

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Bundeswehrkrankenhauses
Ulm
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. H. Maier

Erstellung von Allergenprofilen unter besonderer Berücksichtigung von Markerallergenen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Franziska Reinhardt, geb. Viebach
aus Neubrandenburg
2014

Amtierender Dekan:

Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Heinz Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Johannes Weiss

Tag der Promotion:

14.01.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Immunologische Grundlagen	3
1.2 Inhalationsallergene	5
1.2.1 Vorkommen	5
1.2.2 Eigenschaften	6
1.2.3 Rekombinante Allergene	7
1.2.4 Bedeutung	7
1.3 Markerallergene	8
1.4 Epidemiologie	10
1.4.1 Prävalenz	10
1.4.2 Risikofaktoren	11
1.5 Diagnostik	12
1.6 Anamnese	12
1.7 Hauttests	12
1.7.1 Prick-Test	12
1.7.2 Weitere Hauttestverfahren	13
1.8 In-vitro-Testverfahren	13
1.8.1 Bestimmung von Antikörpern	13
1.8.2 Bestimmung von Entzündungsmarkern	14
1.8.3 Lymphozytentransformationstest	15
1.8.4 Nasale Provokation	15
1.9 Therapiemöglichkeiten	16
1.10 Fragestellung und Ziele der Arbeit	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Material	18
2.2 Methoden	20
2.3 Gegenüberstellung der Methoden	22
2.4 Datenauswertung und Statistik	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Prick-Testergebnisse	26
3.2.1 Gruppe Pollenallergene	28
3.2.2 Gruppe Milbenallergene	33
3.2.3 Gruppe Schimmelpilzallergene	35
3.2.4 Gruppe Tierepithelien	35
3.3 AllergenprofilDarstellungen	37
3.3.1 Ergebnisse der Bestimmung des allergenspezifischen IgE	40
3.3.2 Verteilung der saisonalen versus der perennialen Allergene	91
3.3.3 Bezugnahme zum zeitlichen Verlauf	92
4 Diskussion	93
5 Zusammenfassung	110
6 Literatur	112
Anhang	119

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper, z.B. IgE-AK
BwK	Bundeswehrkrankenhaus
Cut-off	Patientengruppe oberhalb eines festgelegten Grenzwertes; für die vorliegende Arbeit: Prick-Testreaktion mindestens der Stufe 2 bzw. IgE-Spiegel mindestens 0,7 kU/l
IgE	Immunglobulin E
o.a.S.	„ohne andere Sensibilisierungen“
Reaktion	abhängig vom Kapitel: in der Auswertung der Prick-Ergebnisse gleichbedeutend mit mindestens einem zweifach positivem Prick-Befund; in der serologischen Auswertung mindestens eine CAP-Klasse 2: (genauso: positive Reaktion; reagieren (pos.))
sensibilisiert	synonym verwendet: IgE-Spiegel von mindestens 0,7 kU/l
seropositiv	mindestens eine CAP-Klasse 2, also Daten von Patienten der CAP-Klassen 2 bis 6
sIgE	spezifisches Immunglobulin E
SIT	Spezifische Immuntherapie
spp.	species (Plural) = Arten einer Gattung
Testlauf	Datenerhebung eines Patienten im Rahmen einer in sich geschlossenen Patientenvorstellung

CAP - Abkürzungen

g6	Lieschgras
g12	Roggen
g15	Weizen
t2	Erle
t4	Hasel
t3	Birke
t5	Buche
t15	Esche
w6	Beifuß
w9	Wegerich
w203	Raps
d2	Dermatophagoides farinae
d1	Dermatophagoides pteronyssinus
d70	Acarus siro
d71	Lepidoglyphus destructor
d72	Tyrophagus putrescentiae
m1	Penicillium notatum
m2	Cladosporium herbarum
m3	Aspergillus fumigatus
m6	Alternaria alternata
e1	Katze
e5	Hund
e81	Schafwolle
k82	Latex

1 Einleitung

Eine der bedeutendsten Volkskrankheiten ist der Krankheitskomplex der Allergien. Neueren Schätzungen zufolge ist rund die Hälfte aller Deutschen betroffen. Auch der daraus resultierende volkswirtschaftliche Schaden ist beträchtlich. Eine weitere Erforschung der Entstehungskaskaden allergischer Erkrankungen ist demzufolge unerlässlich, nicht nur, um möglichst vielen Betroffenen eine genauere Diagnose und adäquate Therapie zu ermöglichen, sondern auch, um regional verfügbare und präzise Informationen zu generieren, um eine genaue Allergiehäufigkeit vorherzusagen.

Seinen Ursprung findet der Begriff Allergie 1906 durch den Wiener Kinderarzt Clemens von Pirquet, der die Allergie als besondere Form der Reaktion des Körpers gegenüber fremden Substanzen definierte [48].

Heute versteht man unter einer Allergie eine „spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit“ gegen ansonsten harmlose exogene Substanzen, die durch Antikörper oder eine zelluläre Reaktion vollzogen werden [69]. Zugrunde liegt die genetisch determinierte, individuelle Bereitschaft, im Falle einer Soforttypreaktion auf nicht pathogene Stoffe mit der Bildung von Antikörpern, z.B. IgE, zu reagieren. Die physiologische Funktion dieser IgE-Antikörper liegt in der Abwehr von Parasiten, wie z.B. Helminthen. Die folgende Einteilung nach Coombs und Gell beschreibt die Typ I-Allergie als IgE-vermittelte Sofortreaktion mit folgender Mastzelldegranulation, z.B. Heuschnupfen. Der Typ II ist durch eine zytotoxische Reaktion gekennzeichnet, bei der ein der Zelle anhaftendes Hapten eine Zytolyse induziert, wie es z.B. bei der Agranulozytose der Fall ist. Die Typ III-Allergie bezeichnet man auch als IgG-vermittelte Immunkomplexreaktion, wofür die Serumkrankheit als klinisches Beispiel dient. Die letzte der vier Einteilungsformen nach Coombs und Gell, die als Typ IV-Allergie bekannte zellvermittelte, verzögert eintretende lokale Entzündungsreaktion, äußert sich klinisch z.B. in einem Kontaktekzem.

Eine Allergie kann sich unter der Voraussetzung der Exposition von Allergenen manifestieren und zu verschiedenen Krankheitsbildern führen, die von milden bis

schwersten Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen begleitet werden.

1923 wurde im Rahmen der Klassifikation der Überempfindlichkeitsreaktionen von Coca und Cooke die Bezeichnung Atopie (griech.: atopos = ungewöhnlich) geprägt [28]. Darunter versteht man die hereditär gesteigerte Fähigkeit des Körpers, auf eine normale Konzentration von Allergenen mit einer erhöhten IgE-Ausschüttung zu reagieren. Die unter dem Begriff Atopie geführten Erkrankungen atopische Dermatitis, allergische Konjunktivitis, allergische Rhinitis und Asthma bronchiale, sind die häufigsten Erscheinungsformen von Allergien.

Auslöser von Allergien sind die meist aus Proteinen bestehenden Allergene. Einteilen lassen sich die Allergene auf unterschiedliche Weise, nach ihrem Ursprung, z.B. Pollenallergene, nach dem für die allergische Reaktion zugrunde liegenden Pathomechanismus, z.B. IgE-reaktive Allergene, nach ihrer Aminosäuresequenz in Proteinfamilien, z.B. Profilin oder in Allergengruppen, z.B. Gruppe-5-Graspollenallergene, nach der Frequenz ihrer Erkennung durch IgE-Antikörper in Major- und Minorallergene oder nach Art des Kontaktes mit dem menschlichen Organismus, z.B. Ingestions- oder Inhalationsallergene/ Aeroallergene.

Bei Erstkontakt des Organismus mit potentiellen Allergenen kann eine Sensibilisierung stattfinden, die sich aber nicht direkt durch die Ausbildung klinischer Symptome äußert. Stattdessen werden im Körper allergenspezifische Lymphozyten und Antikörper – im Fall der Typ I-Allergien IgE – gebildet, die bei erneuter Allergenexposition in einer allergischen Reaktion münden. Die Reaktion verläuft in zwei Stufen: In der Frühphase sind allergische Symptome binnen Sekunden oder Minuten wahrnehmbar, die Spätphase ist ca. 2 bis 6 Stunden nach Allergenkontakt durch die Gewebspenetration allergischer Entzündungszellen geprägt. Der Begriff „Typ I-Allergie“ geht zurück auf die Einteilung immunologischer Krankheiten in vier Typen hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Mechanismen, die 1963 erstmals durch Coombs und Gell erfolgte. (s.o.)

Der Verlauf von Allergien kann als mild bis schwerwiegend beurteilt werden. Besonders häufig werden Konjunktivitis, allergische Rhinitis, allergisches Asthma und Urticaria beschrieben. Als lebensbedrohlich einzuschätzen sind der Status

asthmaticus, das angioneurotische Ödem (Quincke-Ödem) mit möglicher Verlegung der Atemwege sowie der anaphylaktische Schock [37].

Im Laufe des Lebens eines Allergikers kann es zu einer Symptomverlagerung kommen, zum Beispiel von einer anfänglichen allergischen Rhinitis zum Asthma bronchiale. Anhand verschiedener Publikationen lässt sich das Risiko zu solch einem Etagenzuwachs von 20% bis 50% bemessen [5,26,52,57,70]. Außerdem können neue Sensibilisierungen entstehen, die in Hauttests und auch serologisch nachweisbar sind.

Es besteht auch die Möglichkeit der Ausbildung von Kreuzallergien. Dabei reagieren spezifische IgE-Antikörper auch auf strukturell sehr ähnliche Allergene anderer Herkunft. Obwohl vorher keine spezifische Sensibilisierung gegen diese Kreuzallergene stattgefunden hat, kann der Patient auf diese biochemisch ähnlichen Allergene mit allergischen Symptomen, wie Juckreiz und Schwellung, reagieren.

1.1 Immunologische Grundlagen

Das menschliche Immunsystem besteht aus spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen. Unter der unspezifischen bzw. angeborenen Immunität werden mechanische, humorale und zelluläre Abwehrmechanismen verstanden. Mechanische Barrieren, wie Haut, Schleimhäute und Flimmerepithelien, schützen als erste Barriere den Organismus vor dem Eindringen von Krankheitserregern. Humoral unspezifisch wirken das Komplementsystem, die Akute-Phase-Proteine sowie Lysozym und Laktoferrin der Mukosa. Auf zellulärer Ebene sind Granulozyten, Makrophagen und Natürliche Killerzellen an der angeborenen Immunabwehr beteiligt.

Das erworbene Immunsystem entwickelt sich durch lebenslange Konfrontation mit Antigenen. Hier wird die zelluläre, von T-Zellen bestimmte Abwehrreaktion, von der humoralen Immunantwort unterschieden, die durch die von B-Lymphozyten produzierten Antikörper charakterisiert ist.

Immunreaktionen dienen physiologisch dem Schutz des Körpers. Jedoch kann es auch zu überschießenden Reaktionen kommen, wenn das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, gefährliche von harmlosen Antigenen zu unterscheiden. Diese Hypersensibilisierung kann in einer Allergie oder einer Autoimmunerkrankung münden.

Beim Kontakt mit Fremdsubstanzen können diese von dendritischen Zellen des Epithels aufgenommen, verarbeitet und prozessiert werden, um danach den T-Lymphozyten im regionalen Lymphknoten präsentiert zu werden. Die CD4⁺ T-Zellen differenzieren sich durch Interleukin 4 (IL-4) zu T-Helfer-Lymphozyten Typ 2 (TH2) und produzieren dann die typischen Zytokine IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13. Dadurch werden B-Lymphozyten stimuliert und zu Plasmazellen umgewandelt, die antigenspezifische Antikörper produzieren, im Falle einer Soforttyp-Reaktion vom Typ IgE [13]. Diese IgE-Antikörper binden sich an die Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten und sensibilisieren diese dadurch.

Gelangen erneut Antigene vergleichbaren Typs in den Organismus, kommt es über die Antigen-Antikörperbindung zur Aktivierung der Trägerzelle und infolgedessen in Sekunden- bis Minutenschnelle zu deren Degranulation. Dabei werden Entzündungsmediatoren, wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandine, freigesetzt, die die Gewebeschädigung verursachen. Äußern kann sich diese durch erhöhte Schleimsekretion, Husten, Juckreiz, Quaddelbildung in der Haut wegen erhöhter Gefäßpermeabilität und dadurch bedingter Einwanderung weiterer Entzündungszellen und Einlagerung von Flüssigkeiten im Gewebe.

Außerdem kann sich noch eine um zwei bis sechs Stunden verzögerte allergische Reaktion einstellen, die im Regelfall nach ca. 24 Stunden wieder abgeklungen ist. Ursächlich dafür sind in erster Linie in das Entzündungsgebiet immigrierte T-Lymphozyten, basophile und eosinophile Granulozyten sowie Makrophagen und Phagozyten. Diese Zelleinwanderung löst eine Aktivierung von langwirksamen Entzündungsmediatoren, vornehmlich von Leukotrienen C4, D4, E4 und Zytokinen, aus, die die lokale Thrombozytenaggregation und Inflammation für Stunden aufrechterhalten. Falls diese beginnende eosinophile Reaktion von länger andauernder Allergenexposition begleitet wird, kann sie sich zu einer chronischen Form entwickeln, die Einfluss hat auf die Entstehung und das Ausmaß der bronchialen Hyperreagibilität [43].

Nichtallergiker zeichnen sich bei Allergenexposition durch eine spezifische T-Zell-Reaktivierung hauptsächlich des TH1-Subtyps aus. Bei Allergikern zeigt sich dagegen in der Immunantwort ein Überwiegen von TH2-Lymphozyten, was immunologisch als wesentlichster Unterschied diskutiert wird [13].

1.2 Inhalationsallergene

1.2.1 Vorkommen

Inhalationsallergene erreichen den menschlichen Organismus über die Schleimhäute des Respirationstraktes, der Haupteintrittspforte für Typ I-Allergene. Bedeutende Vertreter von Inhalationsallergenen sind Pollen, die Sporen von Schimmelpilzen, Epithel-, Speichel-, Kot- und Urinkomponenten von Tieren, Federn, Latex- und Milbenkomponenten. Dabei beschränken sich die allergieauslösenden Komponenten meist auf lösliche Proteinantigene, die sich nach Kontakt mit dem speziell gegen sie gerichteten, membranständigen IgE auf den Mastzellen oder auf den basophilen Granulozyten vernetzen. Hierbei werden Sofortmediatoren, wie Histamin, freigesetzt, des Weiteren Leukotriene, Prostaglandine sowie proallergische Zytokine, z.B. IL-4 und IL-5, synthetisiert. Diese Effektormechanismen können klinische Auswirkungen hervorrufen. Es werden perenniale, das heißt ganzjährig auftretende, von saisonalen Allergien unterschieden, wobei letztere durch eine zeitlich begrenzte Allergenexposition, zum Beispiel zur Zeit des Pollen- oder Sporenfluges, gekennzeichnet sind.

Von besonderer Bedeutung saisonaler Allergien ist die Pollinose, die Allergie der Nasenschleimhäute auf Pollen. Pollen sind männliche Gametophyten der geschlechtlichen Fortpflanzung von Nadel- und blütentragenden Pflanzen. Die meisten Allergene befinden sich dabei auf der zellulosereichen Innenschicht der Schutzhülle, welche als Intin bezeichnet wird.

