Sensibilisierungen auf α -Gal zeigten sich jedoch lediglich schwache Reaktionen in der konventionellen Prick-Testung mit Fleischextrakten [5]. Es wird angenommen, dass in diesem Zusammenhang das α -Gal Epitop auf dem intakten Protein noch nicht zur Quervernetzung führt [5]. Die Ergebnisse der Prick-Testung korrelierten weder mit den spezifischen IgE Titern, noch mit der Schwere der Reaktion auf α -Gal [5].

Zur intensiveren Immunstimulation kann das Allergen in der Hauttestung jedoch auch intrakutan eingespritzt werden [62]. Im Zusammenhang mit α -Gal wurde die Intrakutantestung mit Cetuximab durchgeführt, was bei allergischen Probanden schon in der geringsten Dosierung stark positive Hautreaktionen auslöste [9]. Es hat sich daher für die in-vivo Diagnostik mit α -Gal die Intrakutantestung mit Cetuximab etabliert.

Für den Nachweis einer Typ-I-Sensibilisierung kommen des Weiteren auch in-vitro Verfahren zur serologischen Allergiediagnostik zum Einsatz. In der Blutbahn zirkulierende spezifische IgE-Antikörper werden dabei mittels Sandwich-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) quantifiziert [63] (*siehe Kapitel 2.4.2*). Die Menge des zirkulierenden IgEs wird zwar zunächst als absoluter Wert in kU/l (kilo-Units pro Liter) ermittelt, in der Praxis werden die Werte jedoch in sogenannte CAP-Klassen (*engl. capacity*) angegeben und analog der Subklassifizierung als *negativ / grenzwertig positiv / schwach positiv / positiv / stark positiv / sehr stark positiv* in ihrer diagnostischen Wertung interpretiert [63]. Die Grenzwerte der CAP-Klassen sind laut WHO IRR75/502-Standard festgelegt und in *Tabelle 2* aufgeführt [63].

CAP-Klasse	spezifisches IgE (kU/l)	Diagnostische Wertung
0	0,10 – 0,34	Negativ
1	0,35 – 0,69	Grenzwertig positiv
2	0,70 – 3,49	Schwach positiv
3	3,50 – 17,49	Positiv
4	17,50 – 49,99	Stark positiv
5	50,00 – 99,99	Sehr stark positiv
6	>100	Sehr stark positiv

Tabelle 2 CAP-Klasseneinteilung der spezifischen IgE Werte
(Einheiten in kU/l mit entsprechender diagnostischer Wertung [63])

Als Ergänzung zur Ermittlung des spezifischen IgEs auf ein bestimmtes Allergen wird in der serologischen Diagnostik zudem die Menge des zirkulierenden gesamten IgEs

(Gesamt-IgE) gemessen [63]. So finden sich erhöhte Gesamt-IgE Werte insbesondere bei Patienten des atopischen Formenkreises [59]. Es können jedoch auch andere Faktoren wie das erhöhte Lebensalter, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen, Nikotin- und Alkoholgenuss zu erhöhten Gesamt-IgE Werten führen [64]. In der Allergiediagnostik ist die Messung des Gesamt-IgEs daher vor allem als ergänzende Methode zu betrachten und stets in Zusammenschau mit den spezifischen IgE-Werten sowie mit der klinischen Symptomatik zu bewerten [64].

2.4.2 Labormethoden, gültige Grenzwerte und Definitionen

Die serologische Diagnostik erfolgte auf einem ImmunoCAP® 250 der Firma Phadia, Freiburg. Die eingesetzten Tests zur Messung des spezifischen IgEs auf α -Gal und des Gesamt-IgEs sind Bestandteil der Routinediagnostik des allergologischen Labors der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Es wurden bei der Messung der Probandenseren die gängigen Grenzwerte und Empfehlungen für eine Allergiediagnostik mittels ImmunoCAP® übernommen. Die studienbezogenen Messungen wurden über die Laborprogramme „Lauris“ und „Swiss-Lab“ Klinikums angefordert, durchgeführt und validiert. Die Messwerte wurden in kilo-Units pro Liter (kU/l) angegeben.

2.4.2.1 Spezifisches IgE auf α -Gal – Messmethodik, Grenzwerte einer Sensibilisierung und CAP-Klassen-Einteilung

Die Messung des spezifischen IgEs mit dem ImmunoCAP® 250 erfolgt als Sandwich-ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) [65]. Dieses antikörperbasierten Nachweisverfahren nutzt enzymatische Reaktionen zur quantitativen Bestimmung von sIgE [66]. Das zu prüfende Allergen wird dazu in einer festen Phase aus einem Cellulosederivat gebunden und anschließend mit dem Patientenserum inkubiert [66]. Die Allergenquelle für α -Gal bildet hierbei bovines Thyreoglobulin [67]. Als sezerniertes Säugetierprotein weist es ausgeprägte Glykosylierungen mit α -Gal auf und bisherige Studien konnten eine hohe Sensitivität

sowie Spezifität für die Detektion von Anti- α -Gal-IgE nachweisen [5], [68]. Das spezifische IgE des Patientenserums reagiert mit dem kovalent gebundenen Thyreoglobulin der festen Phase [66]. Im Anschluss werden die gebundenen Anti- α -Gal-IgE Antikörper mit enzymmarkierten Anti-IgE-Antikörper besetzt und mit einem Entwicklerreagenz inkubiert [66]. Die bei der enzymatischen Substratumsetzung frei werdende Chemolumineszenz kann photometrisch erfasst werden und ermöglicht eine Quantifizierung des spezifischen IgEs [66]. Dabei verhält sich die Fluoreszenz direkt proportional zur sIgE-Konzentration in der Serumprobe [66].

Als Cut-Off (Grenzwert) für die Messung des spezifischen IgEs im Sinne einer Sensibilisierung gilt laut Herstellerinformation in der allgemeinen Allergiediagnostik der Wert sIgE $\geq 0,35$ kU/l, der auch als CAP-Klasse 1 bezeichnet wird [65]. Es können in Anbetracht des technischen Fortschritts jedoch auch weit niedrigere Konzentrationen zuverlässig erfasst werden. So hat sich in den bisherigen Studien zur Bestimmung der Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal das untere Messlimit von sIgE $\geq 0,1$ kU/l als Cut-Off durchgesetzt [52], [53]. Zur besseren Vergleichbarkeit im internationalen Kontext wird die Prävalenz für das Hochrisikokollektiv daher zunächst laut *Tabelle 3* angegeben.

Anti- α -Gal-IgE (kU/l)	$\geq 0,1$	$< 0,1$
Klassifizierung	Sensibilisiert	Nicht sensibilisiert

Tabelle 3 Prävalenz einer Sensibilisierung (Cut-Off $\geq 0,1$ kU/l)

Darüber hinaus wurden die Serumtiter jedoch auch laut der offiziellen Herstellerempfehlung und somit analog der allgemein gültigen Allergiediagnostik eingestuft [65] (*Tabelle 4*).

Anti- α -Gal-IgE (kU/l)	$\geq 0,35$	0,1 - 0,34	$< 0,1$
Klassifizierung	Sensibilisiert	Fraglich sensibilisiert	Nicht sensibilisiert

Tabelle 4 Phadia-Grenzwerte einer Sensibilisierung [Die Kategorie `Fraglich sensibilisiert` ist laut Phadia die CAP-Klasse 0 und wird somit in der allgemeinen Allergiediagnostik als *negativ* gewertet]

Nach der Quantifizierung des spezifischen IgEs auf α -Gal wurde analog der allgemeinen allergologischen Praxis (*siehe Kapitel 2.4.1*) unter den Sensibilisierten Probanden die Subklassifizierung in CAP-Klassen durchgeführt. Die Grenzwerte der CAP-Klassen sind laut WHO IRR75/502-Standard festgelegt und wurden von Phadia für die Allergiediagnostik übernommen [69]. Analog dazu galten auch für die vorliegende Studie die in *Tabelle 2* dargestellten Grenzwerte und Interpretationen.

2.4.2.2 Gesamt-IgE und Definition der Atopie

Auch die Messung des zirkulierenden Gesamt-IgEs wurde mittels ImmunoCAP® 250 realisiert. Das Gesamt-IgE wurde dabei ebenfalls mittels Sandwich-ELISA bestimmt [70]. Es wurden dazu Anti-IgE-Antikörper kovalent an der festen Phase gebunden und anschließend mit dem Patientenserum inkubiert [70]. Das gebundene IgE wurde danach an enzymmarkierte Antikörper gekoppelt und die Fluoreszenz des Eluats gemessen [70]. Für die Beurteilung galten analog zur Herstellerinformation die in *Tabelle 5* aufgeführten Grenzwerte [69].

Gesamt-IgE (kU/l)	Beurteilung
< 20	Allergie unwahrscheinlich
20 – 100	Allergie möglich
>100	Allergie wahrscheinlich

Tabelle 5 Interpretation des Gesamt-IgEs laut Phadia

Auch bei Gesamt-IgE Werten von >100 kU/l gilt eine demnach Allergie jedoch lediglich als wahrscheinlich [69]. Da es in der Literatur keine einheitliche Definition zur Klassifikation als Atopiker gibt, wurde studienintern ein etwas höherer Grenzwert von

einem Gesamt-IgEs ≥ 150 kU/l festgelegt und zudem klinische Angaben im Fragebogen in die Definition miteinbezogen (*siehe Kapitel 2.4.3*).

Als Atopiker gilt im Rahmen der Studie demnach ein Proband, der im Fragebogen im Zusammenhang mit Pollen oder Tierhaaren (Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b) mindestens ein klinisches Zeichen einer Allergie wie *Juckreiz und Tränen der Augen, Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung, Hustanfalle und Husten oder Ekzeme* angibt und/oder ein Gesamt-IgEs ≥ 150 kU/l aufweist.

2.4.3 Standardisierter Fragebogen

Zur Evaluierung der Hintergrundinformation des untersuchten Kollektivs wurde eigens ein standardisierter Fragebogen entworfen (*siehe Anhang 1*). Der „*Fragebogen zu Umwelteinflüssen*“ beinhaltete 76 Fragen zu den folgenden 6 Kategorien:

- I. Aufenthalt in der Natur
- II. Erfahrungen mit Zecken
- III. Erfahrungen mit stechenden Insekten
- IV. Erfahrungen mit Allergien
- V. Medizinische Behandlung als Quelle der Sensibilisierung
- VI. Auslandsaufenthalte & Lebenssituation

Die beiden relevanten Kapitel der vorliegenden Arbeit waren hierbei insbesondere *Kapitel II. Erfahrungen mit Zecken* und *IV Erfahrungen mit Allergien*. Es wurden außerdem demographische Daten, wie Alter und Geschlecht, erhoben. Aus Kapitel I. wurde lediglich eine Additionsvariable der durchschnittlichen Gesamtzeit auf Wald- und Wiesenflächen pro Monat während der Saison von März bis Oktober (in Stunden) ibernommen.

Bei der Bearbeitung durch die Probanden ibersehene und nicht ausgefüllte Antworten wurden in der SPSS Matrix als -9 kodiert um fehlenden Angaben bei der Auswertung nachvollziehen zu können.

2.4.3.1 Abschätzung des Zeckenkontakts

Erfragt wurden insbesondere Schätzungen zur Anzahl der Zeckenstiche während des ganzen Lebens, innerhalb der letzten 10 Jahre und detailliert auch in den letzten 12 Monaten.

Die geschätzten Zahlen wurden für die letzten 10 Jahre (*Abbildung 6*) und für das ganze Leben (*Abbildung 7*) als gruppierte Antwortmöglichkeiten angegeben.

Frage 30: Wie viele Zeckenstiche haben Sie geschätzt bislang in den LETZTEN 10 JAHREN gehabt?

<input type="checkbox"/> keine Stiche	<input type="checkbox"/> 21-30 Stiche
<input type="checkbox"/> 1-5 Stiche	<input type="checkbox"/> 31-50 Stiche
<input type="checkbox"/> 6-10 Stiche	<input type="checkbox"/> 51-100 Stiche
<input type="checkbox"/> 11-20 Stiche	<input type="checkbox"/> >100 Stichen

Abbildung 6 Auszug aus dem „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“
[geschätzte Anzahl der Zeckenstiche innerhalb der letzten 10 Jahre]

Frage 29: Wie viele Zeckenstiche haben Sie geschätzt bislang in Ihrem GESAMTEN LEBEN gehabt?

<input type="checkbox"/> keine Stiche (→ weiter mit Frage Nr. 37)	<input type="checkbox"/> 21-30 Stiche
<input type="checkbox"/> 1-5 Stiche	<input type="checkbox"/> 31-50 Stiche
<input type="checkbox"/> 6-10 Stiche	<input type="checkbox"/> 51-100 Stiche
<input type="checkbox"/> 11-20 Stiche	<input type="checkbox"/> >100 Stiche

Abbildung 7 Auszug aus dem „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“
[geschätzte Anzahl der Zeckenstiche innerhalb des gesamten Lebens]

Für die Angabe der Zeckenstiche innerhalb der letzten 12 Monate konnte im Freitext geantwortet werden. (*Abbildung 8*)

Frage 31: Wurden Sie in den letzten zwölf MONATEN von einer Zecke gestochen?

JA NEIN

Frage 32: Wie häufig wurden Sie in den letzten zwölf MONATEN gestochen?

____ - mal

Abbildung 8 Auszug aus dem „Fragebogen zu Umwelteinflüssen
[Zeckenstiche innerhalb der letzten 12 Monate]

Ferner war in diesem Teil des Fragebogens eine Frage zu Borreliose in der Vorgeschichte der Probanden enthalten. So konnte erschlossen werden, wie viele Probanden in der Vorgeschichte eine manifeste Borreliose Erkrankung angaben oder bei wie vielen bei dringendem Verdacht auf Borreliose antibiotisch behandelt wurde. Ergänzend wurde auch die Häufigkeit einer FSME Erkrankung erfragt.

Auch Informationen bezüglich des Gesundheitsverhaltens waren in diesem Kapitel enthalten. In diesem Zusammenhang wurde die Impfung auf FSME sowie die Anwendung von Zeckenschutz durch Schutzkleidung und /oder Repellents erfragt.

2.4.3.2 Eigenanamnese zu Allergien

Dieser Abschnitt diente zum Informationsgewinn über den Atopiestatus des Probanden. Im Fragebogen wurden in diesem Zusammenhang insbesondere Erfahrungen mit Pollen und Tierhaaren erfragt. Relevanten Fragen zeigen *Abbildung 9* und *Abbildung 10*.

Frage 54: Treten gesundheitliche Beschwerden auf, wenn Sie sich im Frühjahr zur Zeit der Baumblüte (von März bis Mai) im Freien aufhalten? (Mehrfachnennung möglich)

Juckreiz und Tränen der Augen

Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung

Husten oder Atemnot

Ekzeme (Hautausschläge)

Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 55: Treten gesundheitliche Beschwerden auf, wenn Sie sich im Sommer zur Zeit der Gräserblüte (von Mai bis August) im Freien aufhalten? (Mehrfachnennung möglich)

Juckreiz und Tränen der Augen

Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung

Husten oder Atemnot

Ekzeme (Hautausschläge)

Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Abbildung 9 Auszug aus dem Fragebogen „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“
[Erfragung des Atopiestatus – Pollenallergie]

Frage 56 a: Halten Sie ein Tier zu Hause? (Mehrfachnennung möglich)

<input type="checkbox"/> Hund	<input type="checkbox"/> Vögel (z. B. Wellensittich)
<input type="checkbox"/> Katze	<input type="checkbox"/> Pferd
<input type="checkbox"/> Kaninchen, Hase	<input type="checkbox"/> Fische
<input type="checkbox"/> Meerschweinchen, Hamster	<input type="checkbox"/> Reptilien (z. B. Leguan)
<input type="checkbox"/> Mäuse, Ratten	<input type="checkbox"/> andere: _____

Frage 56 b: Bekommen Sie gesundheitliche Beschwerden, wenn Sie sich in der Nähe einer Katze aufhalten oder diese streicheln? (Mehrfachnennung möglich)

Juckreiz und Tränen der Augen

Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung

Husten oder Atemnot

Abbildung 10 Auszug aus dem Fragebogen „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“
[Erfragung des Atopiestatus - Tierhaare]

Das Kriterium für die Definition als Atopiker galt als erfüllt, wenn das im Serum gemessene Gesamt IgE \geq 150 kU/l war und/oder im Fragebogen mindestens eine positive Antwort bei Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b gegeben wurde.

Der Abschnitt über Nahrungsmittel eruierte gezielt mit α -Gal in Verbindung gebrachte Lebensmittel (Rind-/Schweinefleisch, Innereien, Milch-/Milchprodukte, gelatinehaltige Produkte). Die Fragen zu den einzelnen Determinanten waren jeweils gleich aufgebaut und konnten mit Mehrfachantworten beantwortet werden. (*Abbildung 11*)

- Frage 61:** Sind innerhalb der letzten zehn Jahren beim Verzehr von Rind-/Schweinefleisch oder Wild gesundheitliche Beschwerden aufgetreten?
(Mehrfachnennung möglich)
- Juckreiz und Tränen der Augen
 - Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
 - Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
 - Husten oder Atemnot
 - Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
 - Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
 - Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit

 - Nein – es kommt zu *keinen* gesundheitlichen Beschwerden

Abbildung 11 Auszug aus dem Fragebogen „Fragebogen zu Umwelteinflüssen
[Erfragung der Reaktionen im Zusammenhang mit Lebensmitteln]

Alle Reaktionen auf Nahrungsmittel wurden nach dem in *Tabelle 6* aufgeführtem Schema beurteilt. Das Augenmerk hinsichtlich der Interpretation auf eine mit α -Gal assoziierte Reaktion lag insbesondere auf den allergischen Systemreaktionen.

Interpretation	Hauptkriterien (obligat)	Nebenkriterien (fakultativ)
Unverträglichkeit	(6) Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall	
Allergische Lokalreaktion	(2) Brennen Hals	(1) Juckreiz Augen (3) Niesanfälle
Allergische Systemreaktion	(5) Urtikaria und/oder 1 Kriterien (4), (6), (7) + 1 Nebenkriterium	(1) bis (7)
<p><u>Antwortmöglichkeiten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Juckreiz und Tränen der Augen (2) Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums (3) Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung (4) Husten oder Atemnot (5) Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht (6) Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall (7) Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit 		

Tabelle 6 Interpretationsschema der Symptomatik im Zusammenhang mit Nahrungsmitteln

2.4.4 Studienablauf

Mit Forstmitarbeitern und Jägern, die mit dem Studienzentrum Kontakt aufnahmen wurde ein Termin zur Teilnahme an der Querschnittsstudie vereinbart. Teilnehmer im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung des ForstBW's im forstlichen Stützpunkt Pfronstetten erhielten direkt vor Ort die Möglichkeit zur Teilnahme inklusive der Blutentnahme.

Nach der Anmeldung zur Teilnahme wurden die Probanden in der Universitäts-Hautklinik für eine wissenschaftliche Freibehandlung ambulant aufgenommen. Nach vorheriger Aufklärung durch einen Arzt und einer schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte einmalig eine Blutabnahme. Es wurden dabei 3

Serum-Monovetten (Fa. Sarstedt) mit 7,5 ml (nach Zentrifugation ca. 10-12 ml Serum) für die Durchführung der Allergiediagnostik abgenommen. Im entnommenen Serum wurde mittels ImmunoCAP® 250 System der Firma Thermo Fisher Phadia, Freiburg, sowohl das spezifische Anti- α -Gal-IgE als auch das Gesamt-IgE bestimmt. Im Rahmen des Kontaktes wurde darüber hinaus der standardisierte „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ ausgefüllt (*siehe Anhang 1*).

2.4.5 Vergleich des aktuellen Studienkollektivs mit der historischen Kontrollgruppe

Nach abgeschlossener Evaluation und Ermittlung der Prävalenz einer Sensibilisierung auf das Oligosaccharid α -Gal im aktuellen Studienkollektiv wurde ein Vergleich hinsichtlich der Prävalenz in einer historischen Kontrollgruppe von 1998 angestellt. Die archivierten Seren boten dabei eine vergleichbare Grundlage, da sie sowohl aus der gleichen Region stammten als auch aus demselben gewählten Hochrisikokollektiv aus Mitarbeitern des Forstes zusammengesetzt waren. Um weitere mögliche Störfaktoren zu eliminieren wurde zudem auf der Grundlage der Parameter Alter (\leq oder >40 Jahre), Geschlecht (männlich) und der Höhe des Gesamt-IgEs (\leq oder >100 kU/l) eine strukturgleiche Gruppe aus der aktuellen Studie von 2013 zusammengestellt. Es wurden somit zwei gematchte Gruppen mit je $n=85$ Probanden verglichen. Durch das vorgenommene Matching sollten etwaige Verzerrungen durch die oben aufgeführten Parameter vermieden werden.

Ziel dieses Abschnitts der Untersuchung war die Herausstellung einer möglichen dynamischen Entwicklung der Prävalenz innerhalb der untersuchten Region sowie innerhalb eines weitgehend strukturgleichen Studienkollektivs.

2.5 Ethikvotum und Einverständniserklärung der Probanden des historischen Datensatzes

Das Studienprotokoll der oben genannten Studie wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der *Eberhard Karls Universität Tübingen* als führende Ethikkommission (No.153/2013/BO2) und der Ethikkommission der *Landesärztekammer Baden-Württemberg* (No.B-F-2013-042) zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegt. Bezüglich der Nutzung der archivierten Studienserien des historischen Kollektivs lag die entsprechende Einverständniserklärung für die Archivierung und Verwendung der Serien für wissenschaftliche Zwecke vor, welche ebenfalls den Ethikkommissionen vor Durchführung der Messungen zur entsprechenden Prüfung vorgelegt wurde (Amendment 3).

Nach Erteilung des Ethikvotums wurde mit der Durchführung der Studie begonnen.

2.6 Durchführung der Untersuchung

Die Datenerhebung fand von Juli 2013 bis November 2013 statt. Der Studie liegen Datensätze von 300 Probanden für die Hauptstudie zugrunde. Hinsichtlich des Vergleichs zwischen aktueller Studienpopulation und der historischen Kontrollgruppe wurden 85 archivierte serologische Proben aus dem Jahre 1998 verwendet.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Datensätze aus den 300 Fragebögen wurde unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 23 für Windows realisiert. Das Programm konnte zur Erfassung der Daten sowie zur statistischen Auswertung genutzt werden [71]. Es umfasst alle wichtigen Verfahren der klassischen und modernen Statistik zur Klärung der Beziehungen zwischen Variablen sowie zur Erstellung von Häufigkeits- und Kreuztabellen [71].

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde demnach bei Ergebnissen mit $p<0,05$ angenommen [72].

Die Analyse der erfassten Datensätze involvierte folgende Berechnungen:

Um Korrelationen zwischen metrischen und nicht normalverteilten Variablen zu ermitteln wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach *Spearman-Rho* genutzt [73]. Die Beziehung zwischen den Variablen wird mittels Korrelationskoeffizient [$r_s=0,000$] angegeben, welcher sowohl die Stärke als auch Richtung des Zusammenhangs anzeigt. Ein Wert nahe -1 bezeichnet eine stark negative Korrelation. Dementsprechend spricht ein Wert nahe 1 für einen stark positiven Zusammenhang [73]. Liegt der Wert nahe 0 besteht keine Abhängigkeit. Für die Interpretation der Stärke des Zusammenhangs gilt ein Wert von 0,1 als schwach, ein Wert von 0,3 als mittel und ein Wert von 0,5 als stark. Der p-Wert bezieht sich in diesem Kontext auf die Signifikanz des Unterschiedes zwischen dem Korrelationskoeffizienten und der Zahl 0.