Der Transfer der Pollen zur Befruchtung kann auf drei verschiedenen Wegen stattfinden, so dass windbestäubende, insektenbestäubende und selbstbestäubende Pflanzen zu unterscheiden sind. Da die Windbestäubung auf einem wenig effizienten, passiven Übertragungsweg der Pollen basiert, werden von diesen Pflanzen erhebliche Mengen von Pollen produziert, die eine erfolgreiche Vermehrung gewährleisten sollen. Folglich können die Pollen windbestäubter Pflanzen in der Blütezeit hohe Konzentrationen in der Luft erreichen. Im Vergleich zu Pollen selbstbestäubender Pflanzen oder durch Insekten bestäubter Pflanzen lösen sich diese Pollen viel leichter aus der Blüte. Sie sind außerdem wesentlich kleiner, etwa 10µm bis 150µm, und weisen gute Schwebeseigenschaften auf, die sie auch kilometerweite Distanzen überwinden

lassen [19]. Ein hoher Verbreitungsgrad solcher Pflanzen und eine hohe allergene Aggressivität ihrer Pollen besitzen das Potential, bei einer größeren Anzahl von Menschen Allergien auszulösen und somit zur Ausbreitung von Allergien beizutragen.

Andere Arten saisonaler Allergien können durch Schimmelpilze hervorgerufen werden, deren Sporulation zeitlich begrenzt ist. Als Träger der Allergenkomplexe fungieren häufig die Sporen, die zur Fortpflanzung in sehr großer Anzahl produziert werden. Mit einer Größe von 2µm bis 5µm können die Sporen tief inhaliert werden und somit auch häufig Inhalationsallergien verursachen.

Einige Schimmelpilzarten mit besonders guten Wachstumsbedingungen können auch perenniale, d.h. ganzjährige, Allergien auslösen.

Für die Zuordnung zu Allergengruppen dient eine ausführliche Anamnese, die mit Pollen- und Sporenflugkalendern abzugleichen ist.

1.2.2 Eigenschaften

Neben einer entsprechend großen Menge müssen vor allem strukturelle Voraussetzungen der Allergene gegeben sein. Isolierte Pollenallergene bestehen aus Proteinen oder Glykoproteinen mit einem typischerweise geringen Molekulargewicht von 5kDa bis 60kDa [19].

Gräserpollenallergene konnten in Aerosolen mit feinsten Partikeln nachgewiesen werden, ebenso ihre Vereinigung zu gröberen Körnern durch den Zusammenschluss mit diesen Kleinstpartikeln sowie die Fähigkeit dieser Allergene, sich mit Diesel-Rußpartikeln zu verbinden [49,85]. Zusammenhänge zwischen dem Eindringen dieser Zusammenschlüsse bis in die unteren Luftwege und dem Auftreten von Asthma werden diskutiert.

In seiner Arbeit „Allergens“, in der sich R.E. Esch mit der Frage auseinandersetzt, was ein Antigen zu einem Allergen macht, subsumiert er, dass sich immer noch keine typischen Strukturcharakteristika, die allen Allergenen eigen sind, herausarbeiten ließen. Die für eine hohe Allergenität verantwortlichen Determinanten bleiben unklar. Jedes Antigen kann potentiell als Allergen betrachtet werden. Die Voraussetzung bleibt die Fähigkeit, B-Lymphozyten zu stimulieren und die Bildung spezieller IgE-Antikörper zu bewirken [35].

Allergenität kann nicht als typische Eigenschaft von Antigenen aufgefasst werden. Vielmehr mehren sich die Beweise für ein komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren. Die T-Lymphozyten reagieren nicht nur auf das Allergen an sich, sondern auch auf seine Strukturen. Letztere können an einer Verstärkung der Immunreaktion auf Allergene beteiligt sein [75].

Bestimmte strukturelle Voraussetzungen, wie Sequenzwiederholungen, tragen vermutlich eher zu einer Allergenität bei, sind aber allein nicht ursächlich und können nur im Zusammenhang betrachtet mitverantwortlich für die Auslösung von Allergien angesehen werden.

1.2.3 Rekombinante Allergene

Durch die Entwicklung labortechnischer Verfahren ist über die Zwischenschritte der Isolation von mRNA, einer cDNA-Synthese sowie durch Selektion und Klonierung eine standardisierte Herstellung von Einzelallergenbestandteilen möglich geworden [23,91]. Es entstehen reinste Komponenten einzelner Allergenquellen. Ergänzend zu den bislang häufig verwendeten Allergenextrakten, die ein Gemisch aus Proteinen reiner Allergensorten darstellen und somit Komponenten ganz unterschiedlicher Allergenität beinhalten, erlauben die rekombinanten Allergene eine genauere Differenzierung der allergieauslösenden Komponenten innerhalb eines Sensibilisierungsmusters [65].

Rekombinant gewonnene Allergene sind kommerziell bisher am längsten und umfassendsten für Allergene von Pollen erhältlich [65].

Für Birkenpollen konnten acht verschiedene allergene Proteine nachgewiesen werden, die als Strukturproteine oder im Pflanzenstoffwechsel als Enzyme oder deren Inhibitoren wirken.

Lieschgraspollen betreffend sind derzeit 10 Proteine mit allergener Wirkung detektiert worden [66].

Für *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*, die in Mitteleuropa heimischen Hausstaubmilbenarten, fand man bislang 18 bzw. 20 Proteine mit allergener Potenz [86,94]. Die Majorallergene Der p 1 und Der p 2 weisen bekanntermaßen eine hohe Kreuzreaktivität zu Der f 1 und Der f 2 auf [95].

1.2.4 Bedeutung

Rekombinante Allergene spielen eine wesentliche Rolle bei der Diagnose von Typ I-Allergien. Wegen ihrer sehr guten IgE-Bindungsfähigkeiten bieten sie sowohl für

die kutane als auch für die in vitro-Diagnostik einen erweiterten Informationsgewinn. Im Rahmen von in-vitro Testverfahren kann aus dem Serum des Patienten ein individuelles IgE-Reaktionsprofil gegen einzelne Allergenkomponenten erstellt werden. So gelingt es mit Hilfe der rekombinanten Allergene, bei polyvalent sensibilisierten Patienten die primären Allergien zu detektieren. Die Indikation einer SIT lässt sich somit festlegen und überprüfen.

Auch für die Unterscheidung zwischen Kreuzallergien und Kosensibilisierungen bieten rekombinante Allergene umfassende Möglichkeiten.

Besonders bei Lieschgras- und Birkenpollenallergien hat sich der Einsatz von rekombinanten Allergenen bewährt. Es lassen sich auch Scheinsensibilisierungen erkennen. Eine Scheinsensibilisierung auf ein bestimmtes Allergen liegt dann vor, wenn serologisch der Nachweis der Sensibilisierung auf die Minorallergene erbracht wird, ohne gleichzeitige Reaktion auf die Majorallergene. Eine Reaktion auf Nebenallergene kann Hinweis auf eine bestehende Kreuzallergie sein. Bleibt die Reaktion auf die entsprechenden Hauptallergene aus, so gilt der Versuch einer SIT als wenig erfolgversprechend und sollte damit nicht angetreten werden, um einer iatrogenen Neusensibilisierung vorzubeugen [66].

Daraus ergeben sich auch Vorteile für die Therapie. Es können individuelle, auf die jeweilige Sensibilisierung abgestimmte, Präparate hergestellt und eingesetzt werden. Die Einschätzung und Vorhersagbarkeit des Therapieerfolges einer SIT kann durch rekombinante Allergene wesentlich verbessert werden.

Des Weiteren lässt sich die immunologische Wirksamkeit der Hyposensibilisierung prüfen, indem im Verlauf der Therapie die allergenspezifischen IgG-Antikörper bestimmt werden.

Neben ihrer Bedeutung für die Diagnostik werden in Studien auch die Effizienz rekombinanter Allergene als Vakzine getestet und bereits Erfolge für die Immuntherapie von Typ I-Allergien aufgezeigt [59].

1.3 Markerallergene

Gentechnologische Verfahren ermöglichen heute die Separierung und rekombinante Herstellung von Einzelallergenkomponenten. Mit Hilfe von z.B. Immunoblots konnten einzelne Proteine aus Allergenquellen nachgewiesen werden, die unterschiedlichen Einfluss auf die Gesamtallergenität dieser

Allergenquelle nehmen. Die Proteine mit maßgeblichem Anteil an der Allergenität einer Allergenquelle werden Markerallergene genannt. Für Lieschgras z.B., das in seiner Pflanzenfamilie das Leitallergen darstellt, bestimmen die Markerallergene Phl p 1 und Phl p 5 als Majorallergene (g213) und Phl p 7 und Phl p 12 als Minorallergene (g214) seine hohe Allergenität. Allein die erwähnten Major- oder Hauptallergene sind ursächlich für über 80 Prozent der Allergenität des Lieschgrases. Dabei zeigten Valenta et al., dass bis zu 95% der Graspollenallergiker spezifische IgE-Antikörper auf Allergene der Gruppe 1 und 80% Allergene der Gruppe 5 aufwiesen, den beiden Majorallergenen des Lieschgrases [90]. Als Majorallergene werden dabei diejenigen Allergene bezeichnet, die eine Antikörper-Prävalenz von mindestens 50 Prozent aufweisen, während die Antikörper-Prävalenz von Minorallergenen bei unter 10 Prozent liegt. Allergene dazwischen liegender Häufigkeit des Nachweises nennt man Intermediärallergene, wobei oft nur Major- und Minorallergene voneinander unterschieden werden.

Die des Weiteren bekannten Majorallergene des Lieschgrases, die Proteine der Gruppen 2 und 4, spielen bezüglich der Allergenität eine untergeordnete Rolle. Das Leitallergen der frühblühenden Bäume stellt die Birke dar. Die hohe Allergenität ist auf das Majorallergen Bet v 1 (t215) und auf die Minorallergene Bet v 2 und Bet v 4 (t221) zurückzuführen.

Bei starker struktureller Ähnlichkeit von Allergenen verschiedener Allergenquellen kann es, wie anfangs kurz erwähnt, zu Kreuzreaktionen kommen. Die Homologität der Hauptallergene der Gruppe 1 von unterschiedlichen Süßgräsern zum Beispiel beträgt über 90 Prozent [36]. Die Minorallergene, die verantwortlich für Kreuzallergien sind, werden vor allem den Gruppen der Profiline (Phl p 12 und Bet v 2) und der Calcium-bindende-Proteine (CPB; z.B. Phl p 7 und Bet v 4) zugeordnet, die auf Grund ihres ubiquitären Vorkommens auch als Panallergene bezeichnet werden.

Das Vorliegen von Sensibilisierungen gegen Minorallergene ohne Antikörpernachweis gegen das oder die entsprechenden Majorallergene wird als Scheinsensibilisierung bezeichnet.

1.4 Epidemiologie

1.4.1 Prävalenz

Die letzten Jahre und Jahrzehnte sind durch eine steigende Tendenz von Patienten mit allergischen Beschwerden gekennzeichnet. Die Entwicklung der Zunahme der Allergiker von 10% der Bevölkerung Deutschlands in 1980 über 20% in 1990 bis hin zu 30% im Jahr 2000 wird eindrucksvoll im Weißbuch der Allergien dargelegt. Die Tendenz wird als weiter steigend beschrieben. Rückblickend steigerte sich die Zahl der an Rhinitis allergica leidenden Patienten auf 18% in 1998, verglichen mit 10% im Jahr 1991. Die Prävalenz von allergischem Asthma bronchiale steigt jährlich um 5%. Auch die Zahl der sensibilisierten Patienten, d.h. mit serologischem Nachweis von allergenspezifischem IgE, nimmt zu.

Zur Zeit leben ca. 40 Millionen Menschen mit Sensibilisierungen gegen Allergene in Deutschland [77].

Allergien können bereits im frühen Kindesalter entstehen, wobei zu diesem Zeitpunkt die Nahrungsmittelunverträglichkeiten, besonders gegen Kuhmilch, Hühnereiweiß und Nüsse im Vordergrund stehen [80].

Allergien sind die häufigste chronische Erkrankung von Kindern.

In den westlichen Industrieländern ist in den letzten 20 bis 30 Jahren die Zahl atopischer Erkrankungen gestiegen [84]. Weltweit ist ebenfalls eine Zunahme von allergischen Erkrankungen bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen mit jeweils unterschiedlichen Lebensweisen zu verzeichnen [10,21]. Guarner kommt in seiner Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass die veränderten Lebensbedingungen in sozioökonomisch höher entwickelten Ländern zu einem verringerten Kontakt mit nichtpathogenen Spezies führen. Durch vermehrte hygienische Maßnahmen und den Einsatz von Antibiotika werden schon Kinder bedeutend weniger Organismen und Substanzen ausgesetzt, die eine entscheidende Rolle in der Entwicklung eines ausgeglichenen Immunsystems zu spielen scheinen. Diese somit schlechteren Bedingungen für die Entwicklung immunregulatorischer Mechanismen sind wahrscheinlich assoziiert mit einem erhöhten Anstieg einiger immunvermittelter Erkrankungen, wie z.B. den Allergien [41].

Untersuchungen an Kindern in vielen Ländern der Erde geben Grund zu der Annahme, dass auch der Lebensstil in den Industrienationen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Allergien in Zusammenhang steht [14,92]. In den

letzten Jahrzehnten ist eine stetige Zunahme an Stickoxiden, Ozon, Schwefeldioxid, sauren Aerosolen und Dieselrußpartikeln zu verzeichnen. Die Luftschadstoffe, die verkehrsbedingten Emissionen und der auch dadurch bedingte Klimawandel zählen für Wissenschaftler weltweit zu den verantwortlichen Einflüssen der Zunahme von Pollenallergien und der Entstehung von Atemwegserkrankungen [30,50,78,99]. Als bedeutendste Innenraumluftverschmutzung ist der Zigarettenrauch zu nennen [93]. Luftschadstoffe können zum einen zur Entstehung einer Allergie führen und zum anderen bereits bestehende atopische Beschwerden an den Schleimhäuten der Augen und des Respirationstraktes verstärken [76,83]. Von Luftschadstoffen beeinflusste Pollen wirken aggressiver. Sie verstärken die Bildung spezifischer IgE-Antikörper [88]. Die klimatischen Veränderungen, die auf die Vegetation Einfluss nehmen, rufen auch Veränderungen hinsichtlich des Pollenfluges hervor und erhöhen die Pollinoseprävalenz [38].

Die Auslöser von Atemwegsallergien wurden vielfach beschrieben [11,79].

In Deutschland machen dabei die Pollen den Hauptanteil von über 85% aus, es folgen Milben mit 38%, Katzen mit 28%, Hunde mit 13% und Schimmelpilze mit 14% [11].

1.4.2 Risikofaktoren

Neben den oben genannten Schadstoffen der Außenluft in krankheitserregenden Dosen stellen auch Innenraum-Luftschadstoffe, wie Tabakrauch oder Schimmelpilzsporen, bedeutende Risikofaktoren zur Ausbildung einer Allergie dar. Als bedenklich einzustufen sind weiter Tierhaar und –epithelienbelastung der Innenraumluft. Dies gilt in besonderem Maße für Säuglinge und Kleinkinder. Des Weiteren spielen die Ernährung schon im Säuglings- und Kleinkindalter sowie geringergradig auch die Ernährung der stillenden Mutter eine Rolle in der Bereitschaft des Organismus überempfindlich zu reagieren. Diskutiert werden auch durchlebte Infektionskrankheiten im Kindesalter, die Einfluss auf die Abwehrreaktionen des Körpers nahmen. Sehr bedeutsam für die Risikoanalyse ist der Einbezug der Familienanamnese. Für ein Kind, dessen Eltern beide an der gleichen IgE-vermittelten Allergie leiden, liegt die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eben dieser Allergie bei über 70% [101].