Der *Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest* wurde für die Prüfung von Beziehungen zwischen nominalen Variablen innerhalb einer Kreuztabelle angewendet [74]. Als Maß für den Zusammenhang wurde der Korrelationskoeffizient Cramér's-V ($V=0,000$) zur Beschreibung der Stärke der Korrelation zweier dichotomer Merkmale genutzt [74]. Für die Interpretation gilt auch hier ein Wert ein Wert von 0,1 als schwach, ein Wert von 0,3 als mittel und ein Wert von 0,5 als stark.

Der Vergleich zweier unabhängiger Gruppen wird mittels *Mann-Whitney-U-Test* als nicht-parametrischer Tests realisiert [75]. Die grafische Darstellung erfolgte als Boxplot [76]. Mittles Boxplot kann sowohl die Lage als auch die Streuung von Daten innerhalb einer Gruppe dargestellt werden. Der Median wird durch die horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt, die Box selbst enthält jeweils 50% der Werte (25%- bis 75%-Quantil). Die Ausdehnung der Box entspricht somit dem Interquartilsabstand. Die Antennen sind maximal 1,5-mal so lang, wie die Länge der Box und zeigen den größten und kleinsten Wert ohne Ausreißer an. Innerhalb der Antennen liegen 95% der Werte. Weitere Werte außerhalb dieser Darstellung sind sogenannte Ausreißer. Ausreißer sind durch ein Kreissymbol gekennzeichnet. Mit (*) gekennzeichnete Werte sind Extremwerte [76].

2.8 Erklärung zur Mitarbeit im Rahmen der Studie

Die aktive Mitgestaltung des Projekts erfolgte seit Juli 2012. In Zusammenarbeit mit Projektleiter Dr. med. Jörg Fischer wurde das Konzept der flächendeckenden Kontaktierung der Studienpopulation erarbeitet und der Ethikantrages fertiggestellt. Die weitere Tätigkeit umfasste zudem die Mitarbeit an der Konzeption des standardisierten Fragebogens, die Verfassung der Informationsunterlagen an die Studienteilnehmer sowie die Vorbereitung der entsprechenden 660 Sendungen und deren Auslieferung an die zuständigen Kreisjagdbehörden der Landratsämter. Des Weiteren wurde bei der venösen Blutentnahme und der Datenerhebung im Rahmen des Routineablaufs der Allergologie Tübingen sowie während der zweitägigen Fortbildungsveranstaltung des ForstBW's im forstlichen Stützpunkt Pfronstetten aktiv mitgewirkt. Die Tätigkeiten wurden unterstützt durch Doktorandin Johanna Hebsaker, die im weiteren Verlauf im gleichen Studienkollektiv den Zusammenhang zwischen Sensibilisierungen und Blutgruppen der Probanden untersuchte.

Nach Abschluss der Datenerhebung im November 2013 umfasste der Aufgabenbereich die entsprechende Umkodierung des Fragebogens in die Matrix des verwendeten Statistikprogramms sowie die händische Eingabe aller erhobenen Daten zur Fertigstellung des Rohdatensatzes der Gesamtstudie, welcher auch für anschließende Folgeprojekte genutzt wurde.

Nach entsprechender Beratung durch das *Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen* von Herr Prof. Dr. Martin Eichner wurden sämtliche Berechnungen selbstständig durchgeführt und entsprechend grafisch umgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der untersuchten Probanden

Es nahmen insgesamt n=300 Probanden an der Studie teil. Diskrepanzen zur Gesamtteilnehmerzahl kamen zum Teil durch fehlende Angaben der Studienteilnehmer im Fragebogen zustande. Bei der Dateneingabe in die SPSS Matrix wurden fehlende Angaben mit -9 kodiert. Um eine Transparenz der Daten zu gewährleisten werden die jeweiligen Häufigkeiten neben den entsprechenden Abbildungen gezeigt.

Die Population der Jäger wurde in der Studie durch die Gesamtzahl n=162 repräsentiert. Von den Mitarbeitern aus dem Forstbereich nahmen im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung in Pfrontetten n=66 Forstmitarbeiter an der Studie teil. Insgesamt partizipierten aus der Population der Forstmitarbeiter n=138 Probanden an der Studie.

Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre (Minimum 18 – Maximum 81 Jahre). Es zeigte sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung eine klare Dominanz männlicher Teilnehmer (Geschlecht männlich 89%, n=267).

Der Aufenthalt der Probanden in Wald- und Wiesegebieten während der zeckenaktiven Saison von März bis Oktober wurde von den Studienteilnehmern im Durchschnitt auf 162 h pro Monat geschätzt.

Unter den Studienteilnehmern sind laut studieninterner Definition (siehe Kapitel 2.4.2 und Kapitel 2.4.3) 40,7 % (n=122) durch die Angabe klinischer allergischer Symptome und ein entsprechend erhöhtes Gesamt-IgE (>150 kU/l) als Atopiker zu klassifizieren.

3.2 Zeckenexposition

Die Zeckenexpositionsmessung der Studienpopulation ergab bezüglich der Stichanamnese folgende Ergebnisse. Innerhalb des letzten Jahres waren laut Angaben der Probanden 84,9% (n=253) von Zeckenstichen betroffen (*Abbildung 12*).

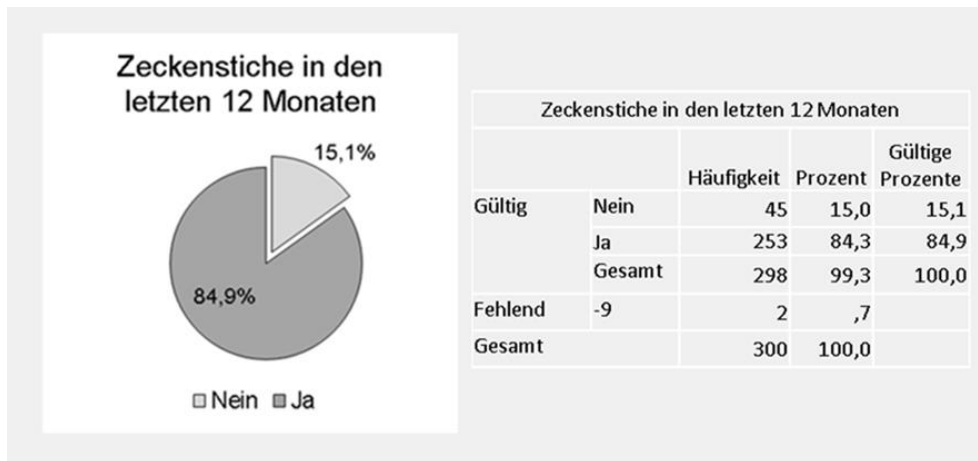


Abbildung 12 Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten

[-9 = fehlende Angaben im Fragebogen]

Auf das ganze Leben bezogen zeigte sich eine positive Zeckenstichanamnese bei 98,7% (n=294) (*Abbildung 13*).

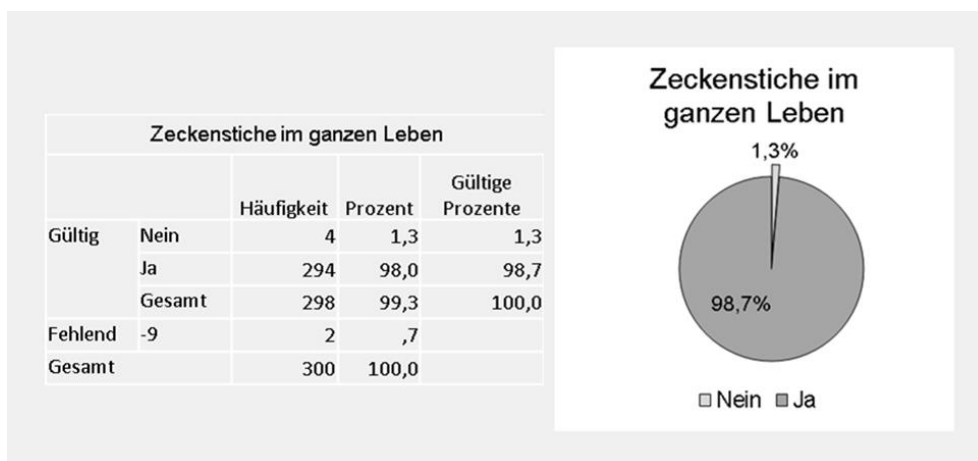


Abbildung 13 Zeckenstiche im ganzen Leben

[-9= fehlende Angabe im Fragebogen]

Die Erhebung der Anzahl der Zeckenstiche erfolgte nur für die letzten 12 Monate als Freitextantwort. Im Mittel wurden die Probanden 6,41 mal gestochen (Minimum 0 – Maximum 80 Stichereignisse). Die Angabe *Kein Stich* wurde von 14,5% (n=43) gemacht. Die genaue Verteilung der Zeckenstichzahlen innerhalb der letzten 12 Monate zeigt *Abbildung 14*.

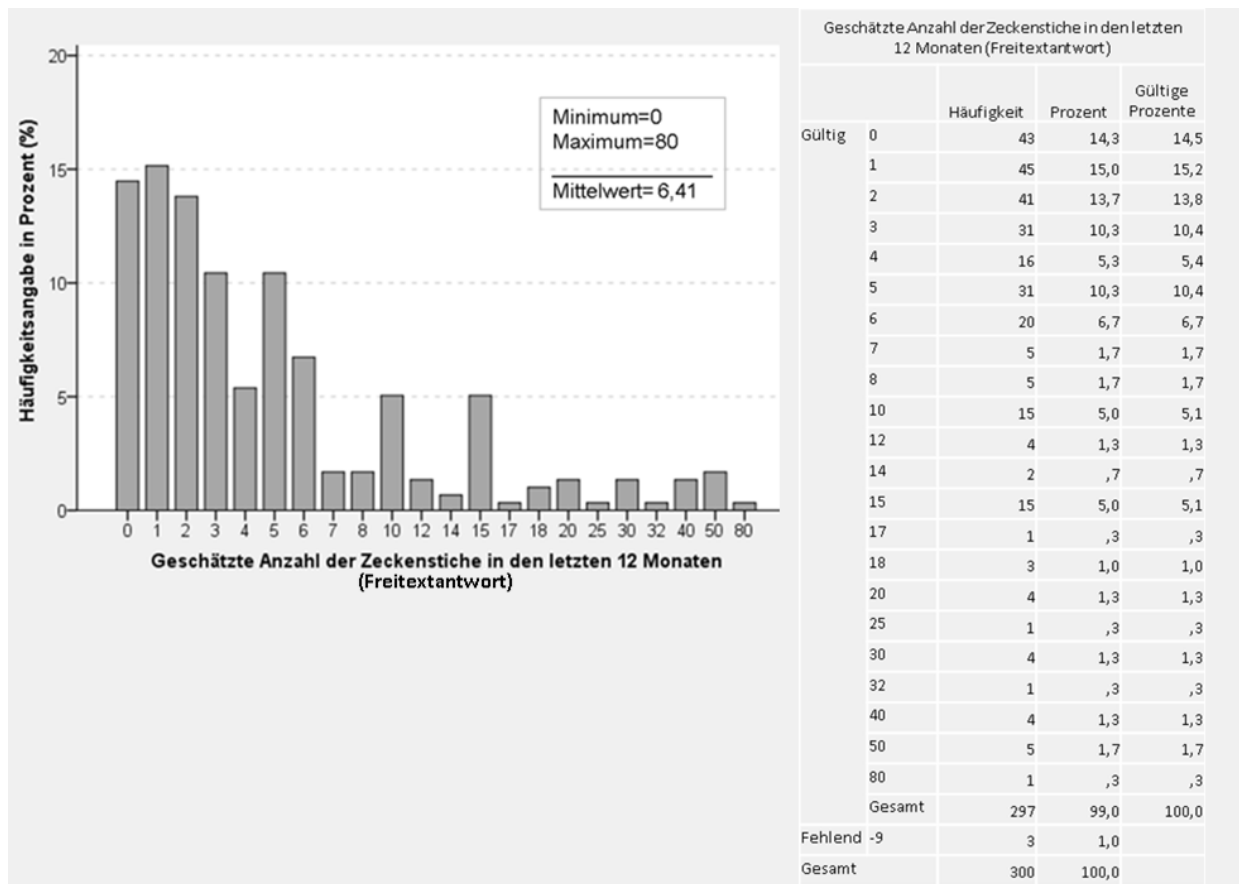


Abbildung 14 Geschätzte Anzahl der Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten

[-9=fehlende Angaben im Fragebogen]

Hinsichtlich der Stichzählerhebung der Zeckenstiche des gesamten Lebens konnten von den Probanden Unterklassifikationen angegeben werden. Es machten dabei 1,3% (n=4) der Studienteilnehmer die Angabe noch nie von einer Zecke gestochen worden zu sein. Die Kategorie *über 100 Stiche* wurde auf das ganze Leben bezogen von 23,8% (n=71) gewählt. Es wurden von 13,1% (n=39) die Kategorie *51-100*

Stiche, von 13,4% (n=40) die Kategorie 31-50 Stiche und von 12,8% (n=38) die Kategorie 21-30 Stiche angegeben. Ein Anteil von 16,1% (n=48) der Probanden erinnerte im ganzen Leben 11-20 Zeckenstiche und 10,1% (n=30) 6-10 Stichereignisse. Laut Fragebogen wurden 9,4% (n=28) der Probanden 1-5 mal in ihrem Leben von einer Zecke gestochen. Probanden, die im ganzen Leben keinen Zeckenstich erinnerten wurden hinsichtlich passender Beantwortung der restlichen zeckenbezogenen Fragen überprüft. Es wurden auch bei den Folgefragen von allen 4 Probanden entsprechend kohärent geantwortet. Die grafische Darstellung der Verteilung der Stichereignisse im gesamten Leben zeigt *Abbildung 15*.

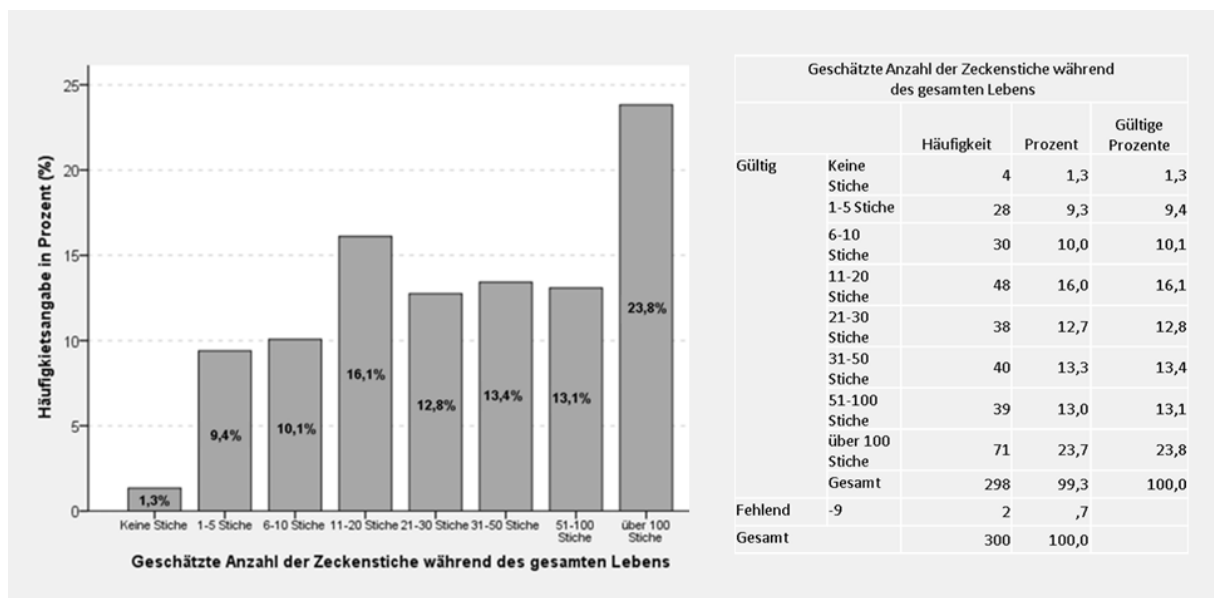


Abbildung 15 Geschätzte Anzahl der Zeckenstiche während des gesamten Lebens

[-9=fehlende Angaben im Fragebogen]

Es wurden auch für die letzten 10 Jahre die Stichzahlen in Unterklassifikationen erfragt. So gaben dementsprechend ebenfalls 1,4% (n=4) Studienteilnehmer an noch nie von einer Zecke gestochen worden zu sein. Es wurden laut Angaben im Fragebogen 8,8% (n=26) von über 100 Zecken innerhalb der letzten 10 Jahre gestochen und 9,8% (n=29) erinnerten 51-100 Stiche. Es wurden von 11,5% (n=34) der Probanden die Kategorie 31-50 Stiche und von 9,5% (n=28) die Kategorie 21-30 Stiche angegeben. Ein Anteil von 21,7% (n=64) der Probanden erinnerte in den letzten 10 Jahren 11-20 Zeckenstiche und 15,6% (n=46) 6-10 Stichereignisse. Laut

Fragebogen wurden 21,7% (n=64) der Probanden 1-5 mal in ihrem Leben von einer Zecke gestochen (Abbildung 16).



Abbildung 16 Geschätzte Anzahl der Zeckenstiche innerhalb der letzten 10 Jahre
[-9=fehlende Angaben im Fragebogen]

Bei 64,6% (n=190) wurde in der Vergangenheit laut eigener Angaben im Fragebogen die Diagnose einer Borreliose Erkrankung gestellt oder mit V.a. Borreliose antibiotisch behandelt (Abbildung 17).

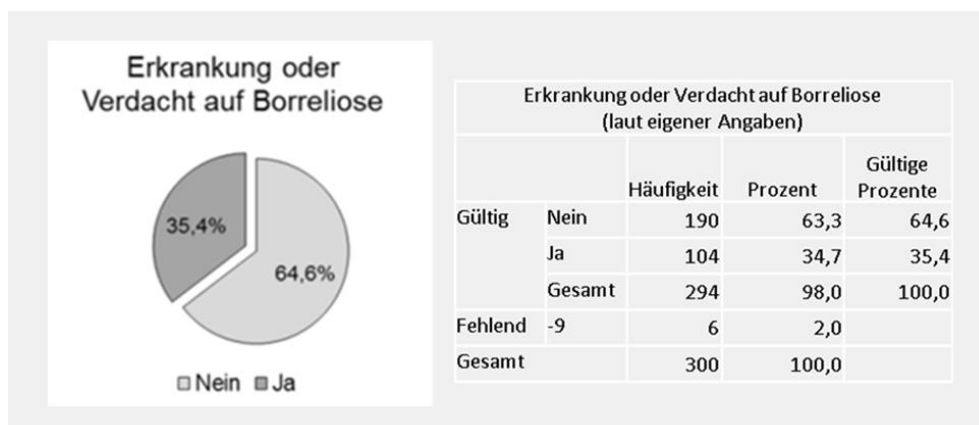


Abbildung 17 Erkrankung oder Verdacht auf Borreliose laut eigener Angaben
[-9=fehlende Angabe im Fragebogen]

Eine Erkrankung an FSME wurde im untersuchten Kollektiv von 3,5% (n=10) angegeben (Abbildung 18).

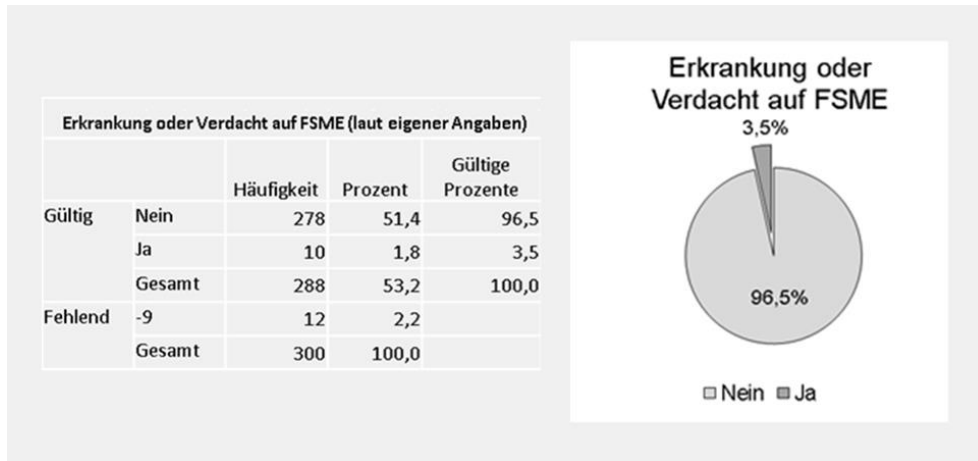


Abbildung 18 Erkrankung oder Verdacht auf FSME laut eigener Angaben

[-9=fehlende Angabe im Fragebogen]

Bezüglich des Gesundheitsverhaltens der Probanden in Verbindung mit ihrer erhöhten Zeckenexposition gaben 78,2% (n=230) an eine Schutzimpfung gegen FSME vorgenommen zu haben (Abbildung 19).

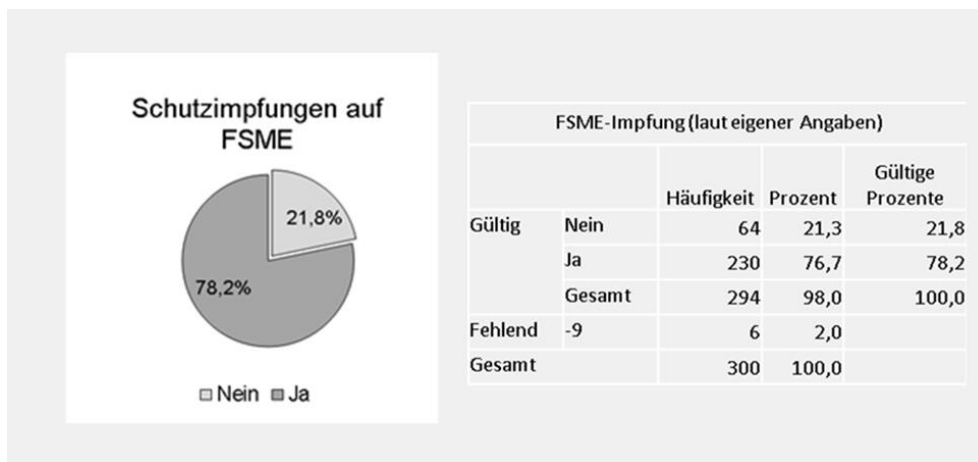


Abbildung 19 Schutzimpfung auf FSME laut eigener Angabe

[-9=fehlende Angabe im Fragebogen]

Darüber hinaus verwendeten innerhalb des Kollektivs 30,7% (n=90) der Probanden nach eigenen Angaben Zeckenschutz in Form von Schutzkleidung und oder Repellents (*Abbildung 20*).