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik von Allergien kann in Form einer Pyramide versinnbildlicht werden, deren Basis eine umfassende Anamnese bildet. Zielgerichtete ausführliche Angaben des Patienten sind für die Planung der Diagnostik von entscheidender Bedeutung. Ergeben sich Hinweise auf eine Allergie, verfährt man bei Inhalations- und Nahrungsmittelallergien im Regelfall weiter mit einer Prick-Testung auf der Haut. Weitere Stufen der Diagnostik bilden gezielte serologische Messverfahren. An der Spitze der Pyramide steht die Provokationstestung.

Bislang verwendete man zur Diagnostik Allergenextrakte aus natürlichen Allergenquellen. Labortechnische Fortschritte ermöglichen nun seit einigen Jahren den Nachweis einzelner Proteine aus einer Allergenquelle, die in unterschiedlicher Weise die allergene Potenz dieser Allergenquelle mitbestimmen.



Abbildung 1: Aufbau der Allergiediagnostik

1.6 Anamnese

Die Basis der Allergiediagnostik stellt die Anamnese dar. Je umfassender sie erhoben wird, desto zielgerichteter kann der weitere Verlauf der Diagnose und Therapie erfolgen. Zur systematischen Erfassung bietet sich die Verwendung standardisierter Fragebögen an, die dem Allergologen neben dem persönlichen Gespräch wertvolle Hinweise zur Krankengeschichte des Patienten liefern können.

1.7 Hauttests

1.7.1 Prick-Test

Ziel der Durchführung dieses schmerzarmen Tests ist es, darzustellen, ob und auf welche Substanzen der Patient allergisch im Sinne einer Sofortallergie vom Typ I

reagiert. Ähnlich einer Tabelle werden einzelne Hautfelder, meist des Unterarms, mit verschiedenen Allergenextrakten beträufelt und zum Vergleich für die Auswertung je ein Feld mit Histaminlösung (Positivkontrolle) und eins mit Natriumchloridlösung (Negativkontrolle) bestückt. Um ein Eindringen in die Oberhaut zu ermöglichen, wird die oberste Hautschicht im Bereich der Tröpfchen vorsichtig mit Lanzetten angestochen. Nach 15 bis 20 Minuten können die Hautreaktionen nach dem Grad der Rötung und Quaddelbildung beurteilt werden. Als relative Kontraindikationen gelten Ekzeme im Testbereich, starker Dermographismus, degenerative Hautveränderungen, Schwangerschaft, Allgemeinerkrankungen und Saison. Während einer akuten allergischen Reaktion ist eine Prick-Testung nicht sinnvoll, da die Antikörper durch die bestehende Allergie verbraucht und damit schlechter oder nicht nachweisbar sind. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen akute infektiöse Hauterkrankungen, bei denen die Gefahr der Keimverschleppung besteht.

1.7.2 Weitere Hauttestverfahren

Zum Nachweis von Hautreaktionen auf Allergene dienen des Weiteren der Intrakutantest, der Reibtest, der Epikutantest, der ROAT sowie der Atopie-Patch-Test, die der Vollständigkeit halber erwähnt, aber hier nicht näher erläutert werden, da sie für diese Arbeit nicht von Relevanz sind.

1.8 In-vitro-Testverfahren

1.8.1 Bestimmung von Antikörpern

Zur Bestimmung von frei flottierenden IgE-Antikörpern aus dem Blut bietet sich zum einen die Möglichkeit der Messung des Gesamt-IgE-Spiegels, der die freien IgE-Antikörper erfasst. Hierdurch lässt sich feststellen, ob und in welchem Maße eine Erhöhung der Anzahl von IgE-Antikörpern vorliegt. Die Ursache dieses Abweichens von der Norm lässt sich dadurch jedoch nicht klären, da auch Parasitenbefall, neoplastische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen einer Erhöhung des IgE-Spiegels zugrunde liegen können. Ein genaueres Verfahren bietet der Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper via FEIA (Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay) oder EIA (Enzym-Immunoassay), die gegenüber der früher üblichen radioaktiv markierten Tests, wie RIST (Radio-Immuno-Sorbens-Test zur Bestimmung des Gesamt-IgE) oder RAST (Radio-Allergo-Sorbens-Test zur

Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper), heute enzymmarkierte Reagenzien verwenden. Ein gesunder, erwachsener Mensch liegt in dem Bereich von <100 KiloUnits pro Liter (kU/l) für das Gesamt-IgE. Die Auswertung der Messungen von allergenspezifischem IgE, angegeben in kUA/l erfolgt nach der Einteilung der CAP-Klassen von Stufe 0 bis Stufe 6 je nach Anzahl der sIgE-AK in kU/l des Patientenserums. Werte unterhalb von 0,35kU/l gehören der CAP-Klasse 0 an, Werte unter 0,7kU/l der Klasse 1. Werte bis unter 3,5kU/l lassen sich der CAP-Klasse 2 zuordnen. Bei Werten unter 17,5kU/l ergibt sich die Klasse 3. Die CAP-Klasse 4 ist definiert für darüber liegende Werte bis unter 50kU/l, die Klasse 5 daran anschließend für bis unter 100kU/l liegende Werte. Ab einer Anzahl der sIgE-AK von 100kU/l ergibt sich die CAP-Klasse 6.

Durch die quantitative Bestimmung von IgE-Antikörpern lässt sich eine Aussage über die Sensibilisierung eines Allergikers treffen, die Schwere der Symptome lässt sich bedingt ableiten, über die Art der Symptome bietet dieser Test keinen Aufschluss. Trotz bestehender Sensibilisierung kann in einigen Fällen kein allergenspezifisches IgE durch oben genannte Testverfahren nachgewiesen werden.

1.8.2 Bestimmung von Entzündungsmarkern

1.8.2.1 Histamin

Das biogene Amin *2-(4-Imidazolyl)-ethylamin*, das aus der Aminosäure Histidin gebildet wird, ist ein sehr häufig bei verschiedensten Lebewesen anzutreffender Botenstoff. Im menschlichen und tierischen Organismus fungiert Histamin als Neurotransmitter und Gewebehormon. Es befindet sich insbesondere in Mastzellen, basophilen Granulozyten und Nervenzellen und ist u.a. an Abwehrreaktionen des Immunsystems beteiligt und somit von entscheidender Bedeutung bei allergischen und pseudoallergischen Reaktionen.

1.8.2.2 Tryptase

Dieser Entzündungsmarker wird von aktivierten Mastzellen sezerniert und ist für diese gleichsam hochspezifisch. Es kann in Serumproben nachgewiesen werden und ist u.a. für die Diagnostik beim anaphylaktischen Schock, der Mastozytose und bei der Provokationstestung mit Allergenen bedeutsam.

1.8.2.3 Leukotriene

Leukotriene sind ebenfalls an entzündlichen oder allergischen Reaktionen des Körpers beteiligt. Sie leiten sich chemisch von der Arachidonsäure ab und zählen zur Stoffgruppe der Eikosanoide. Ihren Namen verdanken sie ihrem Vorkommen in Leukozyten.

1.8.2.4 Eosinophiles kationisches Protein (ECP)

ECP ist ein Entzündungsparameter, der zur Superfamilie der Ribonuklease A gehört und von aktivierten eosinophilen Granulozyten sezerniert wird. Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten bei der Pathogenese von Asthma bronchiale ist bekannt. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem ECP-Spiegel im Serum und dem Ausmaß des Asthmaschweregrades ermittelt werden. ECP gilt als wichtiger Parameter zur Beurteilung des Verlaufes von allergischem Asthma oder Neurodermitis.

1.8.3 Lymphozytentransformationstest

Dieser auch als LTT abgekürzte Test, der den zellulären Tests zuzuordnen ist, dient dem Nachweis antigenspezifischer T-Lymphozyten. Als Laborverfahren ist er in der Immunfunktionsdiagnostik etabliert, wird zunehmend aber auch u.a. in der Allergologie zum Nachweis allergischer Reaktionen eingesetzt. Nach erfolgter Standardisierung wurde der Lymphozytentransformationstest zur Diagnostik der Medikamentenallergie 2006 in die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (DGAI) aufgenommen.

1.8.4 Nasale Provokation

Die nasale Provokationstestung (NPT) mit definierten Allergenlösungen erfolgt als letzter Schritt der Diagnostik. Dabei erhält das vermutete Inhalationsallergen Zugang zur Nasenschleimhaut. Die klinische Sofortreaktion wird dokumentiert. Des Weiteren werden Luftdurchgängigkeitsveränderungen durch die aktive anteriore Rhinomanometrie nach Allergenapplikation gemessen. Niesreiz, Sekretion und Fernsymptome werden getrennt voneinander nach Schweregrad erfasst und in einem Symptom-Score zusammenfassend beschrieben. Zuvor detektierte aktuelle Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene lassen sich auf diese Weise unterscheiden in eine bestehende Allergie gegen bestimmte inhalativen Allergene und in die sogenannte stumme Sensibilisierung, bei der der

Patient im Rahmen einer Allergenexposition trotz Vorhandenseins von Antikörpern keine allergischen Symptome entwickelt.

Es gibt weitere Provokationstests, die neben der Nasenschleimhaut andere Organe, wie das Bronchialsystem oder die Haut, testen. Diese spielen jedoch für diese Arbeit keine Rolle und werden hier nicht näher beschrieben.

1.9 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie von Inhalationsallergien richtet vor sich allem nach Art, Ausmaß und Schweregrad der Allergie. In bestimmten Fällen von Allergien, z.B. gegen Tierepithelien, wird die Karenz empfohlen im Sinne der sekundären Prophylaxe. Zur Linderung der Beschwerdesymptomatik sind Pharmakotherapeutika, wie Antihistaminika, Bronchiodilatoren und inhalative Kortikosteroide, gebräuchlich. Als einzige Therapie, die den Verlauf allergischer Erkrankungen vom Typ I kausal beeinflussen oder sogar heilen kann, hat sich die SIT erwiesen [18,74]. Dem Körper werden dabei über eine Dauer von drei bis fünf Jahren in anfangs steigender Dosierung Allergene subkutan oder sublingual zugeführt, um eine Toleranz derselben zu erzeugen. Auch im Hinblick auf einen möglichen Etagenwechsel oder das Auftreten weiterer Allergien wirkt die Hyposensibilisierung Risiko reduzierend. Etabliert sind derzeit zwei Formen der spezifischen Immuntherapie, nämlich die subkutane und die sublinguale Immuntherapie, durchgeführt in Kurzzeit- oder perennialen Therapieschemata.

1.10 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In der HNO-Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Ulm werden im Rahmen der Allergiediagnostik regelmäßig Serumtestungen durchgeführt.

Unter Anwendung der Untersuchungstechnik des UniCAP™ 100 konnte für ein großes Patientenkollektiv die Verteilung der jeweiligen Sensibilisierungen erfasst und dokumentiert werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die im Testzeitraum, von Juni 2002 bis Juni 2007, erzielten Untersuchungsergebnisse nach verschiedenen Kriterien auszuwerten, um spezielle Allergenprofile zu erstellen. Das Hauptaugenmerk gilt den sich ergebenden relativen Verteilungsmustern. Es wird versucht, Gruppeneinteilungen nach unterschiedlichen Kriterien vorzunehmen.

Wie stellt sich die Verteilung der Sensibilisierungsraten verschiedener Allergengruppen dar?

Welchen Stellenwert nehmen die Markerallergene der Lieschgras- und Birkenpollen (g6, g213, g214, t3, t215, t221) ein?

Welchen Einfluss hat der Tabakkonsum?

Was ergibt der Vergleich der Prick-Testung mit der serologischen Bestimmung des spezifischen IgE?

2 Material und Methoden

2.1 Material

Bei der Allergiediagnostik und Planung von Hyposensibilisierungen wird im Bundeswehrkrankenhaus Ulm in der Abteilung V für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde von allen Patienten, bei denen sich Hinweise auf ein allergisches Geschehen finden, ein Fragebogen ausgefüllt. Es wird soweit möglich ein Prick-Test durchgeführt und bei hierbei auffälligen Befunden zusätzlich eine spezielle IgE-Analyse am Patientenserum vorgenommen. Bei vorheriger Antihistaminika- oder Steroideinnahme verzichtet man wegen verfälschter Werte auf die Prick-Testung. Das Patientenkollektiv besteht etwa zur einen Hälfte aus Soldaten und zur anderen Hälfte aus zivilen Patienten hauptsächlich des Großraums Ulm. Der Frauenanteil liegt bei einem Viertel aller Patienten.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von Juni 2002 bis Juni 2007. Die Daten werden anonymisiert, retrospektiv ausgewertet. Zugrunde liegen Daten von 2928 Patienten, die verschiedenen Gruppen zugeordnet werden können. Mehrfachuntersuchungen werden bei 87 der Probanden festgestellt. Es ergeben sich 81 doppelt, 5 dreifach Getestete und ein viermal auf spezifische IgE-Antikörper untersuchter Patient. Bei Mehrfachtestungen zur Verlaufsbeurteilung fließt für diese Studie jeweils das erste Testergebnis in die Analysen ein.

Der zur Anamneseerhebung zu Verfügung stehende Fragebogen ist standardisiert nach Prof. Dr. Schultze-Werninghaus zur Analyse der Allergierisiken, der Hauptallergielast sowie zur Erfassung von Vorerkrankungen und Einflussfaktoren. Die Prick-Tests werden, wie in der Einleitung ausführlich unter Kapitel 1.7.1 beschrieben, durchgeführt und von Ärzten der Abteilung ausgewertet. Die Dokumentation erfolgt auf standardisierten, für das Bundeswehrkrankenhaus Ulm herausgegebenen, Dokumentationsbögen der Firma Optiplan. Diese werden mit je einem Durchschlag in der Patientenakte, dem Allergiearchiv und der IgE-Messungsdokumentation zum Befundabgleich abgelegt. Durch diese redundante Dokumentation des gleichen Befundes an verschiedenen Orten wird gewährleistet, dass alle Befunde ohne Datenverlust zur Auswertung zur Verfügung stehen.

Die IgE-Analyse wurde mit dem Gerät UniCAP™ 100 der Firma Phadia durchgeführt. Das Gerät kann bis zu 46 Proben in einem Lauf auf bis zu 48 verschiedenen Messplätzen, z.B. für spezifische IgE-Spiegel, untersuchen.



Abbildung 2: UniCAP™ 100 der Firma Phadia zur Fluorophotometrie

Das Serum wird dafür jeweils aus der Monovette® (Fa. Sarstedt) nach Absetzen der korpuskulären Blutbestandteile abpipettiert und in Eppendorf™ Behälter zu je 1ml gefüllt. Dann folgt die Analysierung im UniCAP™ 100. Die Beschriftung der Eppendorf™ Behälter mit Patientennamen, Geburtsdatum plus Abnahmedatum sowie die Dateneingabe in das Gerät verhindern eine mögliche Verwechslungsgefahr. Der Zeitraum zwischen Probenentnahme und Analyse beträgt hier in der Regel zwei bis drei Tage. Für den Zeitraum zwischen

Pipettierung und Analyse erfolgt eine Lagerung des Serums im Tiefkühlschrank bei -18°C bis -22°C.

Nach erfolgter Analysierung druckt das Gerät jeweils einen Dokumentationsnachweis aus. Neben Werten und Kurven der Kalibrierung finden sich auf diesem Beleg jeweils die Patientennamen und die entsprechend bestimmten Werte des spezifischen IgE in kUA/l mit zusätzlicher Eingliederung in die entsprechende CAP-Klasse. Die Einteilung der CAP-Klassen ist in Kapitel 1.8.1 erläutert.