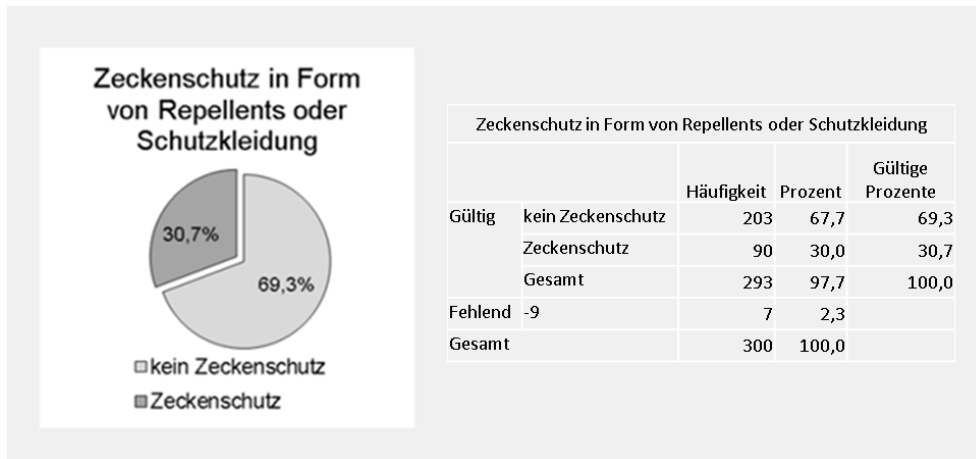


Abbildung 20 Zeckenschutz in Form von Repellents oder Schutzkleidung

[-9=fehlende Angabe im Fragebogen]

3.3 Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal bei Jägern und Forstmitarbeitern des Schönbuchs

Den Kernpunkt der Arbeit bildete die Ermittlung der Prävalenz einer Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb des süddeutschen Hochrisikokollektivs aus Jägern und Mitarbeitern des Forstes innerhalb des Kollektivs von 2013 sowie im Vergleich zu der historischen Kontrollgruppe aus dem Jahre 1998. Unter den α -Gal positiven Probanden wurden zudem die Werte zur Abschätzung einer klinischen Relevanz analog der gängigen CAP-Klassifikation aufgeführt (*siehe Kapitel 2.4.1*) und die Sensibilisierungsrate hinsichtlich einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit geprüft.

3.3.1 Prävalenz der Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb des aktuellen Kollektivs

Mittels Anti- α -Gal-IgE Messung im Serum der Probanden wurde die Prävalenz einer Sensibilisierung ermittelt. Nach der Anwendung des international gängigen Grenzwertes mit einem Cut-Off $\geq 0,1$ kU/l im Zusammenhang mit α -Gal (Tabelle 3) betrug die Prävalenz für eine Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb des süddeutschen Hochrisikokollektivs 35,0% (n=105) (Abbildung 21).

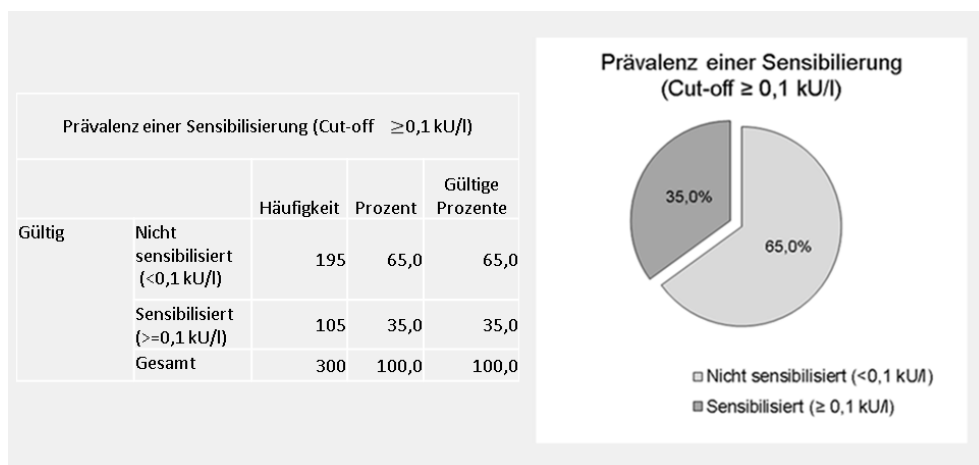


Abbildung 21 Prävalenz einer Sensibilisierung (Cut-off $\geq 0,1$ kU/l)

[Nicht Sensibilisiert <0,1 kU/l ; Sensibilisiert $\geq 0,1$ kU/l]

Es wurde zusätzlich die Prävalenz nach den in der allgemeinen Allergiediagnostik genutzten Grenzwerten laut Phadia bestimmt (Tabelle 4). Analog zu den gängigen Grenzwerten betrug die Prävalenz 19,3% (n=58) und als *fraglich sensibilisiert* waren demnach 15,7% (n=47) zu klassifizieren (Abbildung 22).

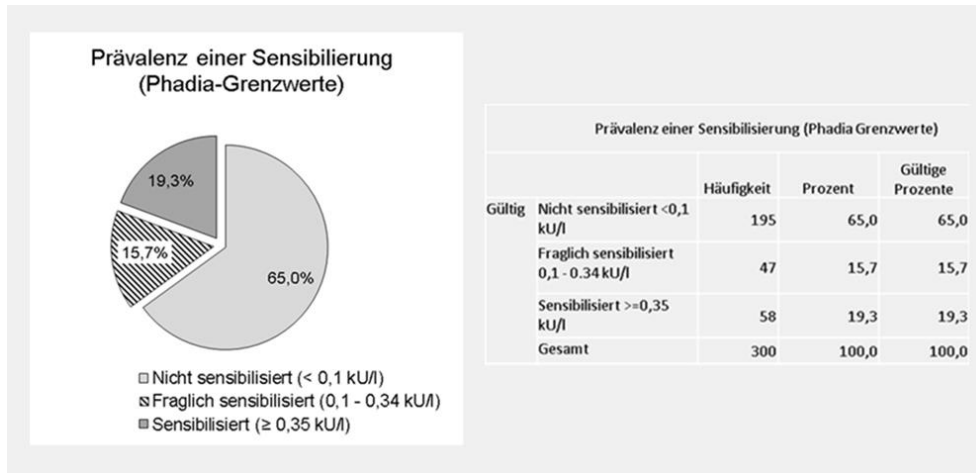


Abbildung 22 Prävalenz einer Sensibilisierung (Phadia-Grenzwerte) [Nicht sensibilisiert <0,1 kU/l; Fraglich sensibilisiert 0,1-0,34 kU/l; Sensibilisiert ≥0,35 kU/l]

Die Verteilung der Anti- α -Gal-IgE-Messungen innerhalb des Kollektivs der, laut des Grenzwertes mit einem Cut-Off $\geq 0,1$ kU/l, Sensibilisierten (n=105) zeigte einen Median von Md=0,44 kU/l, ein Minimum von Anti- α -Gal-IgE=0,1 kU/l und ein Maximum von Anti- α -Gal-IgE=123,00 kU/l. Zur grafischen Darstellung und zur Veranschaulichung der diagnostischen Wertung der Messwerte wurde die Analyse der CAP-Klassen für die sensibilisierten Probanden unter Anwendung der Grenzwerte von Phadia analog (Tabelle 2) durchgeführt. Dabei entfielen 44,8% (n=47) auf die CAP-Klasse 0 und sind somit in der Diagnostik als *negativ* zu werten. Unter die diagnostische Wertung *grenzwertig positiv* entfielen mit der CAP-Klasse 1 15,2% (n=16) und als *schwach positiv* waren mit der CAP-Klasse 2 22,9% (n=24) zu werten. Auf CAP-Klasse 3, als erste in der diagnostischen Wertung *positive* Klasse, entfielen 9,5% (n=10). *Stark positiv* waren demnach unter der CAP-Klasse 4 3,8% (n=4) und *sehr stark positiv* mit CAP-Klasse 5 2,9% (n=3) und CAP-Klasse 6 1,0% (n=1) unter den sensibilisierten Probanden. Zur besseren Veranschaulichung sind in der grafischen Darstellung zusätzlich die kumulierten Prozente angegeben. So wird deutlich, dass 82,9% laut CAP-Klassifizierung als *negativ/grenzwertig positiv* und *schwach positiv* zu klassifizieren sind (Abbildung 23).

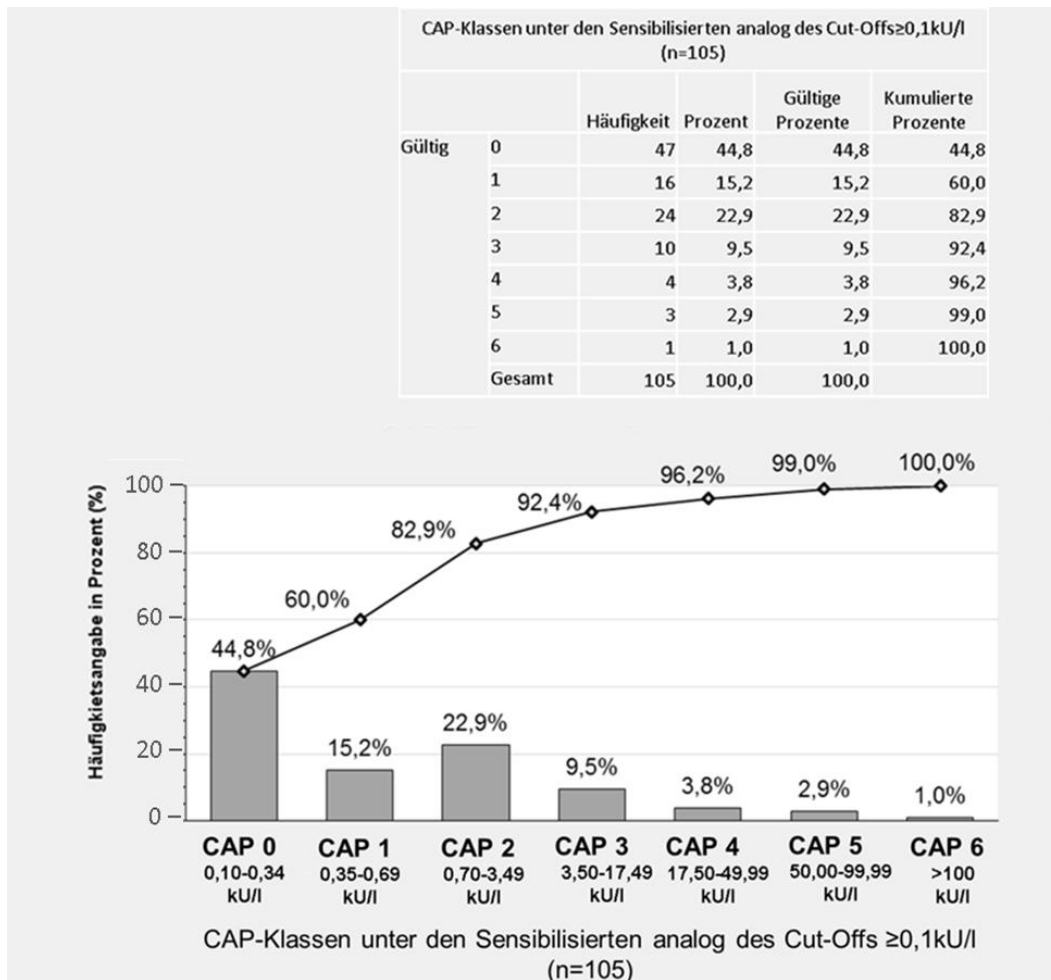


Abbildung 23 CAP-Klassen unter den Sensibilisierten analog des Cut-Offs $\geq 0,1$ kU/l [CAP 0=0,10-0,34 kU/l; CAP 1=0,35-0,69 kU/l; CAP 2=0,70-3,49 kU/l; CAP 3=3,5-17,49 kU/l; CAP 4=17,50-49,99 kU/l; CAP 5=50,00-99,99 kU/l; CAP 6>100 kU/l] (Angabe der kumulierten Prozente über den jeweiligen Balken)

3.3.2 Prüfung einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal

Die Prävalenz zeigte sich im vorliegenden Kollektiv alters- und geschlechtsunabhängig. Die Unabhängigkeit der Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal vom Geschlecht der Probanden wurde durch den *Chi-Quadrat-Test* nachgewiesen. Analog des allgemein gültigen Signifikanzniveaus $p < 0,05$, bestand demnach kein Zusammenhang hinsichtlich einer Sensibilisierung auf α -Gal mit dem Geschlecht ($p = 0,527$) (Tabelle 7).

Faktor		Nicht Sensibilisiert (<0,1 kU/l)	Fraglich Sensibilisiert (0,1–0,34 kU/l)	Sensibilisiert (>=0,35 kU)	*p-Wert
Geschlecht	Männlich	171 / 267 (64,0)	42 / 267 (15,7)	54 / 267 (20,2)	p=0,527
	Weiblich	24 / 33 (72,7)	5 / 33 (15,2)	4 / 33 (12,1)	

Tabelle 7 Prüfung des Geschlechts hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Prüfung der Korrelation mittels *Chi-Quadrat-Test*]

Auch die Prüfung bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Alter und den Serumtitern des Anti- α -Gal-IgEs erfolgte mittels *Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten* und ergab keine signifikante Korrelation ($r_s = -0,010 / p = 0,867$) (Abbildung 24).

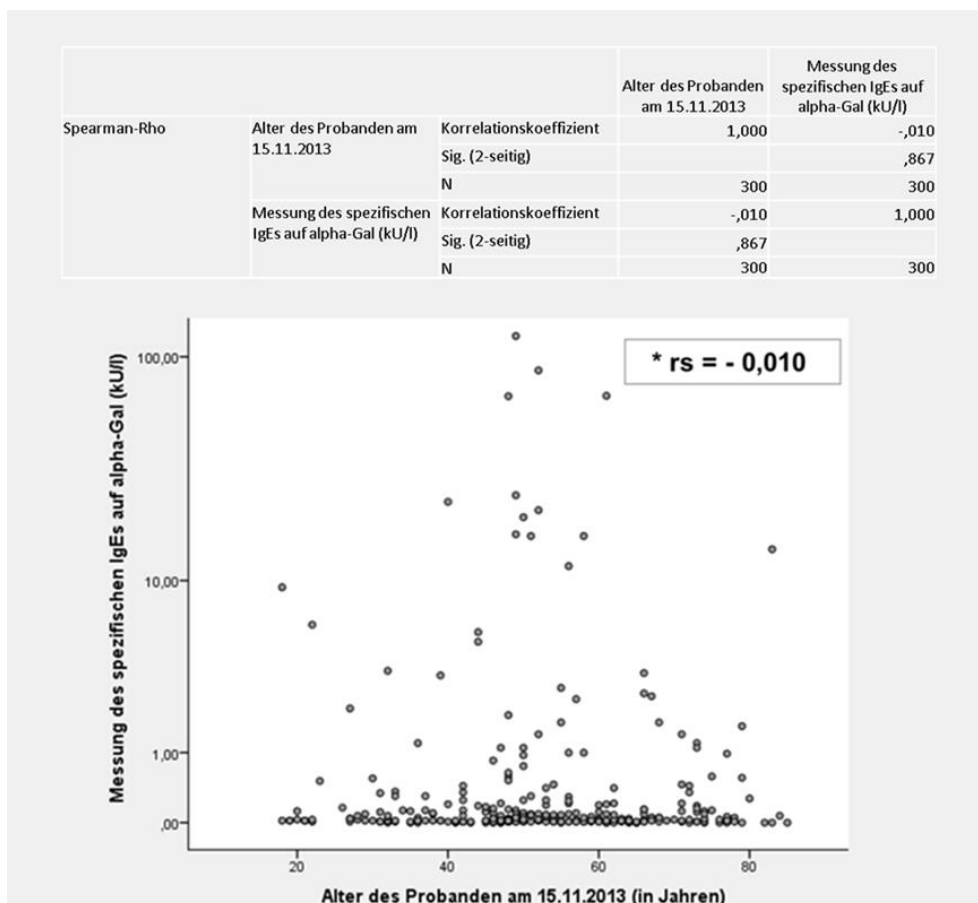


Abbildung 24 Korrelation des Alters der Probanden am 15.11.2013 mit Anti- α -Gal-IgE in kU/l
 [*Ermittlung der Korrelation mittels Spearman-Rho]

3.3.3 Vergleich der Prävalenz innerhalb der aktuellen Studienpopulation mit einer historischen Kontrollgruppe

Die vergleichende retrospektive Untersuchung des gematchten Auszuges der aktuellen Population mit der historischen Kontrollgruppe von 1998 ergab laut Phadia Grenzwerten (*Tabelle 4*) in der aktuellen Gruppe 15,3 % (n=13) sensibilisierte Probanden und 15,3% (n=12) wurden als fraglich sensibilisiert eingestuft. In der historischen Gruppe waren laut Phadia 14,1% (n=12) sensibilisiert und ebenfalls 15,3 % (n=13) fraglich sensibilisiert. Es besteht hinsichtlich der Prävalenz einer Sensibilisierung somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (*Abbildung 25*).

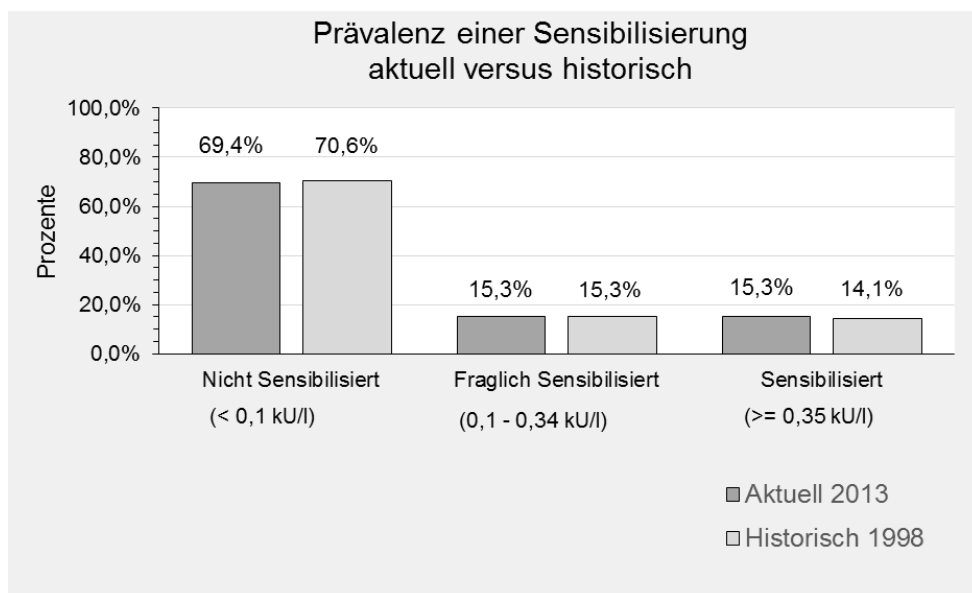


Abbildung 25 Prävalenz einer Sensibilisierung aktuell (2013) versus historisch (1998) [Nicht sensibilisiert <0,1 kU/l; Fraglich sensibilisiert 0,1-0,34 kU/l; Sensibilisiert >=0,35 kU/l]

3.4 Evaluation klinischer Angaben im Sinne einer Fleischallergie und Kreuzreaktionen

Eine klinische Symptomatik im Sinne einer systemischen allergischen Reaktion nach Fleischgenuss gaben im Rahmen der Befragung 1,4% (n=4) an. Bei allen Probanden zeigte sich eine Sensibilisierung mit teils hohen Anti- α -Gal-IgE-Titern und ein erhöhtes Gesamt-IgE. Es gaben alle der vier Studienteilnehmer im Fragebogen eine Urtikaria nach Fleischgenuss an und machten zum Teil weiteren Angaben mit Dyspnoe, Kreislaufdysregulation oder mit gastrointestinalen Symptomen im Zusammenhang mit α -Gal-haltigen Nahrungsmitteln. Auffällig war, dass der Proband, der im Fragebogen die ausgeprägtesten Reaktionen sowohl auf Fleisch als auch auf Innereien und Gelatineprodukte angab zugleich den höchsten Anti- α -Gal-IgE-Wert=123,00kU/l der ganzen Studie aufwies (*Tabelle 8*).

Alter	Klinische Reaktionen laut eigener Angaben im Fragebogen	Art der Lebensmittel	Sensibilisierungsstatus (Sensibilisiert/Nicht sensibilisiert)	Anti- α -Gal-IgE (kU/l)	Gesamt-IgE (kU/l)
54	Urtikaria	Rotes Fleisch	Sensibilisiert	0,46	264,00
55	Urtikaria, Dyspnoe, Kreislaufdysregulation	Rotes Fleisch	Sensibilisiert	2,80	255,00
61	Urtikaria	Rotes Fleisch , Innereien	Sensibilisiert	67,60	419,00
49	Urtikaria, gastrointestinale Symptome, Kreislaufdysregulation	rotes Fleisch, Innereien. Gelatineprodukte	Sensibilisiert	123,00*	489,00

Tabelle 8 Analyse der Probanden mit Angabe von systemischen allergischen Reaktionen in Verbindung mit α -Gal-haltigen Nahrungsmitteln (Alter; klinische Reaktionen laut eigener Angaben im Fragebogen, Art der Lebensmittel, Sensibilisierungsstatus, Serumentiter des Anti- α -Gal-IgEs und des Gesamt-IgEs) [Rotes Fleisch =Rind-/Schweinefleisch/Wild] ***höchster Anti- α -Gal-IgEWert der gesamten Studie**

3.5 Atopie und α -Gal-Sensibilisierung

Unter den sensibilisierten Probanden zeigte sich ein hoher Anteil an Personen mit Allergien. Es wurde in diesem Zusammenhang ein Proband als Atopiker klassifiziert wenn dieser im Fragebogen im Zusammenhang mit Pollen oder Tierhaaren (Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b) mindestens ein klinisches Zeichen einer Allergie (Juckreiz und Tränen der Augen, Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung, Hustanfalle und Husten oder Ekzeme) angab und/oder laborchemisch ein Gesamt-IgEs ≥ 150 kU/l gemessen wurde (*siehe Kapitel 2.4.3*).

In der Gesamtstudie waren Atopiker mit einem Anteil von 40,7 % repräsentiert. Unter den, laut Cut-Off Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,1$ kU/l (*Tabelle 3*) $n=105$, sensibilisierten Probanden waren 51,4% ($n=54$) als Atopiker zu klassifizieren.

Es zeigten sich im untersuchten Gesamtkollektiv unter den Atopikern signifikant mehr Sensibilisierte, als unter den Probanden ohne Allergieneigung ($p=0,009$). Die Stärke des Zusammenhangs nach *Cramér's V* war bei einem Wert von $V=0,177$ jedoch als lediglich schwach bis mittel einzustufen. Die Prävalenz einer Sensibilisierung mit Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,35$ kU/l (*Tabelle 4*) unter den Atopikern betrug 27,0% ($n=33$), während unter den Nicht-Atopikern 14% ($n=25$) von einer Sensibilisierung betroffen waren. (*Tabelle 9*)

Faktor		Nicht Sensibilisiert (<0,1 kU/l)	Fraglich Sensibilisiert (0,1–0,34 kU/l)	Sensibilisiert ($\geq 0,35$ kU/l)	*p-Wert	Cramér's V
Atopie	Ja	68 / 122 (55,7)	21 / 122 (17,2)	33 / 122 (27,0)	p=0,009	V= 0,177
	Nein	127 / 178 (71,3)	26 / 178 (14,6)	25 / 178 (14,0)		

Tabelle 9 Prüfung der Atopie [Gesamt IgE ≥ 150 kU/l und/oder mindestens ein positive Antworten Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b] **hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung** [Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,1$ kU/l] [Prüfung der Korrelation mittels *Chi-Quadrat-Test*]

Es zeigten sich bei den Atopikern signifikant höhere Laborwerte ($p=0,001$) mit einem Median von $Md=0,08$ und einer größeren Streubreite ($IQR=0,40$). Probanden die laut studieninterner Definition nicht als Atopiker klassifiziert wurden, wiesen bei einem Interquartilsabstand von $IQR=0,11$ einen Median von $Md=0,02$ auf (*Abbildung 26*).

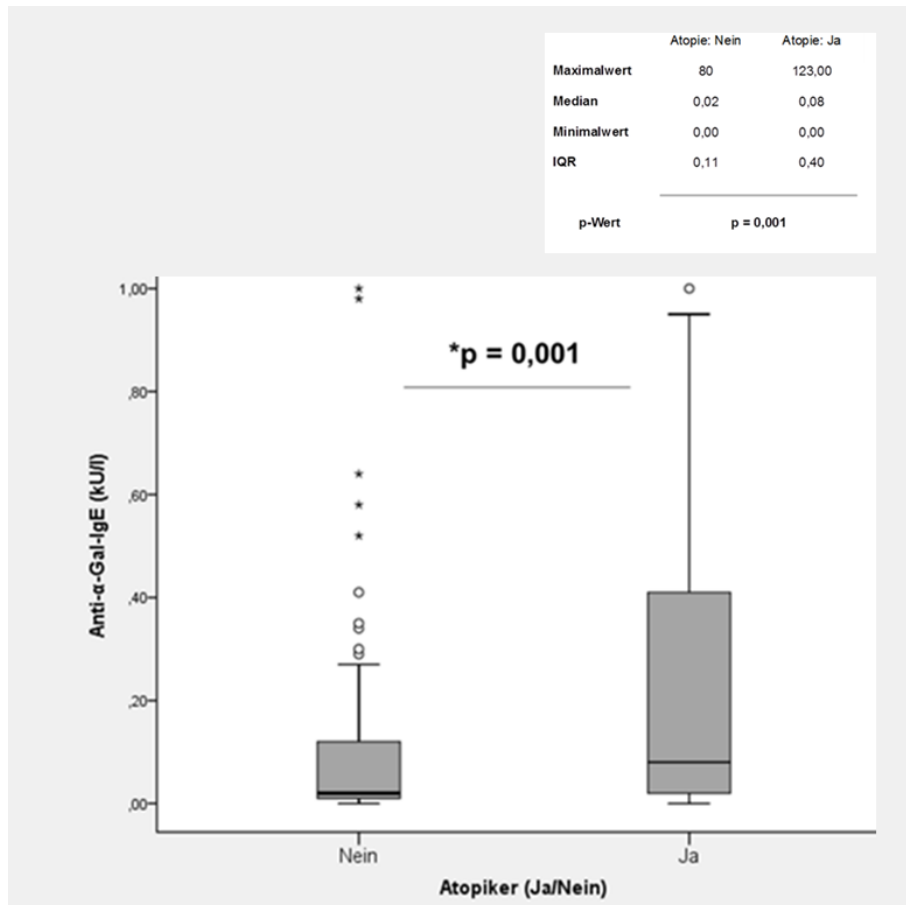


Abbildung 26 Vergleich der Serumtiter von Anti- α -Gal-IgE in kU/l im Hinblick auf das Vorliegen einer Atopie [Atopie = Gesamt IgE ≥ 150 kU/l und/oder mindestens ein positive Antworten Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b] (zur grafischen Darstellung Änderung des Y-Achsenabschnitts auf 1,00 kU/l – wahres Maximum./Minimum s.o.)

[*Ermittlung des p-Wertes mittels *Mann-Whitney-U*; Signifikanzniveau $p \leq 0.05$]

Zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen Anti- α -Gal-IgE und dem Gesamt-IgE wurde zunächst das Gesamt-IgE um das spezifische IgE auf α -Gal bereinigt. Um eine Verzerrung zu verhindern darf definitionsgemäß bei der Prüfung von Korrelationen die eine Variable nicht in der anderen enthalten sein. Es zeigte sich auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ eine positive Korrelation ($r_s = 0,529$). Der Korrelationskoeffizient mit $r_s > 0,5$ ist als starker Zusammenhang zu interpretieren (Abbildung 27).

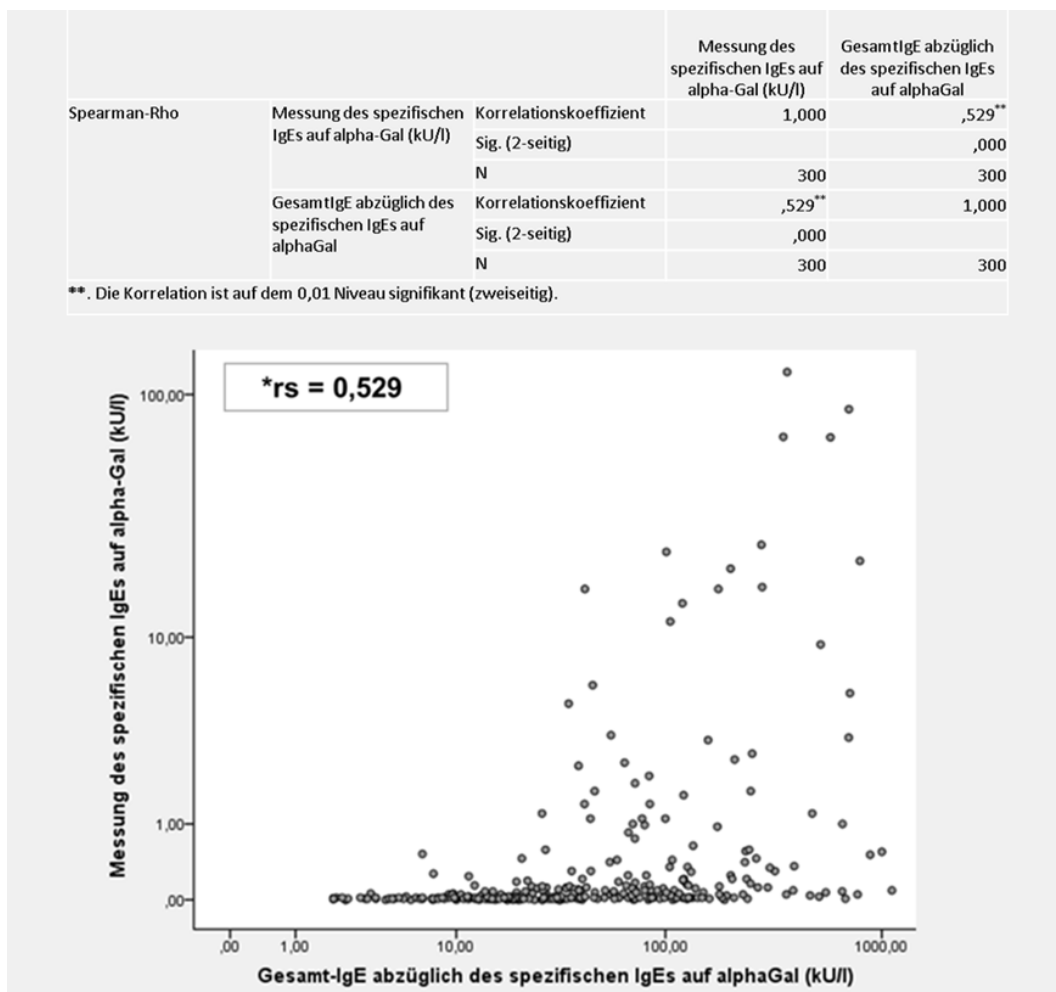


Abbildung 27 Korrelation des Gesamt-IgEs (kU/l) mit Anti- α -Gal-IgE (kU/l) (Gesamt-IgE abzüglich des spezifischen IgEs auf α -Gal) [*Ermittlung der Korrelation mittels *Spearman-Rho*]

3.6 Zeckenstiche, Borreliose, Zeckenschutz und α -Gal

Die Analyse aktueller Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate zeigte einen Zusammenhang zwischen stattgehabten Zeckenstichen und der Sensibilisierungsrate ($p=0,004$). So war bei den Personen, die innerhalb der letzten 12 Monate von einer Zecke gestochen wurden, der Anteil der Sensibilisierten mit 21,3% ($n= 54$) signifikant höher als bei Studienteilnehmern, die im letzten Jahr keinen Zeckenstich erinnerten. Lediglich bei 8,9% ($n=4$) der Probanden ohne Stichereignis konnte ein Anti- α -Gal $\geq 3,5$ kU/l festgestellt werden. Laut Cramér's V mit einem Wert von $V=0,192$ war diese Korrelation jedoch als schwach bis mittel zu interpretieren (*Tabelle 8*).

Faktor		Nicht Sensibilisiert (<0,1 kU/l)	Fraglich Sensibilisiert (0,1–0,34 kU/l)	Sensibilisiert ($\geq 0,35$ kU)	*p-Wert	Cramér's-V
Zeckenstich in den letzten 12 Monaten	Ja	155 / 253 (61,3)	44 / 253 (17,4)	54 / 253 (21,3)	p=0,004	V=0,192
	Nein	39 / 45 (86,7)	2 / 45 (4,4)	4 / 45 (8,9)		

Tabelle 10 Prüfung aktueller Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Prüfung der Korrelation mittels *Chi-Quadrat-Test*]

Auch die Prüfung des Unterschieds hinsichtlich der Höhe und Verteilung der Probanden, die einen Zeckenstich in den letzten 12 Monaten hatten und Studienteilnehmer, die im letzten Jahr nicht gestochen wurden, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,002$). Bei einer positiven Stichanamnese betrug der Median $Md=0,05$ bei einem $IQR=0,19$. Bei Probanden ohne Zeckenstich im letzten Jahr war der Median bei $Md=0,02$ und der $IQR=0,05$. Probanden mit Zeckenstich zeigten demnach signifikant höhere Laborwerte mit einer größeren Streubreite, als Studienteilnehmer ohne Stichereignis innerhalb des letzten Jahres (*Abbildung 28*).

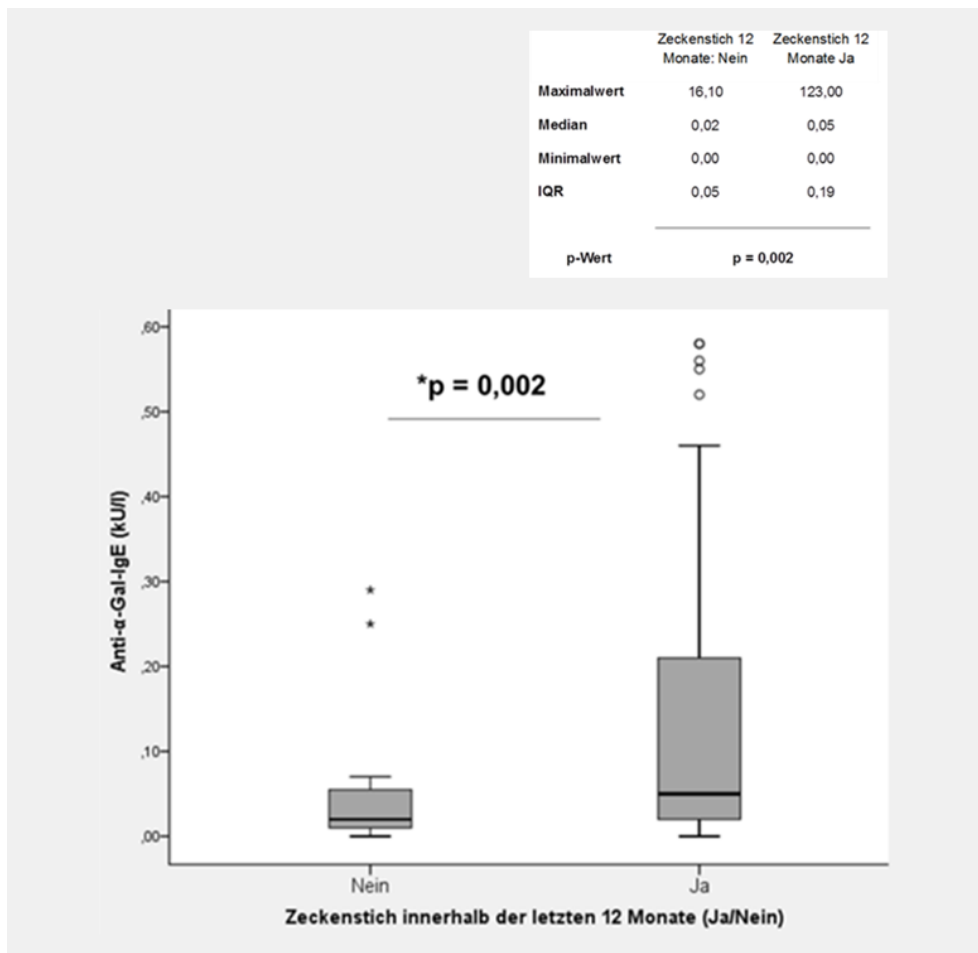


Abbildung 28 Vergleich der Serumtiter im Hinblick auf stattgefundenem Zeckenstich innerhalb der letzten 12 Monate (zur grafischen Darstellung Änderung des Y-Achsenabschnitts auf 0,60 kU/l – wahres Maximum s.o.)

[*Ermittlung des p-Wertes mittels *Mann-Whitney-U*; Signifikanzniveau $p \leq 0.05$

Auch die Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen Anti- α -Gal-IgE und der Anzahl der Zeckenstiche innerhalb der letzten 12 Monate erfolgte nach *Spearman-Rho*. Es zeigte sich auf dem Signifikanzniveau von $p=0,011$ eine positive Korrelation ($r_s=0,147$). Der Korrelationskoeffizient mit $r_s=0,147$ ist jedoch als schwacher Zusammenhang zu interpretieren (Abbildung 29).

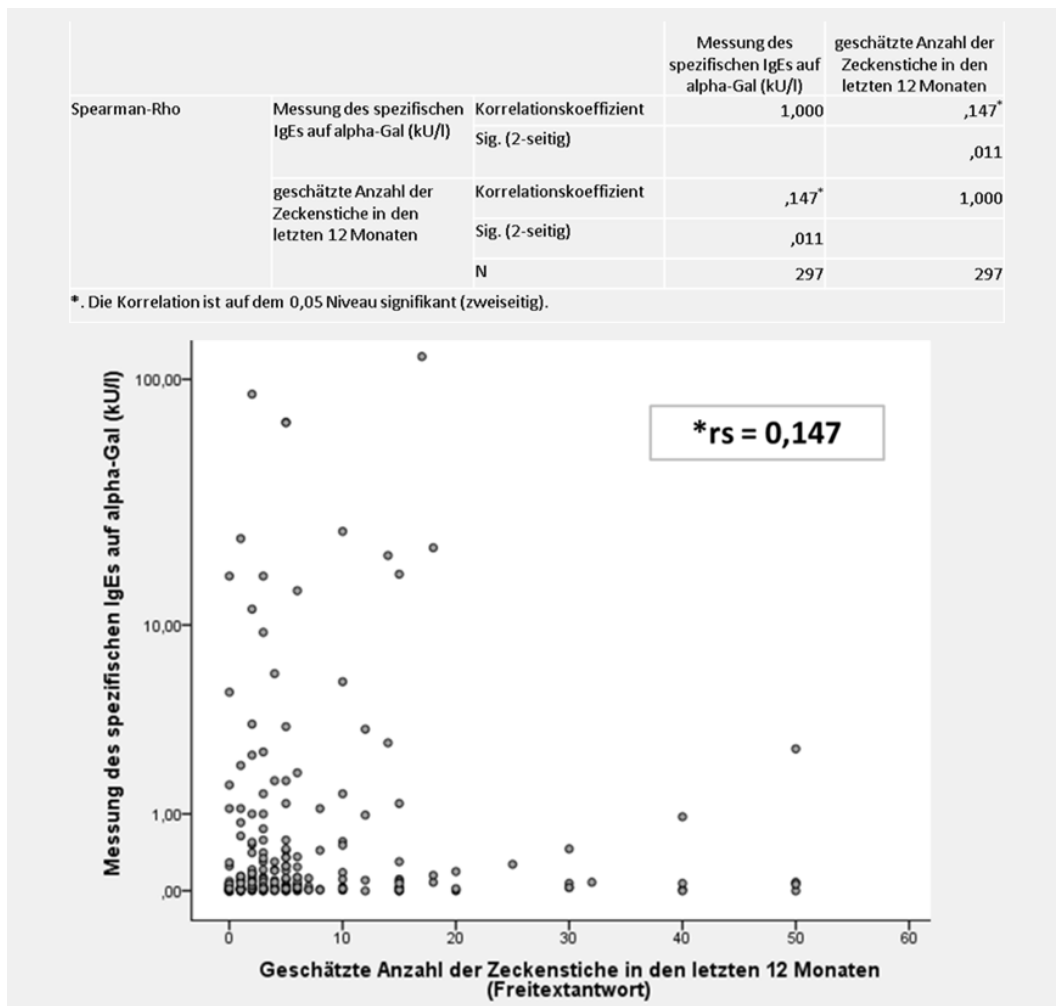


Abbildung 29 Korrelation der Anzahl der Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten mit Anti- α -Gal-IgE (kU/l) [*Ermittlung der Korrelation mittels *Spearman-Rho*]

Analog des allgemein gültigen Signifikanzniveaus $p < 0,05$ bestand kein Zusammenhang für die Anwendung von Zeckenschutz ($p = 0,269$) und für eine Borrelioseerkrankung in der Vorgeschichte ($p = 0,459$) hinsichtlich der Sensibilisierungsrate (Tabelle 11). Die Prüfung der Korrelation erfolgte mittels *Chi-Quadrat-Test*.

Faktor		Nicht Sensibilisiert (<0,1 kU/l)	Fraglich Sensibilisiert (0,1–0,34 kU/l)	Sensibilisiert ($\geq 0,35$ kU)	*p-Wert
Zeckenschutz	Ja	56 / 90 (62,2)	19 / 90 (21,1)	15 / 90 (16,7)	p=0,269
	Nein	134 / 203 (66,0)	28 / 203 (13,8)	41 / 203 (20,2)	
Borreliose oder V.a. Borreliose	Ja	71 / 104 (68,3)	13 / 104 (12,5)	20 / 104 (19,2)	p=0,459
	Nein	119 / 190 (62,6)	34 / 190 (17,9)	37 / 190 (19,5)	

Tabelle 11 Prüfung des Einflusses von Zeckenschutz und einer Borreliose Erkrankung hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Prüfung der Korrelation mittels *Chi-Quadrat-Test*]

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Expositionsmessung zeigte eine hohe Zeckenexposition der untersuchten Population. Lediglich 1,4% ($n=4$) der 300 Probanden erinnerten kein Zeckenstichereignis in ihrem gesamten Leben. Von Zeckenstichen innerhalb des letzten Jahres berichteten zudem 84,9% ($n=253$). Im Durchschnitt wurden die Studienteilnehmer 6 Mal innerhalb des letzten Jahres gestochen. Die quantitative Erhebung der Zeckenstiche zeigte auch auf das ganze Leben bezogen sowie für den Zeitraum der letzten zehn Jahre relevant hohe Stichzahlen mit bis zu über 100 Stichen.

Die Prävalenz einer Sensibilisierung betrug innerhalb des Hochrisikokollektivs 35,0% ($n=105$) bei der Orientierung des Grenzwertes an dem international gängigen Cut-Off

≥0,1kU/l. Bei Anwendung der allgemein gebräuchlichen allergologischen Grenzwerte ergaben sich eine Sensibilisierung von 19,3% (n=58) und eine fragliche Sensibilisierung von 15,7% (n=47). Die Prävalenz zeigte im untersuchten Kollektiv eine Alters- und Geschlechtsunabhängigkeit.

Die gemessenen Laborwerte des Anti-α-Gal-IgEs zeigten bei einem Median von Md=0,44 kU/l einen Range von einem Minimum=0,1 kU/l und bis zu einem Maximum=123,00 kU/l. Die Darstellung und Analyse der Verteilung der Messwerte erfolgte durch Anwendung der gängigen CAP-Klassifizierung. Es zeigte sich, dass unter den sensibilisierten Probanden vor allem niedrige Laborwerte vorkommen. Zu 82,9% (n=87) sind somit die CAP-Klassen 0, 1 und 2 vertreten, welche in der Allergiediagnostik als *negativ, grenzwertig positiv und schwach positiv* zu interpretieren sind. Auf die höheren als *positiv bis stark positiv* definierten CAP-Klassen 3 – 6 entfielen demnach lediglich 17,2% (n=18).

Der Vergleich eines auf Alter und Gesamt-IgE gematchten Auszuges der aktuellen Studienpopulation mit einer historischen Kontrollgruppe aus dem Jahre 1998 ergab nahezu identische Prävalenzen. Innerhalb des aktuellen Kollektivs fanden sich laut allgemeiner Grenzwerte nach Phadia (*Tabelle 3*) im Zusammenhang mit α-Gal 15,3 % (n=13) sensibilisierte Probanden und in der historischen Gruppe 14,1% (n=12) mit einer Sensibilisierung. Es bestand somit kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Sensibilisierungsrate.

Hinsichtlich systemischer Reaktionen nach Fleischgenuss im Sinne einer α-Gal vermittelten Anaphylaxie wurden aus dem Kollektiv fragebogenbasiert von 1,4% (n=4) entsprechende Angaben gemacht. Alle Probanden zeigten eine Sensibilisierung mit teils hohen Anti-α-Gal-IgE-Titern und einem erhöhten Gesamt-IgE. In Verbindung mit der Angabe von ausgeprägten anaphylaktischen Reaktionen sowohl auf Fleisch als auch auf Innereien und Gelatineprodukte wurde der höchste Anti-α-Gal-IgE-Wert der ganzen Studie beobachtet.

Es konnte eine signifikante positive Korrelation mit einer Sensibilisierung hinsichtlich allergiebezogener Faktoren, wie der Definition als Atopiker sowie hinsichtlich der

Höhe des Gesamt-IgEs gezeigt werden. So konnte unter den Atopikern ein signifikant höherer Anteil sensibilisierter Probanden beobachtet werden, als unter den Probanden die laut Definition keine allgemeine Neigung zur Ausprägung von Allergien aufweisen ($p=0,009$). Der Zusammenhang war jedoch als schwach bis mittel zu interpretieren ($V=0,177$). Der Anteil sensibilisierter Probanden unter den Atopikern betrug laut Phadia-Grenzwert 27,0% ($n=33$), während unter den Nicht-Atopikern 14% ($n=25$) % als sensibilisiert galten. Dies spiegelte sich auch in den absoluten Laborwerten wieder. Die Laborwerte der Atopiker waren signifikant höher als die der Nicht-Atopiker ($p=0,001$). Insbesondere was die Korrelation der Laborwerte des Anti- α -Gal-IgEs und des Gesamt-IgEs betrifft, konnte nach *Spearman-rho* eine starke positive Korrelation ($r_s=0,529$) ermittelt werden.

Es fanden sich zudem signifikant mehr Sensibilisierte unter den Probanden, die mindestens einen Zeckenstich in den letzten 12 Monaten datierten, als unter den Studienteilnehmern, die innerhalb des letzten Jahres nicht von Zecke gestochen wurden ($p=0,004$). Die Stärke des Zusammenhangs war jedoch als schwach bis mittel einzustufen ($V=0,192$). Analog dazu zeigte sich hinsichtlich der Laborwerte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen. Die Laborwerte der Probanden mit Stich waren signifikant höher als die Werte der Probanden ohne Stichereignis innerhalb der letzten 12 Monate ($p=0,002$). Auch die Anzahl der Zeckenstiche innerhalb der letzten 12 Monate zeigte einen positiven Zusammenhang mit der Höhe der Labortiter. Analog des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho war dieser mit $r_s=0,147$ jedoch als schwach positiv einzustufen.

4. Diskussion

4.1 Bewertung des Studiendesigns

Das gewählte Studiendesign einer Querschnittsstudie zeigt eine Momentaufnahme der untersuchten Population und ist gut geeignet um Prävalenzen abzubilden [77]. Vorteile sind die schnelle Realisierbarkeit und ein vergleichsweise niedriger Kostenaufwand. Insbesondere als Instrument der deskriptiven Epidemiologie ist das Design der Querschnittsstudie somit adäquat [77]. Im Sinne einer Pilotstudie konnte zunächst explorativ eine Bewertung des Phänomens der Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb eines süddeutschen Hochrisikokollektivs mit einer besonders hohen Zeckenexposition vorgenommen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch auf Kohorteneffekte und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Stichprobenwahl geachtet werden [78]. So wurde bewusst ein Hochrisikokollektiv gewählt um die Prävalenz speziell bei Personen mit hoher Zeckenexposition zu ermitteln. Jedoch schied so zum einen die Diskriminante des Zeckenstichs als potenzieller Auslöser der Sensibilisierung aus, da so gut wie alle der Teilnehmer bereits von Zeckenstichen in der Vergangenheit betroffen waren. Zum anderen erlaubte die Studie keine Aussage über die Prävalenz oder Relevanz des Phänomens in der Allgemeinbevölkerung. Im Vergleich dazu wurden in den bisherigen epidemiologischen Studien von Gonzales-Quintela et al. [52] und von Villalta et al. [53] Zufallsstichproben aus der Allgemeinbevölkerung gewählt, wodurch allgemeinere Aussagen über die Prävalenz in Nord-/ bzw. Südeuropa, bzw. die Prävalenz in der ländlichen Population versus der städtischen Population der italienischen Voralpenregion getroffen werden konnten.