2.2 Methoden

Der von den Patienten auszufüllende „Fragebogen zur Anamnese allergischer Atemwegserkrankungen“ nach Prof. Dr. Schultze-Werninghaus dient zur Erfassung wichtiger Details und stellt die Basis des ärztlichen Gespräches zur Anamneseerhebung dar. Darin werden zunächst die Beschwerden erfragt, des Weiteren, seit wann diese Beschwerden auftraten. Einer eventuell mit dem Berufsleben assoziierten Erkrankung dient die Frage nach erlernter und jetziger Tätigkeit mit jeweiligen Zeitangabefeldern. Ein diesem Bogen auffälliges Merkmal sind die vielfältigen Vorgabefelder, die dem Patienten die Benennung der jeweils zutreffenden Parameter erleichtern. Vielfach sind nur Markierungen mit eventuell kurzer Detailangabe von Nöten, um den Fragenkatalog abzuarbeiten. Gliederungspunkt B des Fragebogens gibt dem Patienten eine Reihe von Krankheitsbildern vor, aus der die entsprechend zutreffenden zum aktuellen oder früheren Zeitpunkt, jeweils mit Zeitfenster, markiert werden können. Danach folgen familienanamnestische und sozialanamnestische Angabeerhebungen. Die spezielle Anamnese wird ausführlich ab Punkt E erfragt, wobei zu jeder Frage des Bogens genug Möglichkeit für Ergänzungsausführungen gegeben ist. Die zweite Hälfte des Anamnesebogens befasst sich mit eventuell vorhandenen weiteren Allergien bzw. Überempfindlichkeiten, z.B. gegen bestimmte Nahrungsmittel, Medikamente, Metalle oder andere mit der Haut in Kontakt tretende Stoffe oder Insektenstiche. Auch hier wird die Art der aufgetretenen Reaktionen durch zu markierende Vorgaben erfragt. Weiteres Interesse gilt früheren ärztlichen Untersuchungen und Therapiemaßnahmen bezüglich der speziellen Inhalationsbeschwerden. Anschließend wird ebenfalls mit vielfältiger Markierungsmöglichkeit auf Auswurf und Tabakkonsum eingegangen. Des

Weiteren wird der Patient gebeten, in vorgegebener Tabellenform, eine Übersicht über eingenommene Medikamente zu erstellen.

Ergeben sich im darauf folgenden ärztlichen Gespräch Hinweise auf das Vorliegen einer allergischen Erkrankung, wird der oben beschriebene Prick-Test durchgeführt. Die dabei verwendeten Einmallanzetten werden nach jedem Einstich sorgfältig mit Zellstoff abgewischt, um ein Übertragen der Testlösungen auf den nächsten Testort zu vermeiden. Bei einem erwachsenen Patienten werden neben den Kontrolltestungen auf Natriumchlorid und Histamin jeweils Sensibilisierungen auf Pollenmischungen früh- und spätblühender Bäume sowie von Gräsern, Getreide und Kräutern getestet. Daneben werden Hautreaktionen auf zwei Schimmelpilzmischungen untersucht. Dem folgen zu testende Reaktionen auf Allergensubstrate von Lieschgras-, Roggen-, Weizen-, Beifuß-, Wegerich-, Erlen-, Hasel-, Birken-, Buchen und Eschenpollen, Schafwolle, den Hausstaubmilbenspezies *Dermatophagoides farinae* und *pteronyssinus*, den Vorratsmilben *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor* und *Tyrophagus putrescentiae*, Latex, Katze, Hund und Rapspollen. Bei Kindern werden im Regelfall nur die Mischungen getestet und zur Differenzierung die serologische Bestimmung herangezogen. Weitere Optionen, die der genannte Befundbogen zur Allergiediagnostik für die Prick-Testung offenhält, sind nicht Bestandteil dieser Arbeit. Ein Arzt befundet das Ergebnis des Tests auf dem Dokumentationsbogen und entscheidet über die weiterführende Diagnostik. Als positiv gingen in diese Arbeit nur mindestens zweifach positive Prick-Resultate zur weiteren Auswertung ein. In dem beschriebenen Testzeitraum bewerteten etwa 15 verschiedene Untersucher die Prick-Ergebnisse. Gibt auch der Prick-Test Hinweise auf das Vorliegen einer allergischen Erkrankung, so wird dem Patienten Blut entnommen und je nach Anamnese und Reaktionsmuster des Prick-Tests auch serologisch auf die jeweils allergenspezifischen IgE-Antikörper (IgE-AK) untersucht. Je nach Patientenaufkommen wird das Serum zunächst im Kühlschrank und nach Pipettierung im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Dann erfolgt die quantitative Bestimmung der allergenspezifischen IgE-AK. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden mit Hilfe des UniCAP™ 100 Geräts ermittelt. Das für die jeweilige Untersuchung wesentliche Allergen ist dabei kovalent auf Zellosoeschwämmen gebunden und wird mit Patientenserum inkubiert. Ziel dessen ist die Komplexbildung zwischen zuvor frei zirkulierenden spezifischen

IgE-AK mit dem entsprechenden Allergen. Nach Auswaschung der ungebundenen Antikörper werden mit dem β -Galaktosidase-Enzym markierte Sekundärantikörper gegen spezifisches IgE (sIgE) zugefügt. An die Auswaschung überschüssiger enzymgekoppelter Antikörper gegen dieses sIgE schließt sich die Inkubation mit 4-Methylumbelliferyl- β -D-Galaktosid (0,01%), das als Entwicklerreagenz fungiert. Nach Abschluss der Reaktion wird der Fluoreszenzwert ermittelt, der umso höher ausfällt, je mehr sIgE im Patientenserum vorhanden war. Zur Bestimmung der sIgE-Antikörper werden Standardkurven erstellt mit Kalibrierung am WHO-IgE-Standard. Die Werte werden in KiloUnits pro Liter (kU/l) angegeben [12].

Der nach Beendigung des Testdurchlaufs maschinell erstellte Beleg dokumentiert die bestimmten Werte und gibt bei Einzelallergenen die zugehörige CAP-Klasse an. Diese Informationen geben Aufschluss über aktuell bestehende Sensibilisierungen und bilden die Grundlage für die gegebenenfalls weitere Diagnostik oder Therapieempfehlung.

Um die Aussagekraft der gemessenen IgE-Antikörper im Bezug auf eine tatsächliche Sensibilisierung zu verstärken, wird ein Cut-off angelegt. Als positiv fließen nur Testergebnisse mindestens der CAP-Klasse 2 in die weitere Auswertung ein.

Liegt innerhalb eines Befundes auf nur ein Allergen eine positive serologische Reaktion vor, so wird diese im Folgenden als monovalente Sensibilisierung dieses Patienten beschrieben.

2.3 Gegenüberstellung der Methoden

Zu Beginn der Befunderhebung wird der Prick-Test durchgeführt. Dabei wird in konstanter Reihenfolge eine Lanzettnadel durch Tröpfchen von Kontroll- und allergenhaltiger Lösungen in die Epidermis eingedrückt. Nach jedem Einpricken ist die Lanzettnadel gründlich abzuwischen. Obwohl diese Maßnahme eine saubere Trennung der einzelnen zu testenden Allergene bewirken soll, lassen die Verläufe einzelner Prick-Testresultate auf Verunreinigungen der Lanzettenspitze schließen. So sind z.B. nach einer Allergengruppe auf die der Patient sehr stark reagiert, die Prick-Resultate der nächsten Allergengruppe entsprechend der Reihenfolge der Einstiche immer schwächer werdend. Sie verlieren sich in einzelnen Fällen an untypischen Stellen, wie stark allergenen Substanzen.

Daneben kann es zu vereinzelt falsch positiven und negativen Prick-Befunden kommen. Trotz der wesentlichen Bedeutung des Prick-Tests als Überblick gebender Wegweiser für weitere Befunderhebung und Behandlungsmaßnahmen birgt dieser Test in geringem Rahmen eine gewisse Anfälligkeit. Die Einteilung der Prick-Testresultate in „negativ“ bis „vierfach positiv“ lässt in geringem Maße auch Varianzen bei der Befundung durch die verschiedenen Ärzte im Sinne einer Interobserver Variability zu.

Der serologische Test auf das Vorhandensein bestimmter Mengen allergenspezifischer IgE-AK ist wesentlich weniger störanfällig, die gewonnenen Daten somit valider, weswegen die Resultate dieses Labortests als wesentlicher Kern dieser Arbeit zur Auswertung zugrunde liegen.

Die quantitative Erfassung der allergenspezifischen IgE-AK erfolgt mittels der Gliederung in sechs CAP-Klassen (vgl. Kap. 1.8.1).

Zur Erzielung einer Vergleichbarkeit beider Methoden werden für die weitere Auswertung sogenannte „relative“ Prick- bzw. CAP-Werte gebildet, indem die Werte durch die jeweilige Anzahl an Einteilungsstufen dividiert werden. Beim Prick-Test werden demnach die Resultate durch vier dividiert, danach der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Entsprechend wird mit den Ergebnissen der CAP-Klassen verfahren, jedoch hier nach der Division durch sechs. Eine gewisse Differenz liegt deshalb auch bei ganz ähnlichen Resultaten beider Testverfahren in der Natur der Sache.

2.4 Datenauswertung und Statistik

Die Daten werden anonymisiert und patientenbezogen verschlüsselt in das Programm Microsoft Excel eingegeben sowie aufbereitet und ausschließlich mit diesem Programm bearbeitet. Die Verschlüsselung garantiert ein Bearbeiten der Daten im Sinne der aktuell gültigen Datenschutzbestimmungen.

Die statistischen Funktionen des Programms Microsoft Excel in der Version Windows 2007 werden für die Berechnungen des arithmetischen Mittels und der Standardabweichungen genutzt. Um mögliche Signifikanzen herauszustellen, findet ergänzend der T-Test Anwendung. Ein p-Wert $< 0,05$ wird hier als statistisch signifikant festgelegt.

Das o.g. Programm kommt ebenso zur Anwendung bei der Erstellung sämtlicher für diese Arbeit genutzten eigenen Graphiken.

In dieser Arbeit wird die geodätische Rundung angewandt und die Dezimalstellen auf maximal zwei Ziffern begrenzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zur Erstellung der Allergenprofile werden die Daten der Personen analysiert, die sich im Zeitraum von Juni 2002 bis Juni 2007 wegen Verdachts auf Allergie in der HNO-Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Ulm testen ließen. Von den insgesamt 2928 in dieser Zeitspanne vorstelligen Patienten sind 679 weiblich und 2249 männlich. 86 der insgesamt Getesteten unterliegen Mehrfachuntersuchungen, wodurch sich ein Gesamtvolumen von 3021 Patientenbefunden ergibt. Das Alter der Testpersonen erstreckt sich von einem Jahr bis zu 88 Jahren. Aufgrund einiger fehlender Datums-Dokumentationen lässt sich von 2842 Patienten das Lebensalter zum Zeitpunkt des Testbeginns ermitteln. Der Altersdurchschnitt der Patienten beträgt 37 Jahre. Die Standardabweichung lässt sich mit 16,55 Jahren berechnen. Das Mittel der getesteten weiblichen Personen liegt bei 39 Jahren. Hier beträgt die Standardabweichung 17,74 Jahre. Der männliche Untersuchte ist im Durchschnitt 36 Jahre alt. Die Standardabweichung beträgt 16,13 Jahre. Der Median der 2842 Patienten liegt bei 32 Jahren. Innerhalb des Kollektivs der 2184 männlichen Patienten misst der Median 31 Jahren. Für die 658 weiblichen Untersuchten ergibt sich ein Median von 37 Jahren.

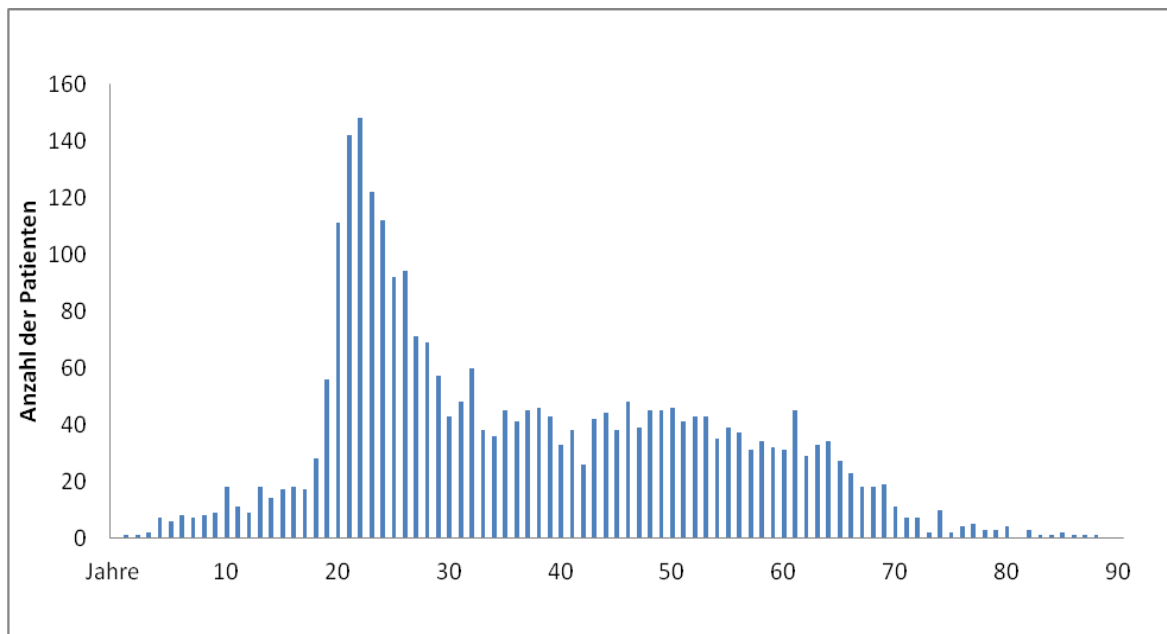


Abbildung 3: Darstellung der Altersstruktur der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)); n=2842 Patienten

Die im Folgenden beschriebenen Testreihen oder Testläufe beziehen sich auf die Aneinanderreihung der erhobenen Daten, immer jeweils einer Testperson innerhalb eines Testzeitraumes, und ergeben somit jeweils eine in sich geschlossene Patientenvorstellung.

3.2 Prick-Testergebnisse

Für 1753 Patienten liegt ein Prick-Test vor. In 27 Fällen ergeben sich auf die Natriumchlorid-Kontrolltestung positive Ergebnisse, weswegen die Testergebnisse dieser Patienten unberücksichtigt bleiben. 955 dieser 1726 Prick-Testungen zeigen ein oder mehrere positive Werte. In diese Zahl fließen auch positive Werte der Mischungen mit ein. Die erwähnten positiven Testresultate beziehen sich auf die zweifach, dreifach oder vierfach positiven Befunde. Einfach positive Prick-Testresultate bleiben außerhalb der als positiv betrachteten Wertung. Die Bezeichnung „Cut-off“ umfasst jeweils die Patientengruppe mit sowohl mindestens zweifach positiven Prick-Testwerten als auch mindestens einer CAP-Klasse 2.