Die Ermittlung der Prävalenz stellte jedoch nur einen Teil der Studie dar. So wurde Studienpopulation darüber hinaus hinsichtlich erster Hinweise auf Risikofaktoren für die Ausbildung einer Sensibilisierung untersucht. Im Sinne der analytischen Epidemiologie kann das Design einer Querschnittsstudie jedoch nur sehr eingeschränkt Auskunft über Kausalitätszusammenhänge möglicher Risikofaktoren

geben, da ein zeitlicher Aspekt nicht enthalten ist [77]. Es lag von jeder Person nur ein Messergebnis vor. Folglich konnten somit auch keine individuellen Entwicklungsverläufe erfasst werden. Als anschließende Untersuchung zur Erfassung von Veränderungen hinsichtlich des Serumspiegels oder der Ausprägung einer klinischen Symptomatik sensibilisierter Personen wäre das Design einer Längsschnittstudie hilfreich gewesen. So werden die Messungen innerhalb einer Längsschnittstudie zu mehreren Zeitpunkten durchgeführt und sind somit sensibel auf Veränderungen [78]. Commins et al. beobachteten die Serumspiegel α -Gal positiver Personen über einen Zeitraum von drei Jahren hinweg [35]. Bei einem erneuten Zeckenstich der Probanden stiegen die Serumtitere des Anti- α -Gal-IgEs bis zu 20-fach an [35]. Interindividuelle Schwankungen in zeckeninaktiven Perioden oder nach einem erneuten Zeckenstich konnten mit dem vorliegenden Studiendesign nicht erfasst werden. Basierend auf einer einmalig positiven Messung des Anti- α -Gal-IgEs konnte zudem keine Prognose zur Risikoeinschätzung hinsichtlich der Entwicklung einer klinischen Symptomatik im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion gegeben werden.

4.2 Auswahl der Studienpopulation

Die Gruppenauswahl orientierte sich in erster Linie an der Zeckenexposition der Probanden. So wurden Jäger und Mitarbeiter des Forstes aus dem Bereich des Schönbuschs ausgewählt, da sie als Risikokollektiv mit potenziell häufigem Zeckenkontakt eingestuft wurden. Der Vorteil war somit speziell für Risikogruppen eine Abschätzung des Phänomens geben zu können. Nachteilig ist zu bemerken, dass dadurch die Stichprobe nicht im Sinne einer Zufallsstichprobe bezüglich Alter und Geschlecht die Allgemeinbevölkerung repräsentierte. So zeigte sich mit 89% der Teilnehmer ein überwiegend männliches Kollektiv, was auf die Dominanz des männlichen Geschlechts innerhalb der Berufsgruppen des Forstes sowie in Bezug auf das Jagen zurückzuführen ist. Ebenso wenig wurden Kinder in die Studie eingeschlossen, da die Altersgrenze die Volljährigkeit darstellte. Dies stellt im Vergleich zu anderen Studien einen Schwachpunkt dar. So zeichnete sich die

epidemiologische Studie von Gonzales et al. besonders durch die große Stichprobengröße und die der Allgemeinbevölkerung angepassten Alters und Geschlechtsverteilung aus [52]. Auch in die italienischen Studie, welche 55% der Gesamteinwohner einer Voralpenregion befragte, repräsentierte die Stichprobe die lokale Allgemeinbevölkerung [53]. Zur allgemeinen Risikobewertung des Phänomens in Deutschland sind daher Folgestudien mit einer größeren Zufallsstichprobe aus der Allgemeinbevölkerung notwendig. Dennoch konnte durch die erstmalige Untersuchung von Risikopersonen mit besonders viel Zeckenkontakt eine Bewertung des Phänomens innerhalb gefährdeter Personengruppen vorgenommen und somit völlig neue Erkenntnisse gewonnen werden.

4.3 Evaluation der Expositionsmessung

Die Expositionsmessung zeigte eine relevante Zeckenexposition der befragten Personen. Nahezu alle Probanden waren in ihrem Leben betroffen. So machten 98,7% (n=294) in der Hauptstudie die Angabe, in ihrem Leben von mindestens einem Zeckenstich betroffen gewesen zu sein. Zumal Zecken mit dem Ziel einer unbemerkten Blutmahlzeit eine Reihe von Stoffen mit ihrem Speichel auf den Wirt übertragen, scheint sogar eine 100% positive Zeckenstichvorgeschichte im untersuchten Kollektiv plausibel. So ist es wahrscheinlich, dass einige Stichereignisse unbemerkt blieben. Verglichen mit der italienischen Studie von 2015 war die Exposition der Probanden also noch etwas ausgeprägter. Es wurde innerhalb der italienischen Landbevölkerung von 81% (n=341) der Einwohner des untersuchten Gebietes von Zeckenstichen in der Vorgeschichte berichtet [53].

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Probanden der Studie besonders häufig von Zeckenstichen betroffen waren. Jedoch entfiel, wie bereits oben erwähnt, eine Kontrollgruppe ohne Zeckenstiche, um den Stich der heimischen Zeckenarten als kausalen Faktor herauszustellen. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre stützen jedoch bereits den Kausalzusammenhang zwischen Zeckenstichen und einer Sensibilisierung auf α -Gal [35], [38], [39]. Auch eine Artspezifität des Phänomens

scheint sich in Anbetracht der aktuellen Forschung nicht zu bestätigen. Sowohl im Zusammenhang mit *Amblyomma americanum* [35], *Ixodes holocyclus* [34], *Haemaphysalis longicornis* [39] sowie der in Europa häufigsten Zeckenspezies *Ixodes ricinus* [38] wurde bereits das Phänomen einer Sensibilisierung beobachtet. Es war in diesem Kontext daher davon auszugehen, dass analog zum aktuellen Krankheitskonzept die heimischen Spezies *Ixodes ricinus* und *Dermatocentor reticulatus* die Ursache für die Sensibilisierung darstellen.

Durch die getrennte Befragung des Auftretens und einer zusätzlichen Quantifizierung der Zeckenstiche bezüglich verschiedener Zeitabschnitte konnten die Probanden noch genauer hinsichtlich deren Exposition charakterisiert werden. Aktuellen Forschungsergebnissen zufolge wird der Serumspiegel unmittelbar von aktuellen Zeckenstichen beeinflusst [35]. Es lag daher ein Augenmerk insbesondere auf den Stichereignissen innerhalb des letzten Jahres. Die Ergebnisse zeigten, dass die Studienpopulation häufig von aktuellen Zeckenstichen betroffen war. So wurden 84,9% (n=253) von mindestens einer Zecke innerhalb der letzten 12 Monate gestochen. Trotz der genauen Befragung, insbesondere der Stiche innerhalb des letzten Jahres, war jedoch keine Information über den genauen Zeitpunkt des letzten Zeckenstichs enthalten. Vor dem Hintergrund, dass bei sensibilisierten Probanden jeder Zeckenstich den Serumspiegel beeinflusst [35], wäre insbesondere der genaue Zeitpunkt des aktuellsten Stichs relevant gewesen um die Serumtiter differenziert zu beurteilen. Dies ist als Schwachpunkt der Strategie bei der Erhebung der Zeckenexposition zu nennen.

Auch Villalta et al. führte in der epidemiologischen Studie eine genaue Anamnese zum Auftreten und auch zur Anzahl der Zeckenstiche durch [53]. Eine Schwachstelle der großen spanischen und dänischen Studie war, dass nur der dänische Fragebogen eine dichotome Frage zur Zeckenvorgeschichte enthielt [52]. Weder Zeitpunkt noch die Anzahl der Zeckenstiche wurden berücksichtigt, wodurch diesbezüglich keine weiteren Analysen möglich waren [52]. Villalta et al. beschrieb zudem eine Korrelation zwischen einer Aktivität als Jäger und einer Sensibilisierung, was ebenfalls auf ein besonderes Risiko dieser Gruppe hinweist [53].

Die Expositionsmessung der Studie konnte zeigen, dass Jäger und Mitarbeiter des Forstes in hohem Maße von Zeckenstichen betroffen waren und somit zu Recht als Hochrisikokollektiv hinsichtlich einer potenziellen Sensibilisierung auf α -Gal klassifiziert werden konnten.

4.4 Evaluation der Prävalenzmessung

Den zentralen Punkt der Arbeit bildete die Ermittlung der Prävalenz innerhalb des süddeutschen Hochrisikokollektivs. Es zeigte sich unter Jägern und Forstmitarbeitern ein hoher Anteil sensibilisierter Probanden mit teilweise hohen spezifischen Serumtitern. Im Zusammenhang mit α -Gal hat sich in bisherigen Studien zur Prävalenz einer Typ-I-Sensibilisierung der Grenzwert von Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,1$ kU/l für die Klassifizierung einer Sensibilisierung etabliert. Analog dazu zeigte sich eine Prävalenz von 35,0% (n=105). Im Vergleich zu den bisherigen epidemiologischen Studien fiel diese also deutlich höher aus. So wurde von Gonzales-Quintela eine Prävalenz von 5,5% in der dänischen und 8,1% in der spanische Serie innerhalb der Allgemeinbevölkerung ermittelt [52]. Die italienische Studie von Villalta et al. konnte anschließend bereits zeigen, dass in einer ländlichen Region mit hoher Zeckenexposition Sensibilisierungen deutlich häufiger waren und ermittelte für eine Bevölkerungssubgruppe der italienischen Voralpenregion eine Prävalenz von 24,7% für eine Sensibilisierung auf α -Gal [53]. Im Vergleich dazu zeigte die städtische Bevölkerung des gleichen Gebietes deutlich niedrigere Sensibilisierungsraten von 1,2% [53].

Labormethodisch wurden zur quantitativen Bestimmung der Anti- α -Gal-IgE-Level bei beiden europäischen Prävalenzmessungen ebenfalls mit ImmunoCAP® Messgeräten von Phadia Thermo Scientific gearbeitet, wodurch eine vergleichbare Messgrundlage gegeben ist [52], [53]. Im Unterschied zu den bisherigen epidemiologischen Studien in der jeweiligen Allgemeinbevölkerung unterschiedlicher Regionen untersuchte die vorliegende Studie erstmals ein selektives Risikokollektiv.

Vor dem Hintergrund des Konzepts einer Primärsensibilisierung durch Zeckenstiche erklärt sich durch diese Selektion die besonders hohe Prävalenz.

Die nähere Analyse und Interpretation der Laborwerte analog der gängigen CAP-Klassen ergab dennoch, dass 60% im Sinne niedriger Werte auf die CAP-Klassen 0 und die CAP-Klasse 1 entfielen. Diese beiden Klassen sind in der Allergiediagnostik als *negativ* oder lediglich *grenzwertig positiv* zu interpretieren. Da auch die CAP-Klasse 2 noch als *schwach positiv* gilt, waren letztlich laut CAP-Klassifikationsschema bezüglich des sIgEs nur 17,2% (n=18) als *positiv – stark positiv* zu interpretieren (CAP-Klasse 3 - 6).

Der Cut-Off von Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,1$ kU/l ist daher durchaus kritisch zu sehen. So gibt der Hersteller des ImmunoCAP® 250 Systems eigentlich für die allgemeine allergologische Diagnostik mittels sIgE-Quantifizierung sIgE $\geq 0,35$ kU/l als Grenzwert für eine positive immunologische Reaktion vor [69]. Selbst Werte von sIgE = 0,35–0,70 kU/l sind laut aktueller Herstellerinformation im Sinne einer CAP-Klasse 1 noch lediglich als *grenzwertig positiv* zu interpretieren [69]. Vor diesem Hintergrund scheint der Cut-Off von Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,1$ kU/l als zu niedrig positioniert. Zudem gibt es bisher noch keinen Anhalt für eine klinische Relevanz von Labortitern des Anti- α -Gal-IgEs in dieser Größenordnung. In diesem Kontext ist daher nicht ersichtlich warum sich hinsichtlich der Grenzwertpositionierung ein so niedriger Wert durchgesetzt hat.

Nach Anwendung der offiziellen Allergiediagnostikgrenzwerte mit Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,35$ kU/l waren dennoch 19,3% (n=58) der Probanden als sensibilisiert einzustufen. Übertragen auf die anderen europäischen Studien verbleibt eine Prävalenz von lediglich 1,8% bezüglich der dänischen und 2,2% in der spanische Allgemeinbevölkerung im Rahmen der Studie von Quintela et al. [52]. Nach entsprechender Division der Subgruppierungen in der italienischen Serie zeigt sich bei nur 2,1% ein Anti- α -Gal-IgE $\geq 3,5$ kU/l [53] (Tabelle 12).

	Dänische Allgemein- bevölkerung	Italienische Land- bevölkerung	Spanische Allgemein- bevölkerung	Süddeutsches Hochrisikokollektiv
Nicht sensibilisiert (<0,1 kU/l)	94,5	75,3	91,9	65
Fraglich sensibilisiert (0,1 - 0,34 kU/l)	3,7	22,6	5,9	15,7
Sensibilisiert (> 0,35 kU/l)	1,8	2,1	2,2	19,3

Tabelle 12 Übersicht der europäischen Studien zur Prävalenzmessung laut Phadia-Grenzwerten

Anhand der Anpassung des Grenzwertes wird ersichtlich, dass es sich bei den Prävalenzen der Sensibilisierung auf α -Gal zumeist um sehr niedrige Laborwerte handelt und die bisher publizierten Zahlen, insbesondere der italienischen Studie von Villalta et al., zunächst viel höhere Sensibilisierungsraten suggerieren. Zudem können auf dem aktuellen Wissensstand auch andere Quellen einer Primärsensibilisierung mit einer lediglich diskreten Erhöhung der Anti- α -Gal-IgE-Titer ohne weitere klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Messung einer Prävalenz muss zusätzlich berücksichtigt werden, dass es sich bei den Titern des spezifischen IgEs nicht um statische Werte handeln. So beeinflusst jeder erneute Zeckenstich im Sinne einer immunologischen Boosterung den Serumspiegel [35]. Im Umkehrschluss können die Serumspiegel in Abwesenheit von Zeckenstichen oder in den zeckeninaktiven Monaten im Sinne einer Allergenkarenz deutlich abfallen [35]. Die Blutprobenentnahme fand im Zeitraum Juli bis November statt. Die saisonale Aktivität wird in der Literatur für die heimischen Zeckenspezies des Schönbucks, *Ixodes ricinus* und *Dermacentor reticulatus*, von März bis November angegeben [43]. Somit wurden die Messungen ausschließlich in der aktiven Periode durchgeführt. Dies stellt einerseits einen Vorteil für die Detektion sensibilisierter Personen dar, da bei Zeckenkontakt die Serumentiter ansteigen. Andererseits kann eine letztendliche Bewertung des Sensibilisierungsgrades jedoch nicht durch eine einmalige Messung gewährleistet

werden. Eine Nachmessung der Serumtiter sensibilisierter Probanden in zeckeninaktiven Monaten von Dezember bis März wäre daher für die Erfassung interindividueller Schwankungen und für die Abschätzung einer klinischen Relevanz der Sensibilisierung dringend notwendig.

Demographische Faktoren wie das Alter und das Geschlecht spielten im untersuchten Kollektiv keine Rolle bezüglich einer Sensibilisierung. Es ist somit basierend auf der Datenlage davon auszugehen, dass eine Sensibilisierung unabhängig von Lebensalter und Geschlecht auftreten kann. Eine Altersunabhängigkeit der Phänomene um α -Gal stützt unter anderem die Studie von Kennedy et al., welche eine Serie von Kinder mit klinisch symptomatischen Sensibilisierungen verzeichnet [8]. In der dänischen epidemiologischen Studie wurde zwar ein positiver Zusammenhang mit einem erhöhten Lebensalters beschrieben [52], die spanischen und italienische Evaluation bestätigten jedoch ebenfalls eine Altersunabhängigkeit [52], [53].

Bezüglich der Prüfung des Geschlechts als möglichen Einflussfaktor hinsichtlich einer Sensibilisierung wurde von Villalta et al. der Zusammenhang einer Sensibilisierung mit dem männlichen Geschlecht beschrieben [53]. Jedoch verweist der Autor selbst in diesem Zusammenhang auf die Plausibilität einer Verzerrung der Datenlage [53]. So stellte in der italienischen Studie die Jagdaktivität einen weiteren prädiktiven Faktor für eine Sensibilisierung dar [53]. Villalta gab vor diesem Hintergrund daher bereits zu bedenken, dass die Jagd eine insbesondere vom männlichen Geschlecht dominierte Aktivität darstellt und zudem mit einem erhöhten Zeckenkontakt einhergeht [53]. Somit ist der scheinbare Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht höchstwahrscheinlich vielmehr auf den erhöhten Zeckenkontakt im Rahmen einer männlich dominierten privat oder beruflich erhöhten Zeckenexposition zurückzuführen [53]. Eine Verzerrung durch die ungleiche Geschlechterverteilung bezüglich risikoreicher Aktivitäten im Freien scheint diesbezüglich also plausibel. Auch das vorliegende Kollektiv zeigte eine klare Dominanz männlicher Studienteilnehmer. In diesem Kontext ist die Prüfung einer Geschlechterabhängigkeit daher kritisch zu sehen. Folglich bleibt dieser Aspekt in

strukturgleichen Zufallsstichproben aus der Allgemeinbevölkerung erneut zu prüfen, da eine Verzerrung innerhalb der Querschnittstudie nicht auszuschließen ist.

Im Vergleich zu der historischen Gruppe aus dem Jahre 1998 bestätigte sich die Vermutung, dass das Phänomen der Sensibilisierung kein völlig neues Phänomen ist. So zeigten sich nahezu identische Sensibilisierungsraten in den beiden Kollektiven. Obwohl die Messungen zeitlich 15 Jahre auseinander liegen, war die Prävalenz nahezu gleich hoch. Das Matching hinsichtlich der Parameter Geschlecht, Alter und Gesamt-IgE gewährleistete eine vergleichbare Grundlage. Ein Vorteil war zudem, dass beide Populationen geografisch aus der gleichen Region und sogar aus dem gleichen Risikokollektiv stammen. Nachteilig kann jedoch auch dieser Zusammenhang nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden. Es gibt in der Literatur bisher keine Daten über die zeitliche Entwicklung des Phänomens, da die Forschung um das Phänomen der zeckeninduzierten Primärsensibilisierung auf α -Gal noch vergleichsweise jung ist.

4.5 Einschätzung der klinischen Angaben im Sinne einer Fleischallergie mit Kreuzreaktionen

Trotz der hohen Prävalenz einer Sensibilisierung auf α -Gal wurde lediglich bei 4 Probanden Hinweise auf eine manifeste Fleischallergie erhoben. Die Angaben im Fragebogen korrelierten jedoch nicht mit der Höhe der Anti- α -Gal-IgE-Titer. Obwohl teils hohe Werte mit Anti- α -Gal-IgE=123,00 kU/l vorkamen, berichtete ein Proband auch bei einem Serumspiegel von Anti- α -Gal-IgE=0,46 kU/l von einer Urtikaria nach Fleischkonsum. Dennoch handelte es sich bei allen Probanden zunächst lediglich um den Verdacht auf eine manifeste mit α -Gal assoziierte Reaktion, da die Auskunft über die klinische Symptomatik lediglich auf den Fragebogen basierte. Nichtsdestotrotz zeigte die Beobachtung, dass in Relation zu Probanden mit einer klinisch stummen Seropositivität der Anteil von Probanden mit spezifischen Beschwerden hinsichtlich α -Gal-haltiger Lebensmittel sehr viel kleiner war. Eine Sensibilisierung war somit keineswegs mit einer manifesten Allergie gleichzusetzen. Dieser Zusammenhang ist

in der allgemeinen Allergiediagnostik seit langem bekannt. So ist die In-Vitro-Allergiediagnostik anhand der Laborparameter immer in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik zu beurteilen [64]. Die Höhe des spezifischen IgEs erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten klinischer Symptome, gibt jedoch isoliert betrachtet nur begrenzt Auskunft über eine Abschätzung der Schwere einer Allergie [80]–[82].

Bisherige Beobachtungen zeigten, dass sich je nach Allergen in Regressionsanalysen unterschiedliche Kurvenverläufe bezüglich der Assoziation zwischen der Höhe des sIgE und der Ausprägung klinischer Symptome ermitteln ließen [80], [82]. Somit muss auch im Zusammenhang mit α -Gal zunächst eruiert werden, wie sich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des sIgEs und der Ausprägung einer klinischer Symptomatik präsentiert um Anti- α -Gal-IgE Serumtiter differenziert beurteilen zu können. Auch der Einfluss von Cofaktoren im Zusammenhang mit α -Gal vermittelten Anaphylaxien ist in Folgestudien weiter zu klären, bevor für klinisch asymptomatische sensibilisierte Probanden eine Risikoprognose gegeben werden kann.

4.6 Evaluation der korrelierender Faktoren

Hinsichtlich der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Anti- α -Gal-IgE Serumtiter und somit bezüglich einer Sensibilisierung ergab die Datenanalyse im Wesentlichen vier positiv korrelierende Aspekte. Zum einen der Zusammenhang mit einer Atopie sowie mit den absoluten Messwerten des Gesamt-IgEs, zum anderen der Einfluss von aktuellen Zeckenstichereignissen und der Anzahl der Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate.

Es zeigten sich unter den Allergikern sowohl signifikant höhere Sensibilisierungszahlen als auch höhere spezifische IgE-Werte. Die Datenlage wies somit darauf hin, dass Personen mit einer Neigung Allergien auszubilden auch ein größeres Risiko für die Ausbildung einer IgE-medierten Sensibilisierung auf α -Gal haben könnten. So zeigte sich in diesem Zusammenhang zusätzlich auch ein starker

positiver Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE und Anti- α -Gal-IgE. Sowohl Gonzales-Quintela als auch Villalta bestätigen diese Beobachtung [52], [53]. Im Rahmen der Studie von Gonzales-Quintela et al. wurde die Atopie jedoch über eine positive Reaktion im Hauttest definiert [52]. Die italienische Studie nutzte den Phadiatop-Screening Test, welcher auf Erhöhungen spezifischer IgE-Antikörper auf allgemeine Inhalationsallergene testet [53]. Die Definition eines Atopikers ist also nicht einheitlich festgelegt, was keine direkte Vergleichbarkeit ermöglicht. Dennoch ergänzen sich die Beobachtungen in der Kernaussage, dass Studienteilnehmer mit allergischem Hintergrund höhere Sensibilisierungsraten aufweisen.