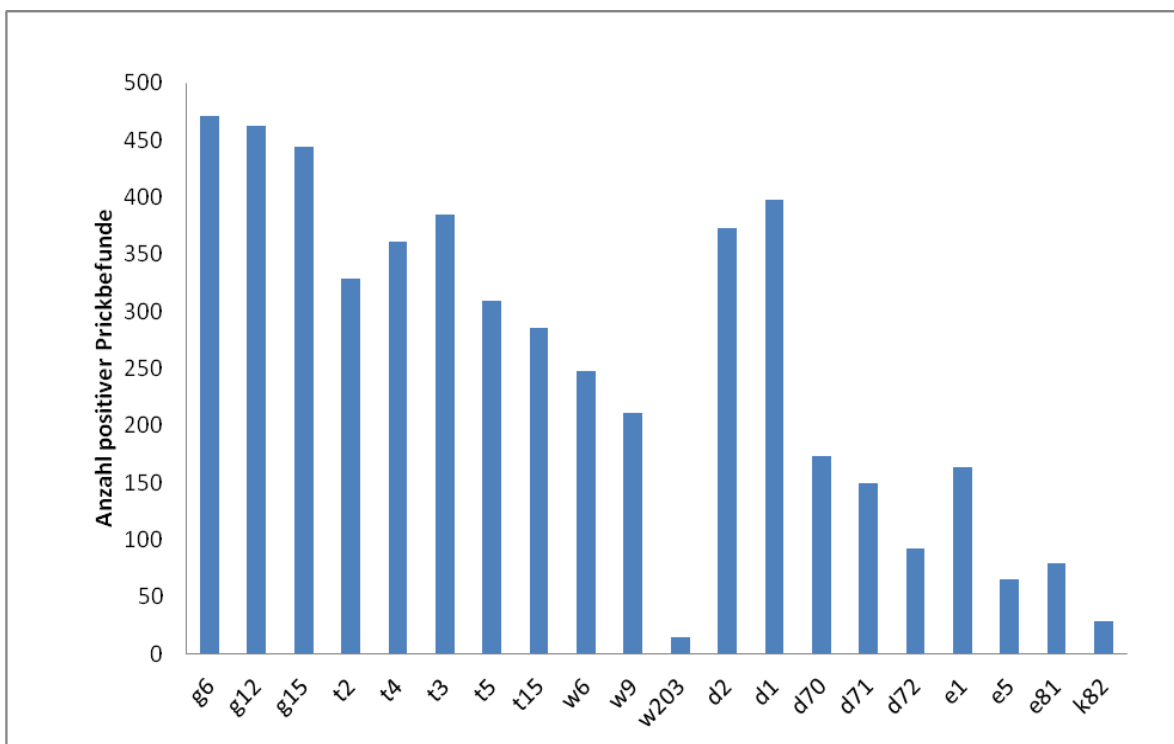


Abbildung 4: Darstellung der positiven Prick-Befunde der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)); n=955 Patienten

Gräser-, Milben- und Baumallergene stellen die dominanten Quellen zur Auslösung einer Hautreaktion dar. Die Gräser-/Getreideallergengruppe liegt dabei an vorderster Stelle, was die Häufigkeit von Hautreaktionen betrifft. Jedes ihrer Einzelallergene, Lieschgras- (g6), Roggen- (g12), und Weizenallergene (g15), bewirkt häufiger als alle anderen hier getesteten Allergene positive Werte. Aber

auch die Baumpollenallergene, allen voran das Birkenpollenallergen t3 sowie auch die Hausstaubmilbenallergene d1 und d2 sind als Hauptquellen der Sensibilisierungen zu nennen.

Der Vergleich der Allergengruppen untereinander stellt die Bedeutung der Pollenallergene erneut unter Beweis.

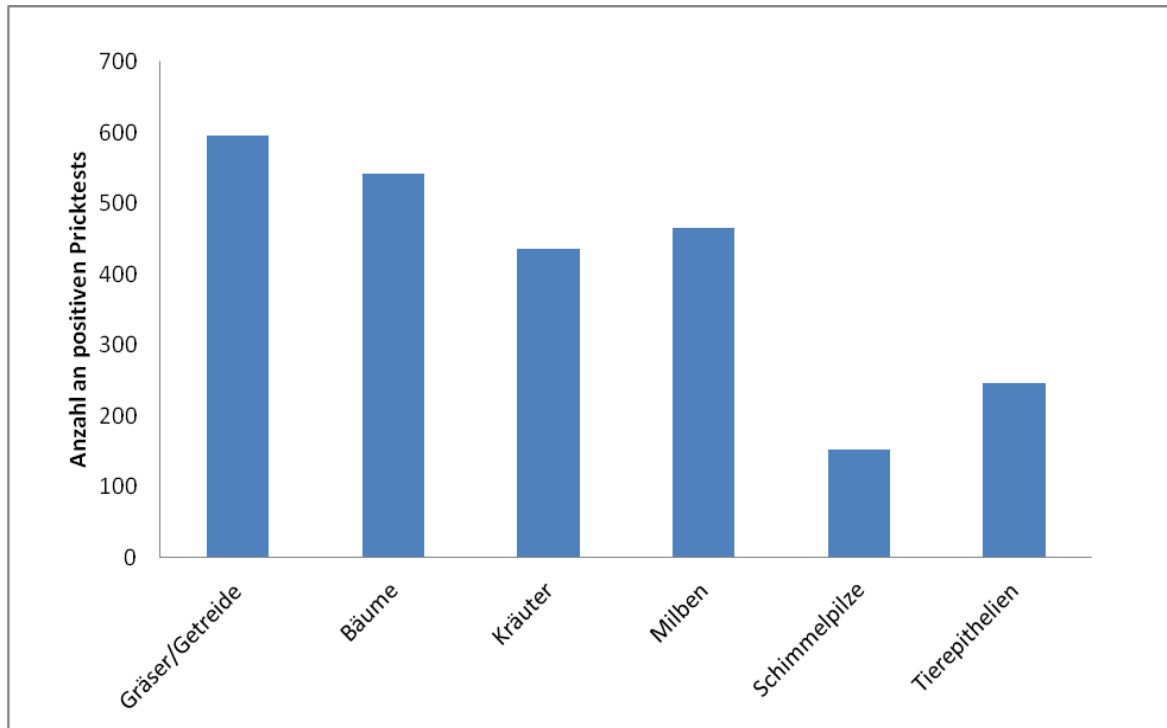


Abbildung 5: Anzahl der positiven Prick-Werte der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen unter Einbezug der Ergebnisse der jeweiligen Mischungen; n=955 Patienten

Insgesamt lassen sich von 955 Patienten ein oder mehrere positive Prick-Befunde ermitteln.

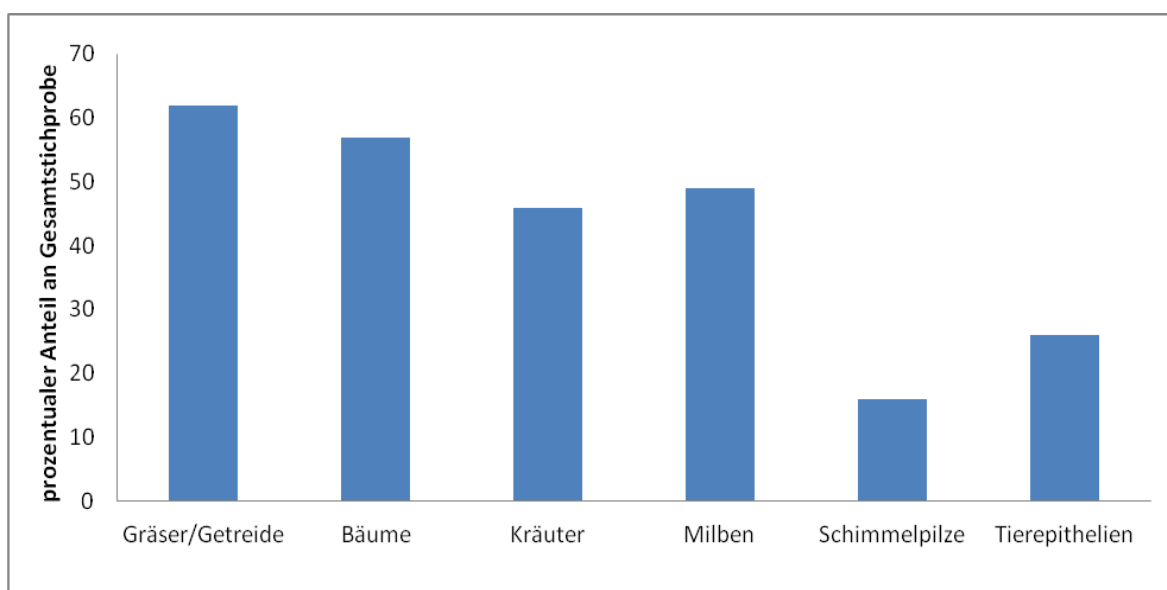


Abbildung 6: prozentuale Darstellung der positiven Prick-Resultate der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) der einzelnen Allergengruppen einschließlich der Befunde auf die jeweiligen Mischungen ausgehend von der Zahl der einfach oder mehrfach positiven Patienten; n=955 Patienten

3.2.1 Gruppe Pollenallergene

Die Betrachtung der Prick-Ergebnisse stellt die Gruppe der Gräser- und Getreideallergene als Hauptursache für positive Hautreaktionen heraus. Mit 62% weisen fast zwei Drittel der positiv getesteten Patienten mindestens eine Reaktion auf Allergene dieser Gruppe auf. Bei der Testung auf die Gräser- und Getreidemischung erhalten 568 Patienten mindestens einen positiven Prick-Befund. 11% dieser Patienten reagieren jedoch auf keines der Gräser-einzelallergene positiv. 471 Patienten zeigen deutliche Hautreaktionen auf Lieschgras. Bezüglich der Testung auf das Roggenallergen reagieren 463 Patienten positiv. 444 Patienten entwickeln Hautreaktionen auf das Weizenallergen. Jeweils 96% der Patienten erhalten auch einen positiven Befund auf die Gräsermischung. 4% zeigen negative Werte auf die Mischung.

Während in der Einzelallergenbetrachtung die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1) noch kurz vor dem am stärksten vertretenden Baumpollenallergen der Birke (t3) rangiert, stellt die Allergengruppe der Baumpollen die nach den Gräser- und Getreidepollen häufigste Ursache für Hautreaktionen dar. 57% der Patienten mit positiven Prick-Testresultaten weisen mindestens einen positiven Befund auf Baumpollenallergene auf. So ergeben sich für 415 Patienten positive Prick-Befunde auf die Mischung frühblühender Bäume. Diese Mischung beinhaltet unter anderem Erlen- und Haselallergene. 20% der positiv getesteten Probanden lassen jedoch keine Reaktion auf diese Einzelallergene erkennen. 329 Patienten reagieren positiv auf Erle. Dabei bleibt die Hautreaktion bei 12% auf die Mischung der frühblühenden Bäume aus. Bei 361 Personen bildet sich auf das Einpricken des Haselallergens eine als positiv einzustufende Hautquaddel. 14% dieser Patienten erhalten ein negatives Testergebnis hinsichtlich der entsprechenden Baumpollenallergenmischung.

Bei 421 Patienten zeigen sich Reaktionen auf die Mischung der spät blühenden Bäume, die Birken (t3)- und Buchenallergene (t5) einschließen. 16% dieser Patienten weisen negative Ergebnisse auf die Einzeltestung von t3 und t5 auf. Hautreaktionen auf das Birkenallergen ergeben sich in 385 Fällen, in 11% davon ohne positive Werte auf die entsprechende Allergenmischung. Auf Buche reagieren 309 Personen positiv. Für 90% dieser Patienten liegt ein positiver Befund auf die Mischung spätblühender Bäume vor. Das Eschenallergen bewirkt in 258 Fällen positive Hautreaktionen.

Insgesamt den vierten Rang einnehmend, ist die Bedeutung der Kräuter unter den Pollenallergengruppen als geringer einzustufen. Gemessen an der Gesamtstichprobe der 955 positiv reagierenden Probanden ergibt sich ein Anteil von 46%. Die Hautreaktionen von 357 Patienten erhalten positive Befunde auf die Kräutermischung. 69% dieser Patienten zeigen Reaktionen auf die Einzelallergene. Auf Beifuß reagieren 248 Patienten positiv. Bei 21% von ihnen bleibt eine Hautreaktion auf die Kräutermischung aus. In 211 Fällen werden positive Reaktionen auf Wegerich nachgewiesen. Bei 80% der Patienten besteht zusätzlich ein positiver Befund auf die entsprechende Allergenmischung. 15 Personen zeigen positive Testresultate nach dem Einpricken des Rapsallergens. Das Ergebnis der Testung auf die Kräutermischung fällt bei 8 dieser Patienten negativ aus.

Lieschgras (g6)

Auf das Hauttestverfahren reagieren 471 Patienten positiv. Die Cut-off-Kriterien sind bei 205 Patienten erfüllt. Der Prick-Mittelwert beträgt 3,18. Die Standardabweichung bemisst 0,73.

Für 254 der 367 seropositiven Patienten liegt ein Prick-Test vor. 30 Patienten, deren CAP-Klassen innerhalb der Werte von 2 bis 5 verteilt liegen, weisen einen negativen Hauttest auf. 26 von ihnen (87%) sind männlich.

In der Gruppe der 367 Patienten mit einer positiven IgE-Testung liegen von 95 Personen Angaben zum Tabakkonsum vor. Darunter befinden sich 31 Nichtraucher, 40 Raucher, 19 früher Rauchende und 5 Passivraucher. Das mittlere Alter der rauchenden Patienten bemisst 26 Jahre, ihr Prick-Mittelwert ergibt 2,8. Das durchschnittliche Alter der Nicht-, Ex- und Passivraucher ergibt 33 Jahre. Bei dieser Patientengruppe liegt der Durchschnittswert für Prick bei 3.

Roggen (g12)

463 positive Hautreaktionen werden beim Prick-Test auf Roggenallergene beobachtet. Der Cut-off beider Testungen umfasst 325 Testreihen. Der Prick-Test ergibt einen durchschnittlichen Wert von 2,98. Die Standardabweichung für den Hauttest beläuft sich auf 0,66.

Für 346 der serologisch positiv getesteten Patienten liegen Prick-Testbefunde vor. 9 negative Prick-Ergebnisse fallen dabei auf. 89% dieser im Hauttest negativ befundeten Patienten sind Männer.

Von den 500 Patienten mit positivem Laborbefund liegen 79 Angaben zum Rauchverhalten vor. 30 Personen geben an, nicht zu rauchen, 4 rauchen passiv, 30 aktiv und 15 rauchten zu früherer Zeit. Als Raucherdurchschnittsalter lassen sich 26 Jahre ermitteln. Der Prick-Mittelwert der Raucher bemisst 2,9. Der mittlere Prick-Wert der Nichtraucher bzw. der nicht aktiven Raucher beträgt 2,8.

Weizen (g15)

444 positive Prick-Reaktionen sind für dieses Allergen nachweisbar. In 171 Testreihen erreichen die Werte in beiden Testungen den angelegten Cut-off.

Der Durchschnitt der Prick-Ergebnisse bemisst für Weizen 3. Die Standardabweichung liegt bei 0,69.

Ein Prick-Test liegt für 193 der 282 auf g15 sensibilisierten Patienten vor. Dieser ist trotz der eindeutig positiven IgE-Spiegel in 7 Fällen negativ. 5 dieser Patienten sind männlich.

Von 32 der 282 seropositiven Probanden liegen Angaben zum Rauchstatus vor. Unter ihnen befinden sich 18 Nichtraucher, 5 Raucher, 8 ehemalige Raucher und ein Passivraucher. Das Durchschnittsalter der Raucher beträgt 29 Jahre. Der Mittelwert ihrer Hauttestung liegt bei 2. Der mittelwertige Prick der nicht aktiven und Nichtraucher ergibt 3.

Beifuß (w6)

248-mal zeigt der Hauttest positive Werte. 69 Testreihen erfüllen die Kriterien des Cut-off. Der durchschnittliche Prick-Test liegt bei 2,62. Als Standardabweichung ergibt sich 0,7.