Bezüglich der Zeckenstiche konnte innerhalb des Hochrisikokollektivs aufgrund der hohen Stichzahlen und einer zu 98,7% positiven Anamnese auf Zeckenstiche vielmehr der Einfluss aktueller Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate geprüft werden. Probanden, die in den letzten 12 Monaten gestochen wurden zeigten signifikant höhere Labortiter und einen Zusammenhang zu einer Sensibilisierung. Zum gleichen Ergebnis kam auch Villalta et al. innerhalb des italienischen Kollektivs [53]. Gestützt wird die Hypothese, dass insbesondere jedes erneute Stichereignis den Serumspiegel stark beeinflusst auch von den Beobachtungen der Gruppe um Commins [35]. Nachteilig ist jedoch erneut die fehlende zeitliche Diskriminante des letzten Zeckenstichs anzumerken. Die Datierung lediglich innerhalb des letzten Jahres scheint vor dem Hintergrund labiler Serumentiter als zu grob vorgenommen. Dennoch kann die vorliegende Studie eine positive Korrelation stattgefundenener Zeckenstiche innerhalb der letzten 12 Monate mit den gemessenen Werten des Anti- α -Gal-IgEs bestätigen.

Auch die kumulative Anzahl der Zeckenstiche scheint hinsichtlich einer Sensibilisierung eine Rolle zu spielen. So zeigte sich für die Anzahl der Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate eine signifikante positive Korrelation mit den Serumentitern nach *Spearman-Rho*. Die Korrelation war jedoch als schwach einzustufen und sagt somit aus, dass lediglich ein geringer Zusammenhang besteht. So zeigten sich zum Teil auch bei Probanden mit geringen Stichzahlen hohe sIgE-Titer und ebenso bei Probanden mit sehr hohen Stichzahlen niedrige Laborwerte. Es

besteht daher keine direkte Proportionalität zwischen der Anzahl der Stiche und der Höhe der Serumtiter. Basierend auf den vorliegenden Daten kann daher vielmehr davon ausgegangen werden, dass andere Einflussfaktoren wie die allgemeine allergische Aktivität der Probanden sowie die damit verknüpfte Höhe des Gesamt-IgEs und mögliche andere Cofaktoren einen größeren Einfluss auf die Laborwerte zeigen als die Anzahl der kumulativen Stichereignisse. Ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der Stichereignissen und der Höhe der Serumtiter wird jedoch auch von Villalta et al. beschrieben [53]. Des Weiteren bekräftigt die Beobachtung von Commins et al., dass Serumtiter sensibilisierter Probanden bei erneutem Zeckenkontakt ansteigen, den Einfluss von erneuten Zeckenstichen auf die Serumspiegel von sIgE auf α -Gal [35]. Die Beobachtung bezieht sich jedoch auf die explizite Beobachtung bereits sensibilisierter Probanden [35]. Für die letztendliche Sensibilisierung scheinen jedoch nicht in erster Linie die Anzahl der Stichereignisse eine Rolle zu spielen

Hinsichtlich weiterer zeckenabhängiger Faktoren konnte keine positive Korrelation zwischen einer Borreliose Erkrankung in der Vorgeschichte und einer Sensibilisierung gezeigt werden. Die Borreliose Erkrankung als infektiologischer Hinweis auf den Kontakt mit einer Zecke als Vektor konnte somit im untersuchten Kollektiv nicht als prädiktiver Faktor herausgestellt werden. Dennoch wäre zu prüfen, ob diesbezüglich möglicherweise in der Allgemeinbevölkerung ein Zusammenhang besteht. Da innerhalb des Hochrisikokollektivs nahezu alle Probanden Zeckenkontakt hatten, konnte somit die Borreliose Erkrankung speziell in diesem Kollektiv nicht als Surrogatmarker für Zeckenkontakt genutzt werden.

Hinsichtlich des Zeckenschutzes im Sinne einer Primärprävention konnte keine Erniedrigung sensibilisierter Probanden unter den Studienteilnehmern die laut Fragebogen Zeckenschutz in Form von Schutzkleidung oder Repellents verwenden festgestellt werden ($p=0,269$). Es wurde jedoch im Fragebogen auch nicht genauer eruiert wie konsequent dieser angewendet wurde, was als Kritik am Fragebogendesign zu werten ist. Der Einfluss von Zeckenschutz wurde in bisherigen Studien zu α -Gal noch nicht berücksichtigt [52], [53]. Dennoch ist dieser Punkt

insbesondere vor dem Hintergrund einer so hohen Prävalenz interessant und zum Schutze von Risikopersonen im Sinne einer Primärprävention sehr relevant. So gaben aus dem vorliegenden Kollektiv nur 30,7% an, sich bewusst vor Zecken zu schützen. In Anbetracht der hohen Zeckenexposition scheint dieser Anteil noch viel zu niedrig, sodass insbesondere für Personen mit einem beruflichen Risiko die Pflicht zum Tragen von geeigneter Schutzkleidung zur Minimierung des Risikos angemessen erscheint.

4.7 Fazit und Ausblick

Die Studie konnte zeigen, dass eine Typ-I-Sensibilisierung auf das Oligosaccharid α -Gal innerhalb des gewählten süddeutschen Hochrisikokollektivs häufig vorkam. Die Prävalenz lag deutlich über allen anderen bisher durchgeführten epidemiologischen Studien. Analog zu den bisherigen Untersuchungen zeichnete sich ein Zusammenhang mit einer generellen Neigung für die Entwicklung von Allergien im Sinne einer Atopie ab. Insbesondere konnte eine starke Korrelation mit den Gesamt-IgE Werten herausgestellt werden. Zudem spielten aktuelle Zeckenstiche sowie die Anzahl der Stichereignisse innerhalb des letzten Jahres eine Rolle. Es wurde somit das aktuelle Krankheitsverständnis auch im Zusammenhang mit heimischen Zeckenspezies repräsentiert. Eine Sensibilisierung im Sinne einer Anti- α -Gal-IgE-Bildung war jedoch nicht mit einer klinisch manifesten Allergie gleichzusetzen. Basierend auf der isolierten Betrachtung einer Momentaufnahme der Labortiter kann daher keine Risikoeinschätzung bezüglich einer bedrohlichen klinischen Manifestation im Zusammenhang mit α -Gal Determinanten gegeben werden. In Folgestudien werden daher vor diesem Kontext potenzielle Risikofaktoren und mögliche Kofaktoren hinsichtlich eines Progresses einer klinisch asymptomatischen Seropositivität in anaphylaktische Reaktionen evaluiert. Im Hinblick auf das häufige Vorkommen von α -Gal im menschlichen Umfeld und insbesondere auch in der modernen medizinischen Therapie ist es wichtig diagnostische Methoden zur prognostischen Einschätzung einer Progredienz einer stummen Seropositivität in potenziell tödliche, anaphylaktische Reaktionen zu etablieren. Vor allem

Hochrisikopatienten mit erhöhter Zeckenexposition könnten in Anbetracht der hohen Prävalenz von einer solchen Diagnostik profitieren.

Angesichts der aktuellen Forschungserkenntnisse wird die Wichtigkeit eines adäquaten Zeckenschutzes und der Expositionsmeidung im Sinne einer Primärprävention nicht nur hinsichtlich der Vektorfunktion einer Zecke, sondern auch im Hinblick auf deren allergologische Relevanz deutlich. Auch sekundärpräventive Maßnahmen wie das regelmäßige Absuchen nach Aufhalten in der Natur und die korrekte Entfernung einer Zecke sind in diesem Zusammenhang indiziert. Es zeigt sich daher die Notwendigkeit einer adäquaten Aufklärung über den richtigen Umgang mit Zecken und über die Möglichkeiten des effektiven Zeckenschutzes vor allem bei Personengruppen mit hoher Zeckenexposition. Insbesondere für Hochrisikokollektive die privat oder beruflich ein erhöhtes Risiko für Zeckenstiche haben, ist eine geeignete Schutzkleidung dringend anzuraten. Die Schulung von Ärzten und insbesondere von Risikogruppen bezüglich zeckeninduzierter allergologischer Phänomene um das Oligosaccharid α -Gal ist für die Erfassung und Behandlung betroffener Personen sowie für die weitere Aufklärung der zeckeninduzierten Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal unabdinglich.

5. Zusammenfassung

Erkenntnisse der letzten Jahre führten zur Identifizierung des Oligosaccharids Galaktose- α -1,3-Galaktose (α -Gal) als neuartiges Allergen mit komplexen Kreuzreaktionen und hoher klinischer Relevanz. Als Glykosylierung kommt α -Gal auf Glykoproteinen aller Säugetiere, mit Ausnahme von Primaten und Menschen, vor. Eine Primärsensibilisierung des Menschen mit Ausbildung spezifischer Antikörper des Typs IgE (Anti- α -Gal-IgE) erfolgt nach bisherigem Kenntnisstand in Form von Zeckenstichen. Eine Exposition mit α -Gal kann durch Nahrungsmittel (Säugetierfleisch, Innereien, Gelatine- und Milchprodukte), aber auch durch moderne Medizinprodukte tierischen Ursprungs (monoklonale Antikörper und kolloidale Plasmaexpander) erfolgen. Klinisch präsentieren sich mit α -Gal assoziierte allergische Phänomene von generalisierter Urtikaria, Angioödemem und Dyspnoe bis hin zur vital bedrohlichen Anaphylaxie mit Kreislaufdysregulation.

Die vorliegende Studie ermittelte die Prävalenz einer Typ-I-Sensibilisierung auf das Oligosaccharid Galaktose-alpha-1,3-Galaktose innerhalb eines süddeutschen Hochrisikokollektivs mit erhöhter Zeckenexposition. Im Design einer Querschnittstudie wurden 300 Jäger und Mitarbeiter des Forstbereichs aus den Landkreisen um den Naturpark Schönbuch in einer Reihenuntersuchung mittels Blutentnahme serologisch auf Anti- α -Gal-IgE untersucht und durch einen Fragebogen befragt. Es erfolgte zudem der Vergleich mit einer historischen Gruppe aus dem Jahre 1998 hinsichtlich der Entwicklung des Phänomens über die Zeit. Zuzüglich wurden innerhalb des Risikokollektivs Hinweise auf manifeste mit α -Gal assoziierte Reaktionen erfasst und evaluiert. Zudem wurden ausgewählte Faktoren hinsichtlich einer Korrelation bezüglich einer Seropositivität und der Höhe der Labortiter überprüft.

Die Prävalenz einer Sensibilisierung innerhalb des Hochrisikokollektivs präsentierte sich mit 35,0% bei dem gebräuchlichen Grenzwert von Anti- α -Gal-IgE ≥ 0.1 kU/l. Hinsichtlich des in der allergologischen Routinediagnostik angewendeten Grenzwertes von Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,35$ kU/l, verblieben 19,3% als seropositiv zu klassifizieren. Die

Sensibilisierung auf α -Gal trat im vorliegenden Kollektiv alters – und geschlechtsunabhängig auf.

Die Analyse der historischen Kontrollgruppe ergab eine nahezu identische Prävalenz, was darauf hinwies, dass dieses Phänomen trotz junger Forschung höchstwahrscheinlich kein neu aufgetretenes Phänomen darstellt. Angesichts steigender Zeckenpopulationen innerhalb der letzten Jahre, zeichnete sich vor diesem Hintergrund innerhalb des untersuchten 15-Jahres-Abschnitts jedoch auch keine steigende Tendenz des Phänomens ab.

Trotz hoher Sensibilisierungszahlen konnte fragebogenbasiert nur bei 1,4% ein Verdacht auf eine manifeste allergische Reaktion festgestellt werden. Es handelte sich bei der überwiegenden Mehrheit also um klinisch inapparente Sensibilisierungen.

Die Analyse der korrelierenden Faktoren mit den Serumtitern ergab, dass sich unter Atopikern signifikant mehr Sensibilisierte und höhere Labortiter fanden. Zudem konnte eine signifikant positive und als stark einzustufende Korrelation der Titer des Anti- α -Gal-IgEs und der Höhe des Gesamt-IgEs gezeigt werden. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang mit aktuellen Zeckenstichen nachgewiesen werden. Probanden die innerhalb des letzten Jahres ein Stichereignis datierten wiesen signifikant höhere Laborwerte auf als Studienteilnehmer ohne Zeckenkontakt. Auch die Anzahl der Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate zeigte eine signifikante positive Korrelation, welche jedoch lediglich als schwach einzustufen war.

Die Studie zeigte, dass eine Typ-I-Sensibilisierung auf α -Gal innerhalb des gewählten süddeutschen Risikokollektivs mit hoher Zeckenexposition häufig vorkommt. Es wurde die bislang höchste Prävalenz unter allen epidemiologischen Studien weltweit festgestellt. Der Zusammenhang mit einer generellen Neigung für die Entwicklung von Allergien im Sinne einer Atopie und die Korrelation mit kürzlich stattgefundenen Zeckenstichen sowie der Anzahl an Zeckenstichereignissen repräsentierten das aktuelle Krankheitsverständnis auch im Zusammenhang mit

heimischen Zeckenspezies. Die Studie konnte außerdem verdeutlichen, dass eine Sensibilisierung im Sinne einer Anti- α -Gal-IgE-Bildung nicht mit einer klinisch manifesten Allergie gleichzusetzen ist.

Für den hohen Anteil sensibilisierter Probanden innerhalb des süddeutschen Hochrisikokollektivs ist es jedoch bislang nicht möglich auf der Basis einer klinisch inapparenten Seropositivität eine Prognose hinsichtlich potenziell lebensbedrohlicher Anaphylaxien im Zusammenhang mit unterschiedlichen α -Gal Determinanten im menschlichen Umfeld zu geben.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Summenformel der Galaktose-alpha-1,3-Galaktose (H. Saleh et al. Clin. Mol. Allergy 2011) [7].....	1
Abbildung 2	Zeitlicher Verlauf der α -Gal Serumspiegel nach Zeckenstichen - (Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2011)[35] [Zeckenstichereignisse sind mit Pfeilen gekennzeichnet, * Kennzeichnung einer mit α -Gal assoziierten anaphylaktischen Reaktion].....	6
Abbildung 3	Korrelation von Anti- α -Gal-IgE und Antikörper des Typs IgE auf Zeckenproteine der Gattung <i>Amblyomma americanum</i> - (Commins et al. J Allergy Clin Immunol. 2011)[35].....	6
Abbildung 4	Aktuelles Krankheitskonzept [Die Konfrontation mit α -Gal während eines Zeckenstichs oder durch mögliche andere Sensibilisierungsquellen (?) führt bei manchen Individuen zur Bildung von spezifischem IgE auf α -Gal (Anti- α -Gal-IgE). Infolgedessen können anaphylaktische Reaktionen nach erneutem Kontakt mit α -Gal Determinanten auftreten. Bei Nahrungsmitteln (Säugetierfleisch, Gelatine, Milchprodukte) mit einer Verzögerung von 3-6 Stunden, bei intravenöser Gabe von Medizinprodukten (Cetuximab, kolloidale Plasmaexpander) in weniger als 1 Stunde.] (Verwendung der privaten Bildquelle mit freundlicher Genehmigung von Bildautor <i>Dr. med. Jörg Fischer</i> – Universitäts-Hautklinik Tübingen)	8
Abbildung 5	Schematische Darstellung einer Typ-I-Allergie vom Soforttyp [1. <i>Erstkontakt = Sensibilisierung</i> : Die Fehlaktivierung von TH2-Helferzellen nach Allergenkontakt führt über Zytokine zu einer Differenzierung von B-Zellen in IgE-produzierende B-Plasmazellen. Frei werdendes allergenspezifisches IgE bindet als zellständiger Antikörper auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. Beide Zelltypen enthalten Granula. 2. <i>Zweitkontakt = Allergie</i> : Die Quervernetzung der zellständigen IgE-Rezeptoren bei erneutem Allergenkontakt führt bei erneutem Allergenkontakt zur Degranulation und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren welche innerhalb weniger Minuten die klinische allergische Reaktion auslösen] (Bildquelle: eigene Abbildung).....	18

Abbildung 6 Auszug aus dem „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ [geschätzte Anzahl der Zeckenstiche innerhalb der letzten 10 Jahre].....	25
Abbildung 7 Auszug aus dem „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ [geschätzte Anzahl der Zeckenstiche innerhalb des gesamten Lebens]	25
Abbildung 8 Auszug aus dem „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ [Zeckenstiche innerhalb der letzten 12 Monate]	26
Abbildung 9 Auszug aus dem Fragebogen „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ [Erfragung des Atopiestatus – Pollenallergie]	27
Abbildung 10 Auszug aus dem Fragebogen „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ [Erfragung des Atopiestatus - Tierhaare].....	27
Abbildung 11 Auszug aus dem Fragebogen „Fragebogen zu Umwelteinflüssen“ [Erfragung der Reaktionen im Zusammenhang mit Lebensmitteln]	28
Abbildung 12 Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten [-9 = fehlende Angaben im Fragebogen]	35
Abbildung 13 Zeckenstiche im ganzen Leben [-9= fehlende Angabe im Fragebogen]	35
Abbildung 14 Geschätzte Anzahl der Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten [-9=fehlende Angaben im Fragebogen]	36
Abbildung 15 Geschätzte Anzahl der Zeckenstiche während des gesamten Lebens [-9=fehlende Angaben im Fragebogen]	37
Abbildung 16 Geschätzte Anzahl der Zeckenstiche innerhalb der letzten 10 Jahre [-9=fehlende Angaben im Fragebogen]	38
Abbildung 17 Erkrankung oder Verdacht auf Borreliose laut eigener Angaben [-9=fehlende Angabe im Fragebogen]	38

Abbildung 18 Erkrankung oder Verdacht auf FSME laut eigener Angaben [-9=fehlende Angabe im Fragebogen]	39
Abbildung 19 Schutzimpfung auf FSME laut eigener Angabe [-9=fehlende Angabe im Fragebogen]	39
Abbildung 20 Zeckenschutz in Form von Repellents oder Schutzkleidung [-9=fehlende Angabe im Fragebogen]	40
Abbildung 21 Prävalenz einer Sensibilisierung (Cut-off $\geq 0,1$ kU/l) [Nicht Sensibilisiert $< 0,1$ kU/l ; Sensibilisiert $\geq 0,1$ kU/l]	41
Abbildung 22 Prävalenz einer Sensibilisierung (Phadia-Grenzwerte) [Nicht sensibilisiert $< 0,1$ kU/l; Fraglich sensibilisiert $0,1-0,34$ kU/l; Sensibilisiert $\geq 0,35$ kU/l]	42
Abbildung 23 CAP-Klassen unter den Sensibilisierten analog des Cut-Offs $\geq 0,1$ kU/l [CAP 0=0,10-0,34kU/l; CAP 1=0,35-0,69kU/l; CAP 2=0,70-3,49kU/l; CAP 3=3,5- 17,49kU/l; CAP 4=17,50-49,99kU/l; CAP 5=50,00-99,99kU/l; CAP 6>100kU/l] (Angabe der kumulierten Prozente über den jeweiligen Balken)	43
Abbildung 24 Korrelation des Alters der Probanden am 15.11.2013 mit Anti- α -Gal-IgE in kU/l [*Ermittlung der Korrelation mittels Spearman-Rho]	44
Abbildung 25 Prävalenz einer Sensibilisierung aktuell (2013) versus historisch (1998) [Nicht sensibilisiert $< 0,1$ kU/l; Fraglich sensibilisiert $0,1-0,34$ kU/l; Sensibilisiert $\geq 0,35$ kU/l]	45
Abbildung 26 Vergleich der Serumtiter von Anti- α -Gal-IgE in kU/l im Hinblick auf das Vorliegen einer Atopie [Atopie = Gesamt IgE ≥ 150 kU/l und/oder mindestens ein positive Antworten Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b] (zur grafischen Darstellung Änderung des Y-Achsenabschnitts auf $1,00$ kU/l – wahres Maximum./Minimum s.o.)	48

Abbildung 27 Korrelation des Gesamt-IgEs (kU/l) mit Anti- α -Gal-IgE (kU/l) (Gesamt-IgE abzüglich des spezifischen IgEs auf α -Gal) [*Ermittlung der Korrelation mittels *Spearman-Rho*] 49

Abbildung 28 Vergleich der Serumtitel im Hinblick auf stattgefundenem Zeckenstich innerhalb der letzten 12 Monate (zur grafischen Darstellung Änderung des Y-Achsenabschnitts auf 0,60 kU/l – wahres Maximum s.o.)..... 51

Abbildung 29 Korrelation der Anzahl der Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten mit Anti- α -Gal-IgE (kU/l) [*Ermittlung der Korrelation mittels *Spearman-Rho*]..... 52

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell (J. Saloga et al. Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis, Schattauer, 2011)[59]	17
Tabelle 2 CAP-Klasseneinteilung der spezifischen IgE Werte (Einheiten in kU/l mit entsprechender diagnostischer Wertung [63]	20
Tabelle 3 Prävalenz einer Sensibilisierung (Cut-Off $\geq 0,1$ kU/l)	22
Tabelle 4 Phadia-Grenzwerte einer Sensibilisierung [Die Kategorie `Fraglich sensibilisiert' ist laut Phadia die CAP-Klasse 0 und wird somit in der allgemeinen Allergiediagnostik als <i>negativ</i> gewertet].....	23
Tabelle 5 Interpretation des Gesamt-IgEs laut Phadia	23
Tabelle 6 Interpretationsschema der Symptomatik im Zusammenhang mit Nahrungsmitteln	29
Tabelle 7 Prüfung des Geschlechts hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Prüfung der Korrelation mittels <i>Chi-Quadrat-Test</i>].....	44
Tabelle 8 Analyse der Probanden mit Angabe von systemischen allergischen Reaktionen in Verbindung mit α -Gal-haltigen Nahrungsmitteln (Alter; klinische Reaktionen laut eigener Angaben im Fragebogen, Art der Lebensmittel, Sensibilisierungsstatus, Serumtiter des Anti- α -Gal-IgEs und des Gesamt-IgEs) [Rotes Fleisch =Rind-/Schweinefleisch/Wild] <i>*höchster Anti-α-Gal-IgE Wert der gesamten Studie</i>	46
Tabelle 9 Prüfung der Atopie [Gesamt IgE ≥ 150 kU/l und/oder mindestens ein positive Antworten Frage 54 und/oder Frage 55 und /oder Frage 56b] hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Anti- α -Gal-IgE $\geq 0,1$ kU/l] [Prüfung der Korrelation mittels <i>Chi-Quadrat-Test</i>]	47

Tabelle 10 Prüfung aktueller Stichereignisse innerhalb der letzten 12 Monate hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Prüfung der Korrelation mittels *Chi-Quadrat-Test*] 50

Tabelle 11 Prüfung des Einflusses von Zeckenschutz und einer Borreliose Erkrankung hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Sensibilisierung [Prüfung der Korrelation mittels *Chi-Quadrat-Test*] 53

Tabelle 12 Übersicht der europäischen Studien zur Prävalenzmessung laut Phadia-Grenzwerten 62

8. Anhang

8.1 Anhang 1 – Standardisierter Fragebogen



Universitäts-Hautklinik,

Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen

Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg,

Nordbahnhofstraße 135, 70191 Stuttgart

ID-Nr.: _ _ _ _

Fragebogen-Nr. 1001

Fragebogen zu Umwelteinflüssen

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

Ziel dieser Befragung ist es, Hinweise zu sammeln, welche Umwelteinflüsse an der Entstehung einer Reaktion des Immunsystems (Sensibilisierung) auf die Zuckerkette *Galaktose-alpha-1,3-galaktose (alpha-GAL)* beteiligt sein können.

Bitte beantworten Sie jede Frage so gut Sie können und lassen Sie keine Frage aus. Der Zeitaufwand beträgt in etwa 30 Minuten. Markieren Sie bitte die auf Sie zutreffende Antwort durch Ankreuzen des jeweiligen Kästchens. Falls mehrere Antwortmöglichkeiten einer Frage auf Sie zutreffen sollten, so kreuzen sie bitte stets ALLE auf Sie zutreffenden Antworten an.

I Aufenthalt in der Natur

Im Folgenden möchten wir erfahren, in welchem Umfang Sie sich im Freien aufhalten und welche Flächen Sie dabei aufsuchen.

Beruflicher Aufenthalt in der Natur

Denken Sie bitte an Ihre **berufliche** Tätigkeit.

Frage 1: Stellt die Arbeit in freier Natur einen wesentlichen Bestandteil Ihrer aktuellen beruflichen Tätigkeit dar?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 10)

Frage 2: Seit wie vielen Jahren üben Sie diese berufliche Tätigkeit aus?

Seit _____ Jahren

Frage 3: Sind Sie im Forstwesen tätig?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 5)

Frage 4: Welche Berufsbezeichnung trifft auf Sie zu?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Waldarbeiter/in | <input type="checkbox"/> Forsthelfer/in |
| <input type="checkbox"/> Forstmaschinenführer/in | <input type="checkbox"/> Forstwirt/in |
| <input type="checkbox"/> Forstwirtschaftsmeister/in | <input type="checkbox"/> Forsttechniker/in |
| <input type="checkbox"/> Forstingenieur/in (FH) | <input type="checkbox"/> Forstwissenschaftler/in (Dipl) |
| <input type="checkbox"/> andere: _____ | |

Frage 5: Sind Sie beruflich in der Landwirtschaft tätig?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 7)

Frage 6: Welche Bezeichnung beschreibt den Betrieb in dem Sie tätig sind am besten? (Mehrfachnennung möglich)

Futterbaubetrieb

- Viehhaltungsbetrieb
- Marktfruchtbetrieb (z.B. Weizen, Kartoffeln, Zuckerrüben, Feldgemüse etc.)
- Sonderkulturbetrieb (Wein-, Hopfen-, Obstanbau, etc.)
- andere: _____

Frage 7: Sind Sie beruflich im Bereich Gartenbau / Landschaftspflege tätig?

- JA
- NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 9)

Frage 8: Mit welchem Schwerpunkt sind Sie im Bereich Gartenbau / Landschaftspflege tätig?

- Baumschule
- Gemüse- / Obstbau
- Friedhofsgärtnerei
- Stauden-/ Zierpflanzenbau
- Garten- und Landschaftsbau
- Greenkeeping
- Verkaufsgärtner
- andere: _____

Frage 9: Sind Sie beruflich in einem anderen Bereich im Freien tätig?

- Natur- und Wildnispädagogik
- Natur- und Fremdenführer
- Berufssoldat
- Straßendienst
- andere: _____

Gestaltung von Freizeit in der Natur

Denken Sie nun an Ihre **Freizeit**.

Frage 10: Halten Sie sich in Ihrer Freizeit in freier Natur auf?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr.20)

Frage 11: Besitzen Sie einen Jagdschein?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr.16)

Frage 12: Seit wie vielen Jahren besitzen Sie einen Jagdschein?

Seit _____ Jahren

Frage 13: Waren Sie in den letzten zwölf Monaten mindestens vier Mal auf der Jagd?

JA NEIN

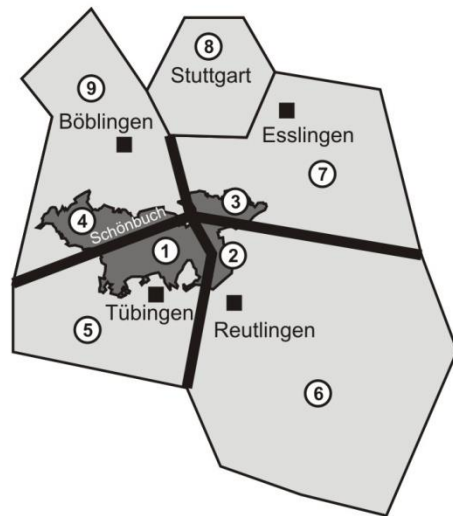
Frage 14: Auf welcher Grundlage sind Sie als Jäger in der Region tätig?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> eigenes Jagdrevier | <input type="checkbox"/> als Jagdpächter |
| <input type="checkbox"/> Begehungsrecht in einem Revier | <input type="checkbox"/> Begehungsschein in einem Revier |
| <input type="checkbox"/> Einladung zur Jagd | <input type="checkbox"/> andere: _____ |

Frage 15: Welche Region suchen Sie überwiegend zur Jagd auf?

Bitte lokalisieren Sie die Gebiete auf der Karte und tragen Sie die zugehörige Ziffer ein. Wenn Sie in mehreren Gebieten aktiv sind, entscheiden Sie sich bitte für das Gebiet, dass Sie in den letzten 12 Monaten am häufigsten aufgesucht haben.

Ziffer: _____



Erläuterung:

- 1 – Schönbuch Landkreis Tübingen
- 2 – Schönbuch Landkreis Reutlingen
- 3 – Schönbuch Landkreis Esslingen
- 4 – Schönbuch Landkreis Böblingen
- 5 – anderes Gebiet Landkreis Tübingen

Frage 16: Welchen Freizeitaktivitäten gehen Sie in der Natur nach?

(Mehrfachnennung möglich)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Wandern | <input type="checkbox"/> Spaziergehen |
| <input type="checkbox"/> Ausführen eines Hundes | <input type="checkbox"/> Radfahren/ Mountainbiking |
| <input type="checkbox"/> Grillen/ Picknick | <input type="checkbox"/> Camping |
| <input type="checkbox"/> Pilze/Beeren sammeln | <input type="checkbox"/> Imkerei |
| <input type="checkbox"/> Reiten | <input type="checkbox"/> Joggen |
| <input type="checkbox"/> Schwimmen in Naturgewässern | <input type="checkbox"/> Fotografie |
| <input type="checkbox"/> Naturbeobachtung | <input type="checkbox"/> Golfen |
| <input type="checkbox"/> Kanu-/Bootfahren | <input type="checkbox"/> Ehrenamtliche Tätigkeit im Naturschutz |
| <input type="checkbox"/> Angeln | <input type="checkbox"/> andere: _____ |

Frage 17: Bewirtschaften Sie einen Garten oder halten Sie sich mindestens einmal im Monat von März bis Oktober in einem Garten länger als zwei Stunden auf?

- JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 20)

Frage 18: Wo ist dieser Garten gelegen?

- in Siedlungsgebieten außerhalb von Siedlungsgebieten

Frage 19: Wie nutzen Sie diesen Garten?

(Mehrfachnennung möglich)

- Pflege einer Rasenfläche Anbau von Gemüse oder Obst
 Pflanzung von Ziergewächsen Züchten von Kleinvieh
 Freizeitgestaltung (z.B. Grillen) andere: _____

Zeitlicher Aufenthalt in der Natur

Überlegen Sie nun in welchem **zeitlichem Umfang** Sie sich in der Natur aufhalten. Beruflich bedingte und Freizeit bedingte Aufenthalte werden hier **als Einheit** betrachtet.

Zeitlicher Aufenthalt im Wald

Frage 20: An wie vielen Tagen im Monat suchen Sie durchschnittlich in den Monaten März bis Oktober ein Waldgebiet auf?

- an bis zu 30 Tagen (täglich)
 an bis zu 20 Tagen (werktätlich)
 an bis zu 10 Tagen (regelmäßig)
 an bis zu 5 Tagen (gelegentlich)
 nie

Frage 21: Wie viele Stunden verbringen Sie durchschnittlich an einem solchen Tag im Wald?

- 0 Stunden
- bis 1 Stunden
- bis 2 Stunden
- bis 4 Stunden
- bis 8 Stunden
- mehr als 8 Stunden

Frage 22: Kommt in dieser Zeit ihre Haut oder ihre Kleidung mit Vegetation (Gras, Büsche, Bäume) in Kontakt?

- JA
- NEIN

Zeitlicher Aufenthalt auf Wiesen-/Grasflächen

Frage 23: An wie vielen Tagen im Monat suchen Sie durchschnittlich in den Monaten März bis Oktober Wiesen-/Grasflächen auf?

- an bis zu 30 Tagen (täglich)
- an bis zu 20 Tagen (werktäglich)
- an bis zu 10 Tagen (regelmäßig)
- an bis zu 5 Tagen (gelegentlich)
- nie

Frage 24: Wie viele Stunden verbringen Sie durchschnittlich an einem solchen Tag auf Wiesen und Grasflächen?

- 0 Stunden
- bis 1 Stunden

- bis 2 Stunden
- bis 4 Stunden
- bis 8 Stunden
- mehr als 8 Stunden

Frage 25: Kommt in dieser Zeit ihre Haut oder ihre Kleidung mit Vegetation (Gras, Büsche, Bäume) in Kontakt?

- JA NEIN

Zeitlicher Aufenthalt im Garten
--

Frage 26: An wie vielen Tagen im Monat suchen Sie durchschnittlich einen Garten (Zier- oder Nutzgarten) während der Saison von März bis Oktober auf?

- an bis zu 30 Tagen (täglich)
- an bis zu 20 Tagen (werktätlich)
- an bis zu 10 Tagen (regelmäßig)
- an bis zu 5 Tagen (gelegentlich)
- nie

Frage 27: Wie viele Stunden verbringen Sie durchschnittlich an einem solchen Tag im Garten?

- 0 Stunden
- bis 1 Stunden
- bis 2 Stunden
- bis 4 Stunden
- bis 8 Stunden

mehr als 8 Stunden

Frage 28: Kommt in dieser Zeit ihre Haut oder ihre Kleidung mit Vegetation (Gras, Büsche, Bäume) in Kontakt?

JA NEIN

II. Erfahrungen mit Zecken

In diesem Abschnitt möchten wir etwas über Ihren bisherigen Kontakt mit Zecken erfahren.

Frage 29: Wie viele Zeckenstiche haben Sie geschätzt bislang in Ihrem

GESAMTEN LEBEN gehabt?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> keine Stiche (→ weiter mit Frage Nr. 37) | <input type="checkbox"/> 21-30 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 1-5 Stiche | <input type="checkbox"/> 31-50 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 6-10 Stiche | <input type="checkbox"/> 51-100 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 11-20 Stiche | <input type="checkbox"/> >100 Stiche |

Frage 30: Wie viele Zeckenstiche haben Sie geschätzt bislang in den

LETZTEN 10 JAHREN gehabt?

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> keine Stiche | <input type="checkbox"/> 21-30 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 1-5 Stiche | <input type="checkbox"/> 31-50 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 6-10 Stiche | <input type="checkbox"/> 51-100 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 11-20 Stiche | <input type="checkbox"/> >100 Stiche |

Frage 31: Wurden Sie in den letzten zwölf MONATEN von einer Zecke gestochen?

JA NEIN

Frage 32: Wie häufig wurden Sie in den letzten zwölf MONATEN gestochen?

_____ - mal

Frage 33: Sind zu irgendeinem Zeitpunkt eine oder mehrere der unten genannten Beschwerden örtlich an der Stichstelle einer Zecke oder am gesamten Körper aufgetreten?

(Mehrfachnennung möglich)

- Schwellung, Rötung, Juckreiz an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen
- Schmerzen, Taubheitsgefühl an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen
- Schwellung und Entzündung der Stichstelle mit $\varnothing > 25$ mm (= 2 Euro-Stück)
- Auftreten eines schwarzen Schorfs im Zentrum der Stichstelle (Nekrose)
- Auftreten eines roten Streifens, der von der Stichstelle weggeführt (Lymphangitis)
- Schmerzhaftes Schwellen von Lymphknoten (z.B. in Achseln, Leiste)
- Mitreaktion einer früheren Stichstelle (z.B. Juckreiz oder Rötung)
- Auftreten eines Nesselausschlages (Quaddeln) am Körper nach Zeckenstich
- Auftreten einer Schwellung von Augenlidern u. Lippen nach Zeckenstich
- Auftreten einer Atemnot nach Zeckenstich
- Auftreten einer Kreislaufschwäche nach Zeckenstich
- Auftreten von Bewusstlosigkeit nach Zeckenstich
- andere** Beschwerden: _____
- keine** Beschwerden

Frage 34: In welcher Jahreszeit kam es gehäuft zu Stichen?

(Mehrfachnennung möglich)

- Januar – März April – Juni
- Juli – September Oktober – Dezember

Frage 35: Wo haben Sie die Zecke vermutlich aufgesammelt?

(Mehrfachnennung möglich)

- in einem Waldgebiet auf einer Wiese/ Grünfläche
- in einem Garten andere: _____
- keine Angabe möglich

Frage 36: In welchem Entwicklungsstadium waren die Zecken, die Sie in den letzten zwölf MONATEN gestochen haben?

- Nymphen: _____ - mal
- ausgewachsene Zecken: _____ - mal
- keine Angabe möglich



Frage 37: Waren Sie zu irgendeinem Zeitpunkt an Borreliose erkrankt oder wurden Sie bei Verdacht auf Borreliose mit einem Antibiotikum behandelt?

- JA NEIN

Frage 38: Waren Sie zu irgendeinem Zeitpunkt nach einem Zeckenstich an Früh-sommer-Meningoenzephalitis (FSME) erkrankt oder bestand Verdacht auf diese Erkrankung?

- JA NEIN

Frage 39: Sind Sie gegen Frühsummer-Meningoenzephalitis (FSME) geimpft?

- JA NEIN

Frage 40: Tragen Sie in der Regel zeckenabweisende imprägnierte Kleidung in Waldgebieten?

JA NEIN

Frage 41: Tragen Sie vor dem Aufsuchen von Waldgebieten zeckenabwehrende Repellents (Anti-Zecken-Spray etc.) auf Haut oder Kleidung auf?

JA NEIN

III. Erfahrungen mit stechenden Insekten

In diesem Abschnitt möchten wir etwas über Ihren bisherigen Kontakt mit stechenden Insekten erfahren.

Frage 42: Wurden Sie in ihrem gesamten Leben schon einmal von einer Stechmücke gestochen?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 45)



Frage 43: Wurden Sie in den letzten zwölf Monaten von einer Stechmücke gestochen?

JA NEIN

Frage 44: Sind nach dem Stich einer Stechmücke zu irgendeinem Zeitpunkt unten genannte Beschwerden örtlich an der Stichstelle oder am gesamten Körper aufgetreten? (Mehrfachnennung möglich)

Schwellung, Rötung, Juckreiz an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen

Schmerzen, Taubheitsgefühl an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen

Schwellung und Entzündung der Stichstelle mit $\varnothing > 25$ mm (= 2 Euro-Stück)

Auftreten eines schwarzen Schorfs im Zentrum der Stichstelle (Nekrose)

Auftreten eines roten Streifens, der von der Stichstelle wegführt (Lymphangitis)

Schmerzhaftes Schwellen von Lymphknoten (z.B. in Achseln, Leiste)

Mitreaktion einer früheren Stichstelle (z.B. Juckreiz oder Rötung)

Auftreten eines Nesselausschlages (Quaddeln) am Körper nach Stich

Auftreten einer Schwellung von Augenlidern u. Lippen nach Stich

Auftreten einer Atemnot nach Stechmückenstich

Auftreten einer Kreislaufschwäche nach Stechmückenstich

Auftreten einer Bewusstlosigkeit nach Stechmückenstich

andere Beschwerden: _____

keine Beschwerden

Frage 45: Wurden Sie in ihrem gesamten Leben schon einmal von einer Bremse gestochen?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 48)



Frage 46: Wurden Sie in den letzten zwölf Monaten von einer Bremse gestochen?

JA NEIN

Frage 47: Sind nach einem Bremsenstich zu irgendeinem Zeitpunkt unten genannte Beschwerden örtlich an der Stichstelle oder am gesamten Körper aufgetreten? (Mehrfachnennungmöglich)

Schwellung, Rötung, Juckreiz an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen

Schmerzen, Taubheitsgefühl an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen

Schwellung und Entzündung der Stichstelle mit $\varnothing > 25$ mm (= 2 Euro-Stück)

Auftreten eines schwarzen Schorfs im Zentrum der Stichstelle (Nekrose)

Auftreten eines roten Streifens, der von der Stichstelle weggeführt (Lymphangitis)

Schmerzhaftige Schwellung von Lymphknoten (z.B. in Achseln, Leiste)

- Mitreaktion einer früheren Stichstelle (z.B. Juckreiz oder Rötung)
- Auftreten eines Nesselausschlages (Quaddeln) am Körper nach Bremsenstich
- Auftreten einer Schwellung von Augenlidern u. Lippen nach Bremsenstich
- Auftreten einer Atemnot nach Bremsenstich
- Auftreten einer Kreislaufschwäche nach Bremsenstich
- Auftreten einer Bewusstlosigkeit nach Bremsenstich
- andere** Beschwerden: _____
- keine** Beschwerden

Frage 48: Wurden Sie in ihrem gesamten Leben schon einmal von einer Biene gestochen?

- JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 51)

Frage 49: Wurden Sie in den letzten zwölf Monaten von einer Biene gestochen?

- JA NEIN

Frage 50: Sind nach einem Bienenstich zu irgendeinem Zeitpunkt unten genannte Beschwerden örtlich oder am gesamten Körper aufgetreten? (Mehrfachnennung möglich)

- Schwellung, Rötung, Juckreiz an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen
- Schmerzen, Taubheitsgefühl an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen
- Schwellung und Entzündung der Stichstelle mit $\varnothing > 25$ mm (= 2 Euro-Stück)
- Auftreten eines schwarzen Schorfs im Zentrum der Stichstelle (Nekrose)
- Auftreten eines roten Streifens, der von der Stichstelle weggeführt (Lymphangitis)

- Schmerzhaftes Schwellen von Lymphknoten (z.B. in Achseln, Leiste)
- Mitreaktion einer früheren Stichstelle (z.B. Juckreiz oder Rötung)
- Auftreten eines Nesselausschlages (Quaddeln) am Körper nach Bienenstich
- Auftreten einer Schwellung von Augenlidern u. Lippen nach Bienenstich
- Auftreten einer Atemnot nach Bienenstich
- Auftreten einer Kreislaufschwäche nach Bienenstich
- Auftreten einer Bewusstlosigkeit nach Bienenstich
- andere** Beschwerden: _____
- keine** Beschwerden

Frage 51: Wurden Sie in ihrem gesamten Leben schon einmal von einer Wespe gestochen?

- JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 54)

Frage 52: Wurden Sie in den letzten zwölf Monaten von einer Wespe gestochen?

- JA NEIN

Frage 53: Sind nach einem Wespenstich zu irgendeinem Zeitpunkt unten genannte Beschwerden örtlich an der Stichstelle oder am gesamten Körper aufgetreten? (Mehrfachnennung möglich)

- Schwellung, Rötung, Juckreiz an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen
- Schmerzen, Taubheitsgefühl an der Stichstelle in den ersten 3 Tagen
- Schwellung und Entzündung der Stichstelle mit $\varnothing > 25$ mm (= 2 Euro-Stück)
- Auftreten eines schwarzen Schorfs im Zentrum der Stichstelle (Nekrose)

- Auftreten eines roten Streifens, der von der Stichstelle wegführt
(Lymphangitis)
- Schmerzhaftes Schwellen von Lymphknoten (z.B. in Achseln, Leiste)
- Mitreaktion einer früheren Stichstelle (z.B. Juckreiz oder Rötung)
- Auftreten eines Nesselausschlages (Quaddeln) am Körper nach
Wespenstich
- Auftreten einer Schwellung von Augenlidern u. Lippen nach Wespenstich
- Auftreten einer Atemnot nach Wespenstich
- Auftreten einer Kreislaufschwäche nach Wespenstich
- Auftreten einer Bewusstlosigkeit nach Wespenstich
- andere** Beschwerden: _____
- keine** Beschwerden

IV. Erfahrungen mit Allergien

In diesem Abschnitt möchten wir erfahren, ob Sie möglicherweise unter Allergien leiden.

Erfahrungen mit Pollen und Tierhaaren

Frage 54: Treten gesundheitliche Beschwerden auf, wenn Sie sich im Frühjahr zur Zeit der **Baumblüte** (von März bis Mai) im Freien aufhalten?

(Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Ekzeme (Hautausschläge)
- Nein – es kommt zu **keinen** gesundheitlichen Beschwerden

Frage 55: Treten gesundheitliche Beschwerden auf, wenn Sie sich im Sommer zur Zeit der Gräserblüte (von Mai bis August) im Freien aufhalten? (Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Ekzeme (Hautausschläge)
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 56 a: Halten Sie ein Tier zu Hause? (Mehrfachnennung möglich)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hund | <input type="checkbox"/> Vögel (z.B. Wellensittich) |
| <input type="checkbox"/> Katze | <input type="checkbox"/> Pferd |
| <input type="checkbox"/> Kaninchen, Hase | <input type="checkbox"/> Fische |
| <input type="checkbox"/> Meerschweinchen, Hamster | <input type="checkbox"/> Reptilien (z.B. Leguan) |
| <input type="checkbox"/> Mäuse, Ratten | <input type="checkbox"/> andere: _____ |

Frage 56 b: Bekommen Sie gesundheitliche Beschwerden, wenn Sie sich in der Nähe einer Katze aufhalten oder diese streicheln? (Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Ekzeme (Hautausschläge)
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 57: Bekommen Sie gesundheitliche Beschwerden, wenn Sie einen rohen Apfel, Karotte, Sellerie, Kirschen oder Haselnüsse essen?

(Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
- Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 58: Bekommen Sie gesundheitliche Beschwerden, wenn Sie Milch oder Milchprodukte (Sahne, Joghurt, Käse) zu sich nehmen?

(Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
- Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 59: Bekommen Sie gesundheitliche Beschwerden, wenn Sie Honig essen?

(Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
- Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit

- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Erfahrungen mit Fleisch

Frage 60: Haben Sie in den letzten zehn Jahren Rind-/Schweinefleisch oder Wild gegessen?

- JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 62)

Frage 61: Sind innerhalb der letzten zehn Jahren beim Verzehr von Rind-/Schweinefleisch oder Wild gesundheitliche Beschwerden aufgetreten? (Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall

Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit

Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 62: Haben Sie in den letzten zwölf Monaten Niere (z.B. saure Nierle), Leber oder andere Innereien von Rind, Schwein oder Wild gegessen?

JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 64)

Frage 63: Bekommen Sie gesundheitliche Beschwerden, wenn Sie Niere, Leber oder andere Innereien von Rind, Schwein oder Wild essen?

(Mehrfachnennung möglich)

Juckreiz und Tränen der Augen

Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums

Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung

Husten oder Atemnot

Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht

Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall

Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit

Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

Frage 64: Haben Sie jemals auf den Verzehr gelatinehaltiger Produkte (Sülze, Gummibärchen, Pudding, Süßspeisen und Torten) mit gesundheitlichen Beschwerden reagiert?

Juckreiz und Tränen der Augen

Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums

Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung

Husten oder Atemnot

- Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
- Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

V. Medizinische Behandlungen als Quelle der Sensibilisierung

In diesem Abschnitt möchten wir erfahren, ob möglicherweise medizinische Behandlungen Ursache einer Sensibilisierung auf alpha-GAL sein könnten.

Frage 65: Hatten Sie jemals einen schweren Unfall, schwere Verletzungen oder Komplikationen einer Operation mit hohem Blutverlust und waren Sie dabei in notfallmäßiger oder intensivmedizinischer Betreuung?

- JA NEIN nicht rememberlich

Frage 66: Haben Sie jemals im Rahmen einer Schock-/ Intensivbehandlung oder Operation eine gelatinehaltige Infusion erhalten?

- JA NEIN nicht rememberlich

Frage 67: Haben Sie jemals wegen eines dauerhaften Ohrgeräusches (Tinnitus) gelatinehaltige Infusionen erhalten?

- JA NEIN nicht rememberlich

Frage 68: Haben Sie jemals eine Bluttransfusion erhalten?

- JA NEIN nicht rememberlich

Frage 69: Falls JA: Traten jemals bei einer Infusion oder Operation allergische Reaktionen auf?

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums

- Niesanfälle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
- Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit
- Nein – es kommt zu keiner allergischen Reaktion

Frage 70: Wurden Sie jemals von einer Giftschlange gebissen und erhielten darauf eine Therapie mit einem entsprechenden Gegengift?