Für 99 der 183 Patienten mit positivem IgE-Testwert liegt ein Prick-Befund vor. Bei 2 weiblichen und 16 männlichen Probanden fällt der Hauttest negativ aus.

Zum Rauchverhalten liegen die Daten von 21 Patienten vor. Unter ihnen befinden sich 10 Nichtraucher, 8 Raucher, 2 ehemalige und ein Passivraucher. Das mittlere Alter der Tabakkonsumenten liegt bei 25 Jahren. Ihr gemittelter Prick-Wert beträgt 2. Demgegenüber liegt der durchschnittliche Prick der nicht aktiven und Nichtraucher bei 2,18.

Wegerich (w9)

Positive Prick-Befunde auf dieses Allergen können in 211 Fällen nachgewiesen werden. Die Daten von 76 Patienten liegen innerhalb des Cut-off-Bereichs. Der Prick-Mittelwert beträgt 2,74. Die Standardabweichung bemisst 0,82.

Für 91 der serologisch positiv getesteten Patienten liegt ein Hauttest vor. Bei 5 Patienten, 4 davon männlich, können trotz negativer Prick-Befunde in der Labordiagnostik Sensibilisierungen auf w9 nachgewiesen werden.

Von 22 der 143 Patienten mit positivem IgE-Befund liegen Angaben zum Tabakkonsum vor. Neben 8 Nichtrauchern und 10 Rauchern geben 4 Personen an, früher geraucht zu haben. Das Durchschnittsalter der Raucher beträgt 24 Jahre. Ihr mittlerer Prick liegt bei 2,6. Der Prick-Durchschnitt der nicht (mehr) Rauchenden bemisst 2,18.

Raps (w203)

In 15 Fällen ergibt die Prick-Untersuchung ein positives Testergebnis. Die Cut-off-Kriterien sind in 4 Fällen erfüllt. Der Mittelwert der Prick-Resultate misst 2,5. Die Standardabweichung der Prick-Ergebnisse liegt bei 0,5.

Innerhalb der 14 Patienten mit serologisch positiven Werten liegen 9 Prick-Testergebnisse vor. Je ein Mann und eine Frau zeigen keine Hautreaktion.

Jeweils 2 Patienten geben an, zu rauchen, früher geraucht zu haben oder Nichtraucher zu sein. Der Prick-Mittelwert sowohl der Raucher als auch der nicht aktiven Raucher und Nichtraucher misst 1,5.

Erle (t2)

Die Hauttestungen zeigen 329 positive Befunde. Die Gruppe der Patienten, deren Werte innerhalb des Cut-off-Bereichs angesiedelt sind, umfasst 248 Personen. Der Prick-Mittelwert beträgt 2,86. Die Standardabweichung misst 0,7.

Für 295 der 452 Patienten mit positiven IgE-Testresultaten liegen auch Hauttestbefunde vor. Zwanzigmal ergeben sich dabei negative Ergebnisse, die zu einem Viertel von weiblichen Patienten stammen.

Über den Rauchstatus liegen Angaben von 74 Sensibilisierten vor. Neben 24 Rauchern geben 19 Patienten an, früher geraucht zu haben. 4 sind passiv dem Tabakrauch ausgesetzt, und 27 Personen verneinen einen Bezug zum Rauchen. Das Durchschnittsalter der Raucher beträgt 28 Jahre. Ihr Prick-Mittelwert liegt bei 2,52. Das Pendant der Nicht-, Ex- und Passivraucher bemisst 2,58.

Hasel (t4)

Positive Prick-Tests liegen für 361 Personen vor. Die Daten von 252 Patienten befinden sich im Cut-off-Bereich. Für den Prick-Test ergibt sich ein Mittelwert von 3,06. Die Standardabweichung beträgt 0,72.

Für 277 der 428 seropositiven Patienten liegt ein Prick-Testresultat vor. Bei 6 männlichen Personen und einer weiblichen Person zeigen sich beim Hauttest keine Reaktionen trotz serologisch eindeutiger Sensibilisierung.

Angaben zum Tabakkonsum liegen von 67 Patienten vor. 22 von ihnen sind Raucher, 23 Nichtraucher, 19 Personen rauchten früher und 3 sind passiv dem Rauch ausgesetzt. Der mittlere Prick-Wert der nicht aktiv Rauchenden liegt bei 2,75, der der Raucher bei 2,89.

Birke (t3)

385 positive Prick-Befunde lassen sich ermitteln. Innerhalb des Cut-off-Bereichs befinden sich die Testergebnisse von 289 Patienten. Es ergibt sich ein Mittelwert von 3,05. Die Standardabweichung beträgt 0,68.

Für 340 der 554 seropositiven Probanden liegen Prick-Werte vor. In 19 Fällen, darunter 2 Patientinnen, fällt der Befund negativ aus.

Von 85 Personen liegen Angaben zum Rauchverhalten vor. Neben 4 Passivrauchern und 21 ehemals Rauchenden finden sich 31 Nichtraucher und 29 Raucher. Der Prick-Mittelwert der Raucher liegt bei 2,56. Bei den nicht aktiven Rauchern und Nichtrauchern misst der durchschnittliche Prick 2,69.

Buche (t5)

Positive Prick-Testbefunde lassen sich bei 309 Patienten feststellen. 135 Patienten erfüllen die Kriterien des Cut-off. Der Mittelwert für die Hauttestung beträgt 2,84. Die Standardabweichung liegt bei 0,7.

Für 166 Personen mit positiver Serologie liegen Prick-Befunde vor. In 10% der Fälle ist der Hauttest negativ, zu einem Viertel bei weiblichen Patienten.

Zu ihrem Rauchverhalten äußern sich 27 Patienten. Davon bekennen sich 2 zum regelmäßigen Tabakkonsum, 12 Personen verneinen diesen, ebenfalls 12 Patienten rauchten zu früherer Zeit und ein Mann ist regelmäßig passiv dem Rauch ausgesetzt. Der durchschnittliche Prick-Wert der Raucher liegt bei 2. Die Nichtraucher, nicht mehr und passiv Rauchenden verzeichnen einen mittleren Prick-Befund von 2,64.

Esche (t15)

Auf dieses Allergen reagieren 258 Patienten im Hauttest positiv. Innerhalb des Cut-off bewegen sich die Testergebnisse von 29 Personen. Der Prick-Wert liegt im Mittel bei 2,86. Die Standardabweichung ergibt 0,63.

Innerhalb des serologisch positiv getesteten Kollektivs von 52 Probanden sind von 35 Patienten Prick-Ergebnisse verfügbar. Trotz der eindeutig positiven Laborbefunde lassen sich bei je einem Mann und einer Frau keine Hautreaktion auf das entsprechende Allergen nachweisen.

Zum Tabakgenuss äußern sich 7 Personen. Unter ihnen befinden sich 4 Nichtraucher, 2 ehemalige Raucher und ein aktiver Raucher. Der Raucher hat einen dreifach positiven Prick-Test. Der durchschnittliche Prick der nicht Rauchenden beläuft sich auf 2,5.

3.2.2 Gruppe Milbenallergene

Hinsichtlich der Häufigkeit von Hautreaktionen findet sich diese Allergengruppe hinter denen der Gräser-/Getreide- und der Baumpollenallergene an dritter Position. Mit einem Anteil von 49% löst das Einpricken bei fast jedem zweiten Patienten mindestens eine Hautreaktion auf ein Milbenallergen aus. Die größte Bedeutung kommt dabei den Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1) und *Dermatophagoides farinae* (d2) zu. Dies wird in der Abbildung 4 (s.o.) eindrucksvoll veranschaulicht.

Die Hausstaubmilbe, *Dermatophagoides pteronyssinus*, liegt im Einzelallergenvergleich hinter den Gräser-/Getreideallergenen an vierter Stelle. Der Prick-Test löst in 398 Fällen positiv zu wertende Hautreaktionen aus. Positivbefunde auf die Hauttestung mit d2 treten bei 373 Patienten auf. Damit belegt das Einzelallergen d2 hinter dem Birkenpollenallergen t3 die sechste Position.

Die Präsenz der Vorratsmilben, *Acarus siro* (d70), *Lepidoglyphus destructor* (d71) sowie *Tyrophagus putrescentiae* (d72), ist vergleichsweise gering hinsichtlich der Häufigkeit der Reaktionen auf die Einzelallergene. Auf d70 zeigen 173 Personen positive Testreaktionen. Der Patientenanteil ist weniger als halb so hoch wie d2 ihn auf sich vereint. Hautreaktionen auf d71 treten bei 149 Patienten auf. Weniger als ein Viertel des Patientenanteils mit positivem Testergebnis reagiert auf *Tyrophagus putrescentiae*.

***Dermatophagoides farinae* (d2)**

Bezüglich dieser Milbenart zeigen sich 373 positive Prick-Testreaktionen. In 239 Fällen können positive Resultate im Sinne des Cut-off nachgewiesen werden. Der Mittelwert der Hauttestung ergibt 2,86. Die Standardabweichung bemisst 0,71.

Für 299 der 492 seropositiven Patienten liegen Prick-Befunde vor. Trotz positiver IgE-AK-Werte fallen bei 29 Patienten negative Prick-Werte auf. 26 dieser Patienten, nahezu 90%, sind männlich.

Innerhalb der 492 Patienten mit positivem Laborbefund liegen 62 Angaben zum Rauchverhalten vor. Darunter finden sich 28 Nichtraucher, 19 Raucher, 12 ehemalige Raucher und 3 Passivraucher. Das Durchschnittsalter der Raucher beträgt 29 Jahre. Der Mittelwert ihres Prick-Tests misst 2,4. Der mittlere Prick der nicht aktiven und der Nichtraucher zusammen ergibt 2,6.

Dermatophagoides pteronyssinus (d1)

Auf das Allergen der europäischen Hausstaubmilbe reagieren 398 Patienten positiv. Die Daten von 250 Testreihen liegen innerhalb des Cut-off. Es ergibt sich ein Prick-Mittelwert von 2,77. Die Standardabweichung beträgt 0,7.

Für 299 der 504 seropositiven Patienten liegt ein Prick-Test vor. Es handelt sich hier um ausschließlich männliche Patienten. 27-mal ergibt sich ein Negativbefund. Von 63 der 504 seropositiven Patienten liegen Angaben zum Tabakkonsum vor. Darunter sind 28 Nichtraucher, 22 Raucher, 10 ehemalige Raucher und 3 Passivraucher. Das durchschnittliche Alter der Raucher beträgt 32 Jahre. Ihr Prick-Mittelwert liegt bei 2,4. Der Mittelwert des Prick-Tests aller nicht aktiven und Nichtraucher misst 2,7.

Acarus siro (d70)

173 Patienten reagieren im Prick-Test positiv auf die Mehlmilbe. In 42 Fällen liegt für beide Tests jeweils ein positiver Wert vor. Es ergibt sich ein Prick-Mittelwert von 2,51. Die Standardabweichung beträgt 0,58.

68 Prick-Testungen sind innerhalb der 102 serologisch positiven Testreihen verfügbar, wovon bei 10 männlichen Patienten der Prick-Befund negativ ist.

Bezüglich des Rauchverhaltens liegen Angaben von 13 Patienten vor. 5 von ihnen geben an Raucher zu sein, zwei Personen berichten, früher geraucht zu haben und 6 Patienten verneinen Tabakkonsum, darunter eine Frau. Das Durchschnittsalter der Raucher bemisst 41 Jahre. Die Mittelwerte ihres Prick-Tests beträgt 2. Der Durchschnitt des Prick-Tests der ehemaligen und Nichtraucher beträgt ebenfalls 2.

Lepidoglyphus destructor (d71)

149 Patienten zeigen positive Werte im Prick-Test für die Pflaumenmilbe. 36 Seren erfüllen die Cut-off-Kriterien. Der Mittelwert der Prick-Ergebnisse beträgt 2,69. Die Standardabweichung misst 0,7.

Für 48 der Patienten mit einer Sensibilisierung auf d71 liegt ein Prick-Test vor. Dieser fällt in 5 Fällen mit einem Männeranteil von 80% negativ aus.

Von 9 der 71 Patienten, bei denen für d71 positive IgE-AK nachweisbar sind, liegen Angaben zum Rauchverhalten vor. Unter ihnen finden sich 2 männliche Raucher, 3 ehemalige männliche Raucher und 4 Nichtraucher, davon zwei weibliche. Das mittlere Alter der Raucher beträgt 33 Jahre, ihr Mittelwert bei der Hauttestung liegt bei 2.

Der Mittelwert des Prick-Tests aller nicht aktiven und Nichtraucher ergibt 1,9.

Tyrophagus putrescentiae (d72)

Positive Prick-Werte für die Modernmilbe lassen sich für 92 Testpersonen nachweisen. Die Daten von 24 Patienten liegen im Cut-off-Bereich. Der Mittelwert der Hauttestung beträgt 2,38. Die Standardabweichung bemisst 0,48.

Für 46 der 79 Fälle mit CAP-Klassen-Werten größer gleich 2 liegt ein Prick-Test vor. Bei 13 zu 85% männlichen Probanden resultieren negative Ergebnisse.

Angaben zum Tabakkonsum liegen für 8 serologisch positive Patienten vor. Neben einem männlichen Raucher von 35 Jahren geben 2 Männer an, früher geraucht zu haben. Zwei Männer und drei Frauen verneinen Tabakkonsum. Der Prick-Durchschnittswert der Raucher liegt bei 1. Jener der nicht aktiven und Nichtraucher beträgt 1,7.

3.2.3 Gruppe Schimmelpilzallergene

Auf die Pilzmischung I zeigen 125 Patienten positive Prick-Testbefunde. Diese Mischung beinhaltet die Pilze Botrytis, Cladosporium, Curvularia, Fusarium und Helminthosporium. Auf die Pilzmischung II reagieren 85 Patienten positiv. Getestet werden hier Aspergillus, Mucor, Penicillium, Pullularia, Rhizopus und Serpula.

Es resultieren 210 Hautreaktionen verteilt auf die Pilzmischungen I und II.

3.2.4 Gruppe Tierepithelien

An fünfter und damit vorletzter Stelle innerhalb des Allergengruppenvergleiches befindet sich diese Allergengruppe. Der Anteil positiv reagierender Patienten liegt gemessen an der Gesamtstichprobe der Personen mit positiven Prick-Werten bei

26%. Mit 164 Patienten liegen in dieser Gruppe die meisten Reaktionen auf Katzenepithelien vor. Für 65 Patienten ergibt sich ein positiver Testbefund auf Hundepithelien. Auf Schafepithelien zeigen sich positive Hautreaktionen bei 79 Patienten.

Katze (e1)

164 Patienten zeigen Hautreaktionen. Im Cut-off liegen die Daten von 78 Patienten. Der Prick-Test ergibt einen Mittelwert von 2,67. Die Standardabweichung misst 0,65.

Von den 157 auf Katze sensibilisierten Probanden liegt 99-mal ein Prick-Test vor. Bei 4 zu 75% männlichen Patienten bleibt eine Hautreaktion aus.

Zum Rauchverhalten äußern sich 19 männliche Patienten, darunter 7 Nichtraucher; 3 ehemalige Raucher; ein Passivraucher und 8 Raucher. Der Mittelwert der Prick-Testung bei den Rauchern liegt bei 2,4. Die nicht aktiven Raucher und Nichtraucher weisen einen Mittelwert von 2,3 auf.

Hundepithelien (e5)

Bei 65 Patienten resultiert ein positiver Prick-Befund. Die Werte von 17 Patienten liegen innerhalb des Cut-off. Der Mittelwert der Prick-Befunde liegt bei 2,18. Die Standardabweichung beträgt 0,38.