- JA NEIN nicht erinnerlich

Frage 71: Waren oder sind Sie von Krebserkrankungen (Tumorerkrankung) betroffen?

- JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 75)
- keine Antwort gewünscht

Frage 72: Von welcher Krebserkrankung waren/sind Sie betroffen?
(Mehrfachnennung möglich)

- Dick-/Enddarmkrebs Kopf-/ Halstumor (Plattenepithel-Ca)
- Lungenkrebs Brustkrebs
- Prostatakrebs andere: _____

Frage 73: Haben Sie jemals in Ihrem Leben im Rahmen einer Krebsbehandlung das Medikament Cetuximab (Handelsname: Erbitux®) erhalten?

- JA NEIN (→ weiter mit Frage Nr. 75)
- nicht erinnerlich (→ weiter mit Frage Nr. 75)

Frage 74: Falls JA: Kam es unter der Medikamenteneinnahme zu unten aufgeführten Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten?

(Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
- Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
- Husten oder Atemnot
- Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
- Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit akneartige Hautveränderungen
- Hautabschuppung, trockene Haut
- andere : _____
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

VI. Auslandsaufenthalte & Lebenssituation

In diesem Abschnitt möchten wir u.a. erfahren, ob möglicherweise Auslandsaufenthalte Ursache einer Sensibilisierung auf alpha-GAL sein könnten.

Frage 75: Haben Sie sich jemals für mindestens 3 Monate in einem anderen Land als Deutschland aufgehalten?

- JA NEIN

Falls, JA: wo haben Sie sich aufgehalten?

- Südstaaten der USA (Alabama, Arkansas, Georgia, Kentucky, Louisiana, Mississippi, North Carolina, South Carolina, Tennessee, Virginia, West Virginia)
- Westafrika, Zentralafrika, Ostafrika oder im südliche Afrika

Australien

Andere Region/ Land: _____

Frage 76: Über welches Nettojahreseinkommen können Sie als Haushalt verfügen?

bis 10.000 €

bis 20.000 €

bis 40.000 €

bis 60.000 €

bis 80.000 €

> 80.000 €

keine Antwort gewünscht

Geschafft!

Wir bedanken uns herzlich für die Bearbeitung des Fragebogens

und für Ihre Unterstützung!

Ihr Forscherteam

9. Literaturverzeichnis

- [1] H. A. Sampson, A. Muñoz-Furlong, S. A. Bock, C. Schmitt, R. Bass, B. A. Chowdhury, W. W. Decker, T. J. Furlong, S. J. Galli, D. B. Golden, R. S. Gruchalla, A. D. Harlor, D. L. Hepner, M. Howarth, A. P. Kaplan, J. H. Levy, L. M. Lewis, P. L. Lieberman, D. D. Metcalfe, R. Murphy, S. M. Pollart, R. S. Pumphrey, L. J. Rosenwasser, F. E. Simons, J. P. Wood, und C. A. Camargo, „Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 115, Nr. 3, S. 584–591, März 2005.
- [2] S. Janwitayanujit, „Anaphylaxis“, *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet*, Bd. 90, Nr. 1, S. 195–200, Jan. 2007.
- [3] F. E. R. Simons, „Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 124, Nr. 4, S. 625–636–638, Okt. 2009.
- [4] M. Worm, A. Moneret-Vautrin, K. Scherer, R. Lang, M. Fernandez-Rivas, V. Cardona, M. L. Kowalski, M. Jutel, I. Poziomkowska-Gesicka, N. G. Papadopoulos, K. Beyer, T. Mustakov, G. Christoff, M. B. Bilò, A. Muraro, J. O. B. Hourihane, und L. B. Grabenhenrich, „First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)“, *Allergy*, Bd. 69, Nr. 10, S. 1397–1404, Okt. 2014.
- [5] S. P. Commins, S. M. Satinover, J. Hosen, J. Mozena, L. Borish, B. D. Lewis, J. A. Woodfolk, und T. A. E. Platts-Mills, „Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 123, Nr. 2, S. 426–433, Feb. 2009.
- [6] S. P. Commins und T. A. E. Platts-Mills, „Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 124, Nr. 4, S. 652–657, Okt. 2009.
- [7] H. Saleh, S. Embry, A. Nauli, S. Atyia, und G. Krishnaswamy, „Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution“, *Clin. Mol. Allergy CMA*, Bd. 10, Nr. 1, S. 5, 2012.
- [8] J. L. Kennedy, A. P. Stallings, T. A. E. Platts-Mills, W. M. Oliveira, L. Workman, H. R. James, A. Tripathi, C. J. Lane, L. Matos, P. W. Heymann, und S. P. Commins, „Galactose- α -1,3-galactose and Delayed Anaphylaxis, Angioedema, and Urticaria in Children“, *Pediatrics*, Bd. 131, Nr. 5, S. e1545–e1552, Jan. 2013.
- [9] S. Jacquenet, D.-A. Moneret-Vautrin, und B. E. Bihain, „Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 124, Nr. 3, S. 603–605, Sep. 2009.
- [10] R. J. Mullins, H. James, T. A. E. Platts-Mills, und S. Commins, „The relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 129, Nr. 5, S. 1334–1342.e1, Mai 2012.

- [11] S. E. Wolver, D. R. Sun, S. P. Commins, und L. B. Schwartz, „A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose- α -1,3-galactose found in mammalian meat“, *J. Gen. Intern. Med.*, Bd. 28, Nr. 2, S. 322–325, Feb. 2013.
- [12] B. A. Macher und U. Galili, „The Gal α 1,3Gal α 1,4GlcNAc-R (α -Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance“, *Biochim. Biophys. Acta*, Bd. 1780, Nr. 2, S. 75–88, Feb. 2008.
- [13] U. Galili, „The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy“, *Immunol. Cell Biol.*, Bd. 83, Nr. 6, S. 674–686, Dez. 2005.
- [14] C. H. Chung, B. Mirakhur, E. Chan, Q.-T. Le, J. Berlin, M. Morse, B. A. Murphy, S. M. Satinover, J. Hosen, D. Mauro, R. J. Slebos, Q. Zhou, D. Gold, T. Hatley, D. J. Hicklin, und T. A. E. Platts-Mills, „Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 358, Nr. 11, S. 1109–1117, März 2008.
- [15] B. H. O’Neil, R. Allen, D. R. Spigel, T. E. Stinchcombe, D. T. Moore, J. D. Berlin, und R. M. Goldberg, „High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history“, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, Bd. 25, Nr. 24, S. 3644–3648, Aug. 2007.
- [16] N. L. Hansen, D. V. Chandiramani, M. A. Morse, D. Wei, N. E. Hedrick, und R. A. Hansen, „Incidence and predictors of cetuximab hypersensitivity reactions in a North Carolina academic medical center“, *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, Bd. 17, Nr. 2, S. 125–130, Juni 2011.
- [17] „Cetuximab-Associated Infusion Reactions: Pathology and Management - Cancer Network“, 01-Okt-2006. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.cancernetwork.com/palliative-and-supportive-care/content/article/10165/110193>. [Zugegriffen: 11-Sep-2013].
- [18] R. Jefferis, „Glycosylation of Recombinant IgG Antibodies and Its Relevance for Therapeutic Applications“, in *Cell Engineering*, M. Al-Rubeai, Hrsg. Springer Netherlands, S. 93–107. 2002.
- [19] J. Qian, T. Liu, L. Yang, A. Daus, R. Crowley, und Q. Zhou, „Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion“, *Anal. Biochem.*, Bd. 364, Nr. 1, S. 8–18, Mai 2007.
- [20] H. A. Sampson, „Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 103, Nr. 5 Pt 1, S. 717–728, Mai 1999.
- [21] S. P. Commins und T. A. E. Platts-Mills, „Allergenicity of carbohydrates and their role in anaphylactic events“, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, Bd. 10, Nr. 1, S. 29–33, Jan. 2010.

- [22] M. Morisset, C. Richard, C. Astier, S. Jacquenet, A. Croizier, E. Beaudouin, V. Cordebar, F. Morel-Codreanu, N. Petit, D. A. Moneret-Vautrin, und G. Kanny, „Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose“, *Allergy*, Bd. 67, Nr. 5, S. 699–704, Mai 2012.
- [23] P. Caponetto, J. Fischer, und T. Biedermann, „Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose- α -1,3-galactose“, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, Bd. 1, Nr. 3, S. 302–303, Mai 2013.
- [24] A. Thall und U. Galili, „Distribution of Gal alpha 1----3Gal beta 1----4GlcNAc residues on secreted mammalian glycoproteins (thyroglobulin, fibrinogen, and immunoglobulin G) as measured by a sensitive solid-phase radioimmunoassay“, *Biochemistry (Mosc.)*, Bd. 29, Nr. 16, S. 3959–3965, Apr. 1990.
- [25] C. D. May, „Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 58, Nr. 4, S. 500–515, Okt. 1976.
- [26] T. Biedermann und M. Röcken, „[Delayed appearance of symptoms in immediate hypersensitivity: type I sensitization to galactose- α -1,3-galactose]“, *Hautarzt Z. Für Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.*, Bd. 63 Suppl 1, S. 76–79, Apr. 2012.
- [27] H. Lemon-Mulé, A. Nowak-Wegrzyn, C. Berin, und A. K. Knight, „Pathophysiology of food-induced anaphylaxis“, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, Bd. 8, Nr. 3, S. 201–208, Mai 2008.
- [28] F. Wölbing, J. Fischer, M. Köberle, S. Kaesler, und T. Biedermann, „About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis“, *Allergy*, Aug. 2013.
- [29] T. Biedermann, P. Schöpf, F. Ruëff, und B. Przybilla, „[Exertion-induced anaphylaxis after eating pork and beef]“, *Dtsch. Med. Wochenschr. 1946*, Bd. 124, Nr. 15, S. 456–458, Apr. 1999.
- [30] W. J. Russell und D. G. Fenwick, „Anaphylaxis to Haemaccel and cross reactivity to Gelofusin“, *Anaesth. Intensive Care*, Bd. 30, Nr. 4, S. 481–483, Aug. 2002.
- [31] I. Polyzois, A. Lampard, P. Mohanlal, E. Tsiridis, N. Manidakis, und E. Tsiridis, „Intraoperative anaphylaxis due to gelofusine in a patient undergoing intramedullary nailing of the femur: a case report“, *Cases J.*, Bd. 2, Nr. 1, S. 12, Jan. 2009.
- [32] M. K. Freeman, „Fatal reaction to haemaccel“, *Anaesthesia*, Bd. 34, Nr. 4, S. 341–343, Apr. 1979.
- [33] G. Schierhout und I. Roberts, „Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials“, *BMJ*, Bd. 316, Nr. 7136, S. 961–964, März 1998.

- [34] S. A. Van Nunen, K. S. O'Connor, L. R. Clarke, R. X. Boyle, und S. L. Fernando, „An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans“, *Med. J. Aust.*, Bd. 190, Nr. 9, S. 510–511, Mai 2009.
- [35] S. P. Commins, H. R. James, L. A. Kelly, S. L. Pochan, L. J. Workman, M. S. Perzanowski, K. M. Kocan, J. V. Fahy, L. W. Nganga, E. Ronmark, P. J. Cooper, und T. A. E. Platts-Mills, „The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 127, Nr. 5, S. 1286–1293.e6, Mai 2011.
- [36] J. Eckert, *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin: 113 Tabellen*. Stuttgart: Enke, S 392, 2005.
- [37] J. Jackson, I. Beveridge, N. B. Chilton, und R. H. Andrews, „Distributions of the paralysis ticks *Ixodes cornuatus* and *Ixodes holocyclus* in south-eastern Australia“, *Aust. Vet. J.*, Bd. 85, Nr. 10, S. 420–424, Okt. 2007.
- [38] C. Hamsten, M. Starkhammar, T. a. T. Tran, M. Johansson, U. Bengtsson, G. Ahlén, M. Sällberg, H. Grönlund, und M. van Hage, „Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy“, *Allergy*, Bd. 68, Nr. 4, S. 549–552, 2013.
- [39] Y. Chinuki, K. Ishiwata, K. Yamaji, H. Takahashi, und E. Morita, „Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan“, *Allergy*, Nov. 2015.
- [40] J. Eckert, *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin: 113 Tabellen*. Stuttgart: Enke, S. 377 - 383, 2005.
- [41] J. S. Gray, H. Dautel, A. Estrada-Pena, O. Kahl, und E. Lindgren, „Effects of Climate Change on Ticks and Tick-Borne Diseases in Europe“, *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, Bd. 2009, 2009.
- [42] H. Dautel, C. Dippel, R. Oehme, K. Hartelt, und E. Schettler, „Evidence for an increased geographical distribution of *Dermacentor reticulatus* in Germany and detection of *Rickettsia* sp. RpA4“, *Int. J. Med. Microbiol. IJMM*, Bd. 296 Suppl 40, S. 149–156, Mai 2006.
- [43] J. Eckert, *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin: 113 Tabellen*. Stuttgart: Enke, S.385 - S.391, 2005.
- [44] S. P. Commins und T. A. E. Platts-Mills, „Tick bites and red meat allergy“, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 13, Nr. 4, S. 354–359, Aug. 2013.
- [45] S. van Nunen, „Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance“, *Asia Pac. Allergy*, Bd. 5, Nr. 1, S. 3–16, Jan. 2015.

- [46] M. Ben-Shoshan, D. W. Harrington, L. Soller, J. Fracapane, L. Joseph, Y. St Pierre, S. B. Godefroy, S. J. Elliott, S. J. Elliot, und A. E. Clarke, „A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 125, Nr. 6, S. 1327–1335, Juni 2010.
- [47] J. Renaudin, S. Jacquenet, C. Metz-Favre, E. Baudouin, F. Engel, F. de Blay, und D. Moneret-Vautrin, „Interest Of Specific Ige Measurement For Galactose-alpha-1,3-galactose In Unexplained Recurrent Urticaria With Angioedema, Predominantly Nocturnal: About 6 Cases“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 129, Nr. 2, S. AB177, Feb. 2012.
- [48] C. Hamsten, T. A. T. Tran, M. Starkhammar, A. Brauner, S. P. Commins, T. A. E. Platts-Mills, und M. van Hage, „Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Okt. 2013.
- [49] B. Theler, K. Brockow, und B. K. Ballmer-Weber, „Clinical presentation and diagnosis of meat allergy in Switzerland and Southern Germany“, *Swiss Med. Wkly.*, Bd. 139, Nr. 17–18, S. 264–270, Mai 2009.
- [50] J. H. Lee, J. H. Kim, T. H. Kim, und S.-C. Kim, „Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis confirmed by skin test to cetuximab“, *J. Dermatol.*, Bd. 40, Nr. 7, S. 577–578, Juli 2013.
- [51] P. G. Wickner und S. P. Commins, „The First 4 Central American Cases Of Delayed Meat Allergy With Galactose-Alpha-1,3-Galactose Positivity Clustered Among Field Biologists In Panama“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 133, Nr. 2, S. AB212, Feb. 2014.
- [52] A. Gonzalez-Quintela, A. S. Dam Laursen, C. Vidal, T. Skaaby, F. Gude, und A. Linneberg, „IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership“, *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 44, Nr. 8, S. 1061–1068, Aug. 2014.
- [53] D. Villalta, L. Pantarotto, M. Da Re, M. Conte, S. Sjolander, M. P. Borres, und P. Martelli, „High prevalence of sIgE to Galactose- α 1,3-galactose in rural pre-Alps area: a cross-sectional study“, *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, Okt. 2015.
- [54] U. Jappe, „[Update on meat allergy. α -Gal: a new epitope, a new entity?]", *Hautarzt Z. Für Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.*, Bd. 63, Nr. 4, S. 299–306, Apr. 2012.
- [55] T. Biedermann, J. Fischer, und A. Yazdi, „Mammalian meat allergy: a diagnostic challenge“, *Allergo J. Int.*, Bd. 24, Nr. 3, S. 81–83, 2015.
- [56] J. Fischer, J. Hebsaker, P. Caponetto, T. A. E. Platts-Mills, und T. Biedermann, „Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 134, Nr. 3, S. 755–759.e1, Sep. 2014.

- [57] „Naturpark Schönbuch: Räumliche Lage“. [Online]. Verfügbar unter: <http://naturpark-schoenbuch.de/de/wissen/naturpark-schoenbuch/raeumliche-lage/>. [Zugegriffen: 21-Juli-2015].
- [58] „Naturpark Schönbuch: Fakten“. [Online]. Verfügbar unter: <http://naturpark-schoenbuch.de/de/wissen/naturpark-schoenbuch/fakten/>. [Zugegriffen: 21-Juli-2015].
- [59] J. Saloga, L. Klimek, R. Buhl, W. Mann, J. Knop, und S. Grabbe, Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis Mit Handouts zum Download, 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, S. 70 ff. 2011.
- [60] J. Saloga, L. Klimek, R. Buhl, W. Mann, J. Knop, und S. Grabbe, Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis Mit Handouts zum Download, 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, S. 303 ff. 2011.
- [61] W. J. Heppt und C. Bachert, Praktische Allergologie, 2. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, S. 20 ff. 2010.
- [62] T. Biedermann, W. Heppt, H. Renz, und M. Röcken, Allergologie, 2. Aufl. Berlin: Springer, S. 467 ff. 2016.
- [63] T. Biedermann, W. Heppt, H. Renz, und M. Röcken, Allergologie, 2. Aufl. Springer, S. 543 ff. 2016.
- [64] „Aktuelle Leitlinien «DGAKI.“ <http://www.dgaki.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien> In-vitro-Allergiediagnostik. Allergo Journal 2010;19:110-128 (AWMF 061-017).
- [65] „ImmunoCAP Spezifisches IgE - Phadia - Setting the Standard“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/>. [Zugegriffen: 21-Juli-2015].
- [66] „Testprinzip ImmunoCAP Spezifisches IgE - Phadia - Setting the Standard - Phadia.com“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/Testprinzip-ImmunoCAP-Specific-IgE/>. [Zugegriffen: 08-Feb-2016].
- [67] „alpha-Gal - Phadia - Setting the Standard - Phadia.com“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/de/4/produkte/immunocap-allergens/miscellaneous/components/alpha-gal/>. [Zugegriffen: 07-Feb-2016].
- [68] R. G. Spiro und V. D. Bhojroo, „Occurrence of alpha-D-galactosyl residues in the thyroglobulins from several species. Localization in the saccharide chains of the complex carbohydrate units.“, *J. Biol. Chem.*, Bd. 259, Nr. 15, S. 9858–9866, Okt. 1984.
- [69] „TF_Allergie-Diagnostikkarte_rz_202x148.indd - Allergiediagnosekarte Seite 1.pdf.“ [Online]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Promotionsmaterial%20Allergie/Allergiediagnosekarte%20Seite%201.pdf> [Zugegriffen: 08-Aug-2016]

- [70] „Testprinzip ImmunoCAP Gesamt-IgE - Phadia - Setting the Standard - Phadia.com“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Testprinzip-ImmunoCAP-Total-IgE/>. [Zugegriffen: 08-Feb-2016].
- [71] „IBM SPSS Software für Predictive Analytics - Deutschland“, 17-Sep-2013. [Online]. Verfügbar unter: <http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>. [Zugegriffen: 06-Nov-2013].
- [72] C. Weiß und B. Rzany, *Baswissen Medizinische Statistik*, 6., Springer, überarb. Aufl. 2013. S. 169 f. 2013.
- [73] C. Weiß und B. Rzany, *Baswissen Medizinische Statistik*, 6., Springer, überarb. Aufl. 2013. S. 85-87 -2013.
- [74] C. Weiß und B. Rzany, *Baswissen Medizinische Statistik*, 6., Springer, überarb. Aufl. 2013. , S. 200 ff. 2013.
- [75] C. Weiß und B. Rzany, *Baswissen Medizinische Statistik*, 6., Springer, überarb. Aufl. 2013. , S. 190 f. 2013.
- [76] T. Krickhahn, *Statistik für Wirtschafts- und Sozialwissenschaftler für Dummies*, 1. Auflage., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, S. 86 f. 2013.
- [77] L. Kreienbrock und S. Schach, *Epidemiologische Methoden*, 4. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, S. 76 f. 2005.
- [78] S. Rothgangel, *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie*, 2., überarbeitete Auflage. Thieme, S. 159 ff. 2010.
- [79] H. A. Sampson, „Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 107, Nr. 5, S. 891–896, Mai 2001.
- [80] E. A. Pastorello, C. Incorvaia, C. Ortolani, S. Bonini, G. W. Canonica, S. Romagnani, A. Tursi, und C. Zanussi, „Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 96, Nr. 5 Pt 1, S. 580–587, Nov. 1995.
- [81] L. Söderström, A. Kober, S. Ahlstedt, H. de Groot, C.-E. Lange, R. Paganelli, M. H. W. M. Roovers, und J. Sastre, „A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases“, *Allergy*, Bd. 58, Nr. 9, S. 921–928, Sep. 2003.

10. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Yazdi durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Jörg Fischer.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen von Prof. Dr. Martin Eichner durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum, Unterschrift

11. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS, Reick D, Oehme R, Biedermann T., „Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters” *Allergy*. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/all.13156., März 08, 2017.

Die Veröffentlichung erschien nach Abschluss der Begutachtung und wurde in Rücksprache und mit dem Einverständnis der Gutachter als Nachtrag in die Dissertationsschrift eingefügt. Vorschriftengerecht wurde die Änderung anschließend dem Dekanat mitgeteilt.

12. Danksagung

Ich bedanke mich für die Unterstützung meiner Eltern, meiner Schwester Mira und vor allem meines Freundes Daniel, Lenz Fischer. Danke dafür, dass ihr all die Höhen und Tiefen und meine damit verbundenen Launen mitgetragen habt. Ein ganz besonderer Dank geht an meinen scharfsinnigen Bruder Janes Lupberger, ohne den ich die Software- und Statistik-Hürde niemals geschafft hätte. Ich bedanke mich herzlichst bei Johanna Hebsaker, meiner lieben Freundin und Projektpartnerin in guten wie in schlechten Zeiten, bei meinem Betreuer Dr. med. Jörg Fischer für seine Visionen und Ideen, bei PD Dr. med Amir Yazdi für seine Unterstützung und Rolle als Doktorvater und beim ganzen Team der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen für die tolle Zusammenarbeit. Auch den Mitarbeiter-/Innen des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg, Frau Dr. med. Doris Reick sowie die Mitarbeiter-/Innen des Ministeriums für Ländlichen Raum und Verbraucherschutz Baden-Württemberg möchte ich meinen Dank für die Kooperation im Rahmen des Projektes aussprechen. Nicht zu vergessen ein großes Dankeschön an alle Jäger und Mitarbeiter des Forstes für die interessierte Teilnahme an der Studie!

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des *Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen* in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Eichner herzlich bedanken.

13. Lebenslauf

Lebenslauf

Elena Lupberger

Persönliches

Geboren am 14. Januar 1987 in Isny im Allgäu

Ledig

Schulischer Werdegang

1993 - 1997	Grundschule Wohmbrechts
1997 - 2006	Rupert-Neß-Gymnasium Wangen
	Abitur: am 27.06.2006

Universitärer Werdegang

WS 2007/2008	Studium der Sozialen Arbeit
	Hochschule München
WS 2008/2009 -	Studium der Humanmedizin
SS 2010	Christian-Albrechtsuniversität zu Kiel
	Physikum bestanden am: 25.08.2010
WS 2010/2011 -	Hochschulwechsel für den klinischen Abschnitt
SS 2015	an die Universität Tübingen
WS 2013/2014	Wissenschaftliches Freisemester im Rahmen der Dissertation
	M2 bestanden am 10.04.2014
	M3 bestanden am 12.06.2015

Auslandsaufenthalte

2006 – 2007	Einjähriger Freiwilligendienst in Peru (Arequipa) mit Tätigkeit in ambulanter Krankenstation und Kindergarten
-------------	---