Für 29 der 58 seropositiven Patienten liegt ein Prick-Test vor. Bei 4 darunter 3 männlichen Patienten lassen sich negative Befunde nachweisen.

Zum Rauchverhalten liegen Angaben von 6 Patienten vor. Neben 2 männlichen Rauchern handelt es sich um einen Passivraucher, einen ehemaligen Raucher und zwei Nichtraucher, darunter eine Frau. Die Raucher weisen Durchschnittswerte von 1 für den Prick-Test auf. Der Mittelwert der nicht aktiven Raucher und Nichtraucher liegt bei 2.

Schafepithelien (e81)

79 Patienten zeigen Hautreaktionen. Die Cut-off-Kriterien erfüllt ein Mann.

Latex (k82)

1732-mal wird mittels des Prick-Verfahrens auf Latexempfindlichkeit getestet. Eine Reaktion kann bei 29 Patienten nachgewiesen werden.

Von den 13 serologisch positiv getesteten Probanden liegen 6 Prick-Befunde vor. Ein männlicher Patient reagiert positiv.

Zusammenfassung der Raucher

Aus den Angaben der Anamnesebögen ergibt sich ein durchschnittlicher Anteil an Rauchern von 30%. Aus den Gruppen der Allergene von Latex und Schafepithelien lassen sich aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Daten hierzu generieren.

Der mittlere Prick-Wert der Raucher fällt bei 17 von 18 Allergenen geringer aus als derjenige der Gesamtpatientenanzahl des jeweilig untersuchten Allergens. In der hier gewählten Darstellungsform der Werte mit zwei Dezimalstellen liegen die Prick-Mittelwerte der Raucher um durchschnittlich 0,56 unter denen aller Patienten.

Auch im Vergleich der Prick-Durchschnittswerte zwischen Rauchern einerseits und Nicht-, Ex- und Passivrauchern andererseits zeigen sich überwiegend niedrigere Prick-Werte bei den rauchenden Patienten. Ein hierzu durchgeführter T-Test zeigt jedoch mit $p=0,19$ keine Signifikanz.

3.3 Allergenprofilдарstellungen

Von den insgesamt 3021 durchgeführten Testungen auf IgE-Antikörper stellen sich 1767 negativ und 1254 positiv dar. Da aufgrund positiver Kontrolltestwerte im Prick-Test die Untersuchungsergebnisse einzelner Patienten unberücksichtigt bleiben, ergibt sich ein Anteil von 1235 in die Auswertung einfließender Labortestwerte.

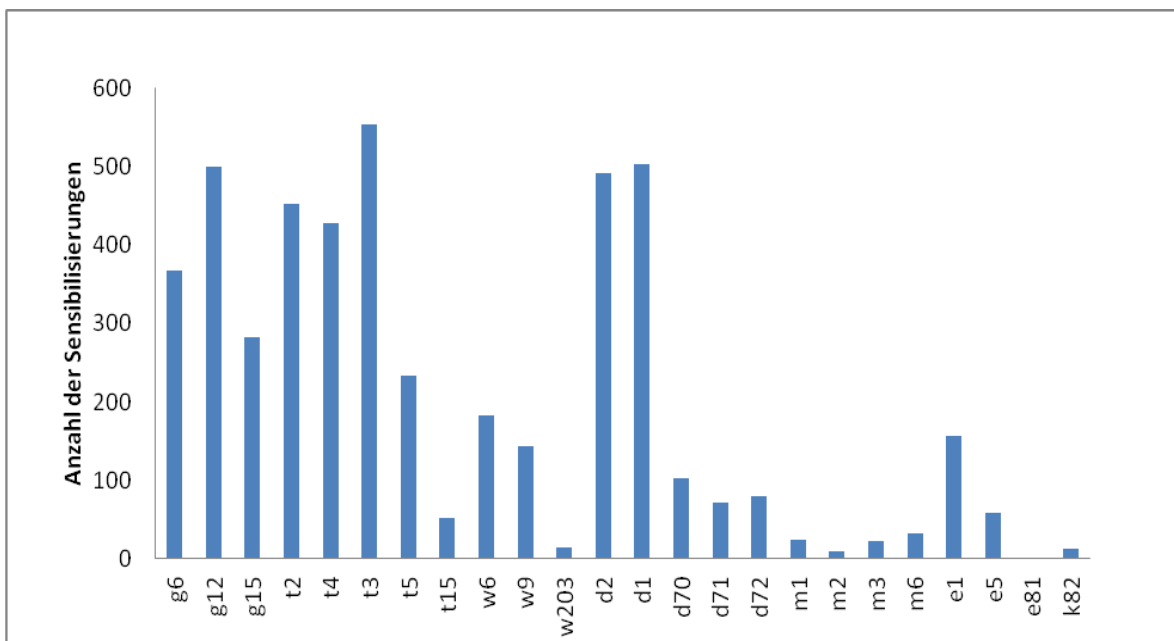


Abbildung 7: Verteilung der positiven CAP-Klassen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) auf die einzelnen Allergensubstrate; n=1235 Patienten

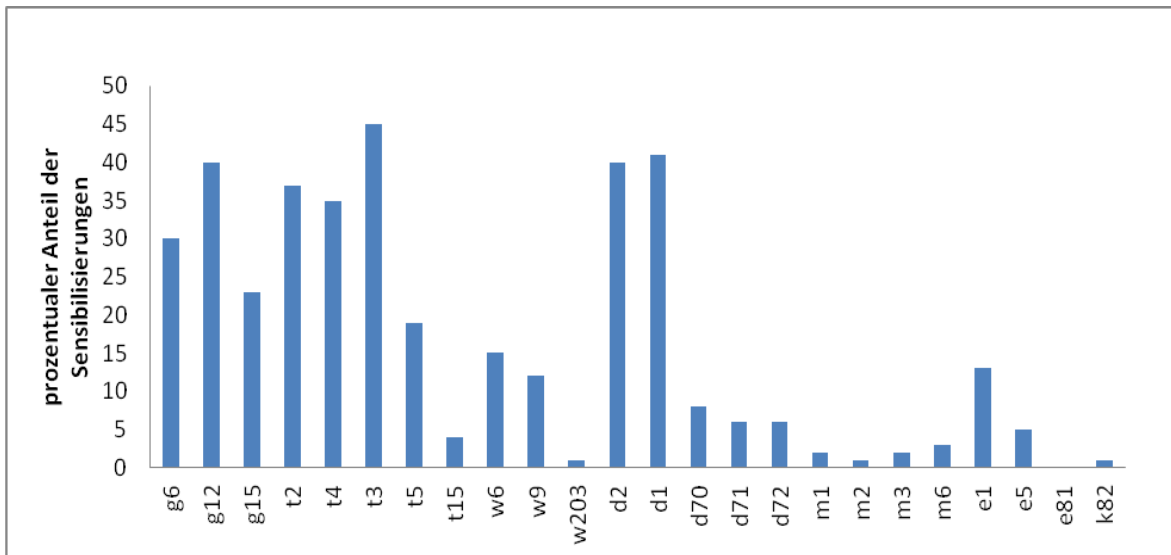


Abbildung 8: prozentuale Darstellung der Häufigkeiten der Sensibilisierungen ausgehend von der Gesamtzahl der sensibilisierten Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)), n=1235 Patienten

In der oben dargestellten Grafik wird die Bedeutung der Pollenallergene klar aufgezeigt. Sensibilisierungen auf Gräser-/Getreidepollen- sowie Baumpollenallergene sind häufig anzutreffen. Jedoch zeigt sich im Vergleich mit der entsprechenden Tabelle über die Verteilung der Einzelallergene in der Prick-Testung (Abb. 4) eine Verschiebung der Häufigkeiten innerhalb mehrerer Allergengruppen. Am auffälligsten präsentiert sich die Veränderung in der Gräser-/Getreideallergengruppe. So dominiert bei der Bestimmung des sIgE das Roggenallergen g12 in dieser Allergengruppe. Anders als bei der entsprechenden Prick-Aufteilung zeigen sich auf zwei andere Allergene anderer Gruppen noch mehr Sensibilisierungen. Das Roggenallergen g12 befindet sich somit an dritter Position.

Auch innerhalb der Baumpollenallergengruppe gibt es Verschiebungen. Erle (t2) und Hasel (t4) tauschen ihre Reihenfolge. Von wesentlicher Bedeutung bei den Baumpollen ist das Birkenallergen t3. Auf kein anderes Allergen wird serologisch im Rahmen dieser Studie häufiger reagiert. In der Prick-Tabelle noch an fünfter Position, führt t3 nun die Rangfolge nach Bestimmung des sIgE an.

Am zweithäufigsten lassen sich Sensibilisierungen auf die Hausstaubmilbe *D. pteronyssinus* (d1) detektieren. Nicht viel seltener zeigen sich positive Mengen von allergenspezifischem IgE auf *Dermatophagoides farinae* (d2). Somit befindet sich diese Hausstaubmilbe dicht hinter g12 an vierter Position. Im Vergleich zur Prick-Tabelle ist die Häufigkeit positiver Reaktionen auf die Vorratsmilben in Relation zu d2 und d1 geringer. Positive CAP-Klassen lassen sich hier etwas

häufiger bei Testung auf d72 messen als auf d71, anders, als es die Prick-Testung vermuten ließ.

Was die Tierepithelien betrifft, so dominiert auch hier e1, das Allergen der Katzenepithelien. Allerdings ist bei nur 2 Patienten eine Sensibilisierung auf Schafepithelien (e81) nachweisbar. Auf kein anderes getestetes Allergen wurde so selten reagiert.

Bei der Betrachtung der einzelnen Allergengruppen (siehe nächste Abb.) zeigt sich eine starke Ähnlichkeit zu der entsprechenden Verteilung der Allergengruppen mit positiven Prick-Befunden. Die bereits in der Prick-Darstellung erkennbaren Tendenzen treten in dieser Grafik wesentlich deutlicher in Erscheinung. Bezogen auf die Anzahl erhöhen sich hier alle Werte der drei Allergengruppen mit den meisten Sensibilisierungen, ohne Einflussnahme in die Rangfolge verglichen mit den entsprechenden Prick-Werten. Gleiches gilt hier in umgekehrter Weise für die Allergengruppen der letzten drei Positionen, wobei die Kräuterallergengruppe nach serologischer Testung stark an Bedeutung einbüßt. Ihr Umfang an Positivtestungen hebt sich im Gegensatz zur entsprechenden Prick-Auswertung stark von der Gruppe der Milben ab. Die Anzahl der Sensibilisierungen ist im Vergleich zu den Prick-Befunden auffallend geringer, während auch hier die Rangfolge unverändert bleibt.

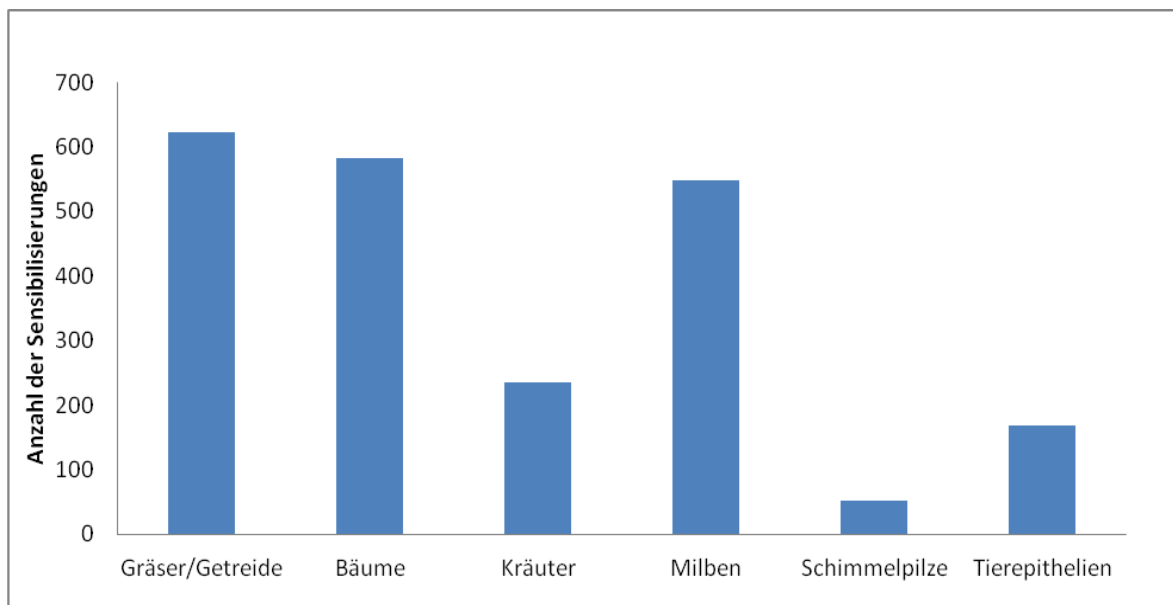


Abbildung 9: Darstellung der Verteilung der ermittelten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) auf die einzelnen Allergengruppen

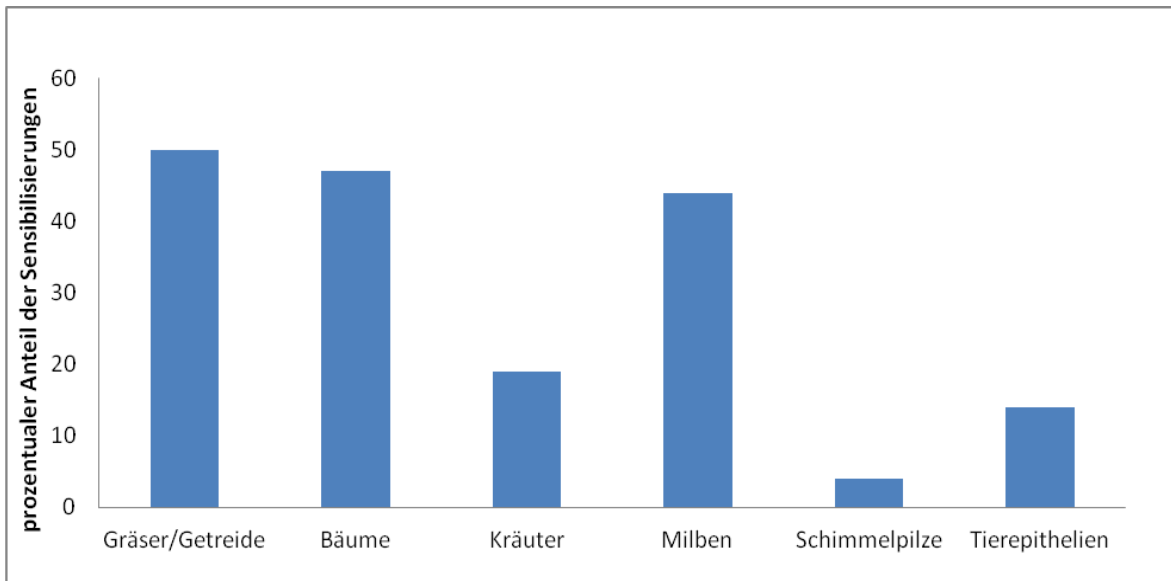


Abbildung 10: prozentuale Darstellung der Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) der einzelnen Allergengruppen gemessen an der Gesamtstichprobe der positiven CAP-Klassen-Werte; n=1235 Patienten

3.3.1 Ergebnisse der Bestimmung des allergenspezifischen IgE

Allgemeines

Sowohl in der Einzeldarstellung der Allergene als auch im Vergleich der Allergengruppen miteinander wird die tragende Bedeutung der Pollenallergene ersichtlich. In dieser Arbeit stellen sich bei 919 der 3021 Testläufe Pollensensibilisierungen heraus. Das entspricht knapp einem Drittel aller 2928 im Testzeitraum untersuchten Patienten. Innerhalb der Gruppe der serologisch positiv getesteten Patienten ergibt sich ein Anteil von nahezu 75%.

Sensibilisierungen auf Milbenallergene liegen bei 44% der Patienten mit positiven CAP-Klassen-Werten vor.

Das Hauptaugenmerk liegt auf der serologischen Testung des spezifischen Immunglobulin E. Die Sensibilisierungen auf die rekombinanten Allergene werden separat beschrieben. In die Auswertung fließen positive Testergebnisse im Sinne mindestens einer CAP-Klasse 2 ein (serologisch positive Patienten). Der Cut-off-Bereich beinhaltet mindestens eine CAP-Klasse 2 bei gleichzeitig mindestens zweifach positivem Prick-Testwert.

Kurzüberblick über die häufigsten Sensibilisierungen

Die Analyse der Testresultate ergibt, dass eine Sensibilisierung auf das Birkenpollenallergen im untersuchten Zeitfenster am häufigsten im Bundeswehrkrankenhaus Ulm nachgewiesen werden kann. 19% der vorstelligen Patienten von 2002 bis 2007 zeigen bei der serologischen Untersuchung Messwerte an allergenspezifischem IgE, die eindeutig eine Sensibilisierung erkennen lassen.

An zweiter und dicht dahinter an dritter Stelle folgen mit 17% Sensibilisierungen auf d1 und das Roggenallergen. Diese Rangfolge stellt die große Bedeutung von Pollensensibilisierungen erneut unter Beweis.

Überblicksweise seien hier die ersten groben Ergebnisse der Allergengruppen, die diese drei hauptsächlichen Sensibilisierungsquellen beinhalten, dargestellt.

Über 50% der als sensibilisiert detektierten Patienten zeigen Gräsersensibilisierungen. Legt man die Anzahl der 2928 Untersuchten zugrunde, so ergeben sich 21%.

Die Zahl der nachweislich auf Baumpollenallergene Sensibilisierten beträgt 583 und erreicht verglichen mit den Patienten, bei denen sich Sensibilisierungen feststellen lassen, einen prozentualen Anteil von 47. Innerhalb der Gesamtzahl der untersuchten Personen im festgelegten Zeitfenster ergibt sich ein Wert von 20%.

Bei 548 Patienten lassen sich Sensibilisierungen auf Milbenallergene nachweisen. Innerhalb der 1235 als sensibilisiert detektierten Patienten umfasst diese Gruppe einen Anteil von 44%. Bezogen auf alle im Untersuchungszeitraum getesteten Personen lassen sich 19% berechnen.

Monovalenzen

Bei 1235 serologischen Testungen kann mindestens eine Sensibilisierung detektiert werden. Es ergeben sich 190 monovalente Sensibilisierungen, was 15% dieser positiv getesteten Patienten entspricht. Als monovalent sensibilisiert zählt, wer positive Messwerte auf nur ein Allergen aufweist. Unter den Monovalenzen aller hier untersuchten Allergengruppen sind Männer zu 84% vertreten.

1041 Testungen zeigen zwei und mehr Sensibilisierungen. Der Differenzbetrag entfällt auf die Markerallergene, die gesondert beschrieben und ausgewertet werden.

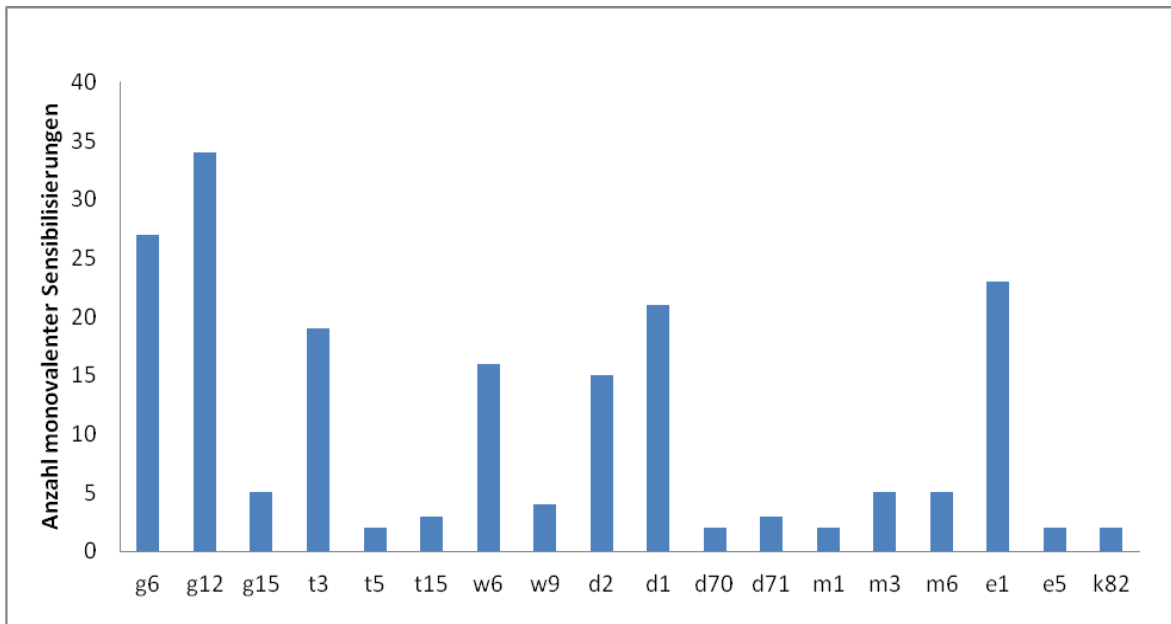


Abbildung 11: Gesamtverteilung der monovalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)); n=190 Patienten

Erkennbar ist, dass sich nicht alle in dieser Arbeit untersuchten Einzelallergene wiederfinden.

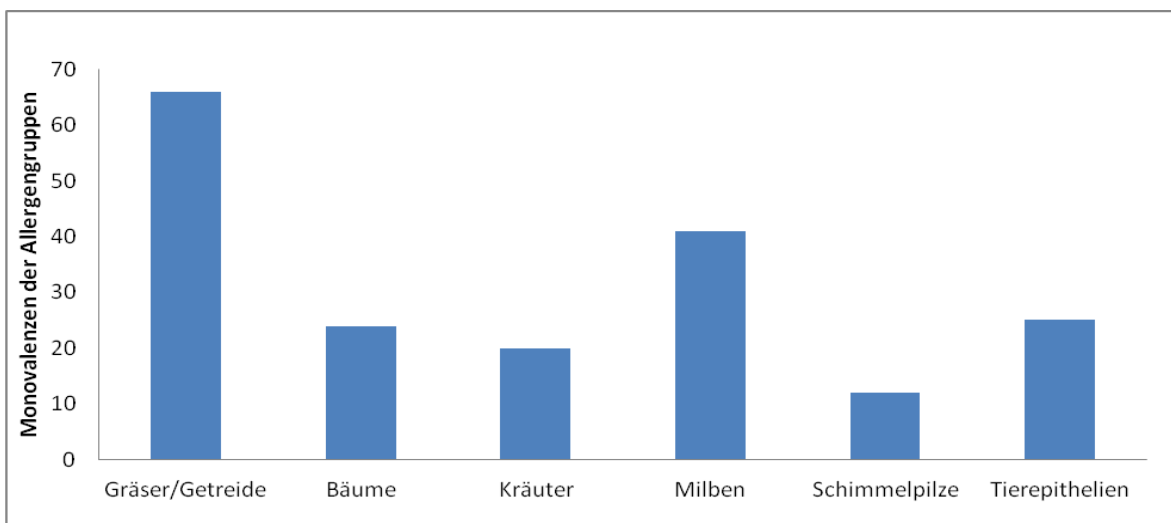


Abbildung 12: Verteilung der monovalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) innerhalb der Allergengruppen; n=188 Patienten

Fast 58% der in dieser Arbeit herausgestellten 190 monovalenten Sensibilisierungen entfallen auf Einzelallergene aus der Gruppe der Pollenallergene, was 110 Patienten entspricht. Die herausgestellte Dominanz der Pollenallergene wird insbesondere durch die führende Position von Roggen (g12) und Lieschgras (g6) bestimmt.

In Abbildung 11 wird aber auch die vergleichsweise hohe Zahl monovalenter Sensibilisierungen auf Katzenepithelien (e1) ersichtlich. Dieser im Einzelallergenvergleich dritthöchste Wert schlägt sich auch im Vergleich der Allergengruppen miteinander nieder. Obwohl sie sich hinsichtlich der

Monovalenzen nur auf zwei Einzelallergene verteilt, befindet sich die Gruppe der Tierepithelien hinter der der Gräser-/Getreidepollen und der Milbenallergene an dritter Stelle.

Betrachtet man nur die 110 monovalenten Sensibilisierungen auf Pollenallergene, so entfallen 60% auf Gräser und Getreide. Mit 34 Patienten ist die monovalente Sensibilisierung auf Roggenallergene am häufigsten. Halb so häufig zeigt sich die Monovalenz gegen Beifuß. 27 Patienten reagieren monovalent sensibel auf Lieschgras; 19 auf Birkenallergene. Was die Monovalenzen betrifft, zeigt sich die Baumallergengruppe von geringerer Bedeutung.

Beim Vergleich der Verteilung der Sensibilisierungen (Abb. 7) mit der Darstellung der Monovalenzen (Abb. 11) fällt auf, dass die Allergene mit den häufigsten Sensibilisierungen in beiden Grafiken ein ähnliches Muster aufweisen. Die Spitzenposition innerhalb der Allergengruppen bleibt unverändert.

Polyvalenzen

Für 595 Patienten lassen sich polyvalente Sensibilisierungen nachweisen. Als Polyvalenz ist hier die gleichzeitige Sensibilisierung auf Allergene mindestens zweier unterschiedlicher Allergengruppen definiert.

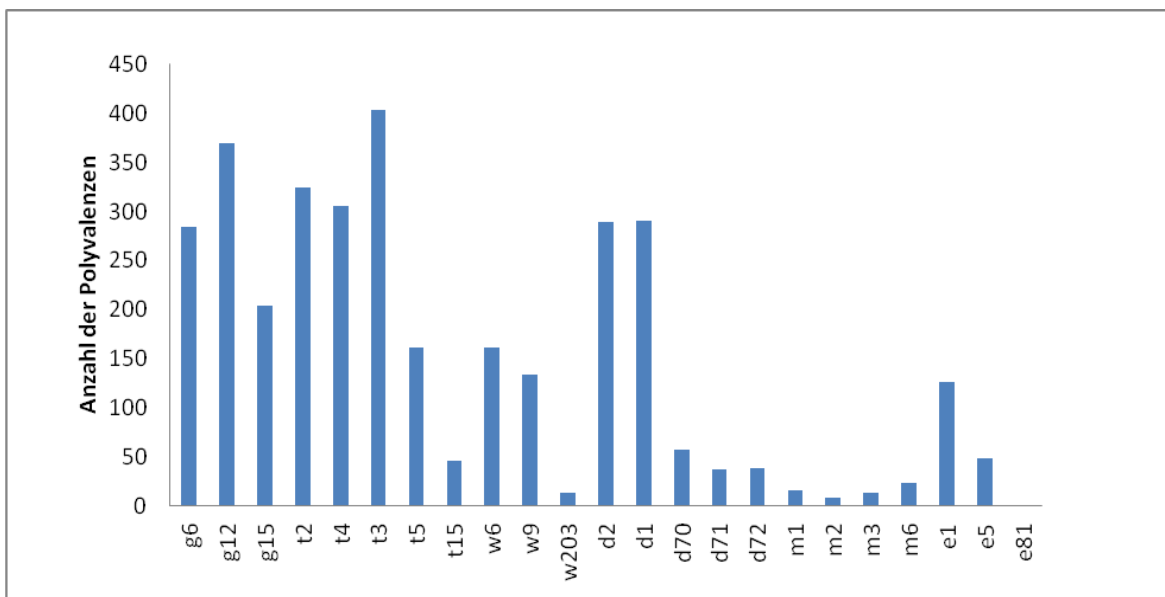


Abbildung 13: Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) ausgehend von der Gesamtzahl der Polyvalenzen; n=595 Patienten

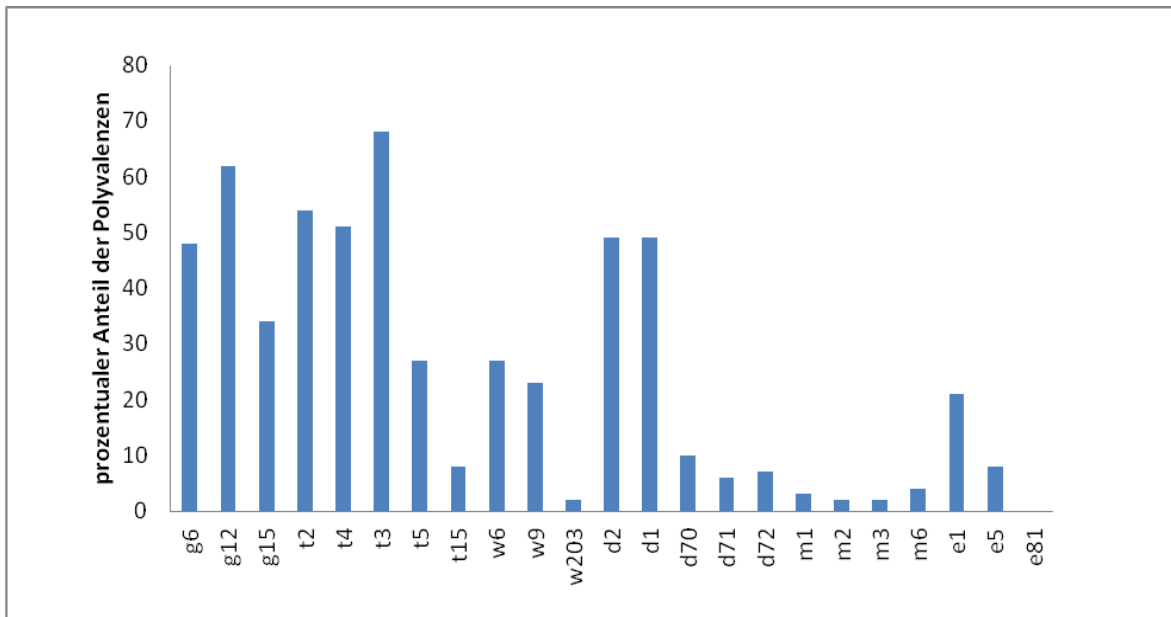


Abbildung 14: prozentuale Darstellung der Verteilung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) auf die Einzelallergene gemessen an der Gesamtzahl der polyvalenten Sensibilisierungen; n=595 Patienten

Die oben dargestellten Diagramme dienen zur Übersicht über die Verteilung auf die einzelnen Allergene. Die Allergene, die die meisten Polyvalenzen innerhalb ihrer Allergengruppe auf sich vereinen, finden sich auch schon bei der Darstellung der Sensibilisierungen und der Monovalenzen hinsichtlich der Einzelverteilung auf den führenden Positionen. Somit zeigt sich diesbezüglich ein ähnliches Muster. Dominierend erscheinen abermals die Pollenallergene. Häufig sind auch hier die Hausstaubmilbenallergene vertreten, die nahezu gleich viele polyvalente Sensibilisierungen aufweisen. Das Verteilungsmuster in den einzelnen Allergengruppen präsentiert sich wie folgt:

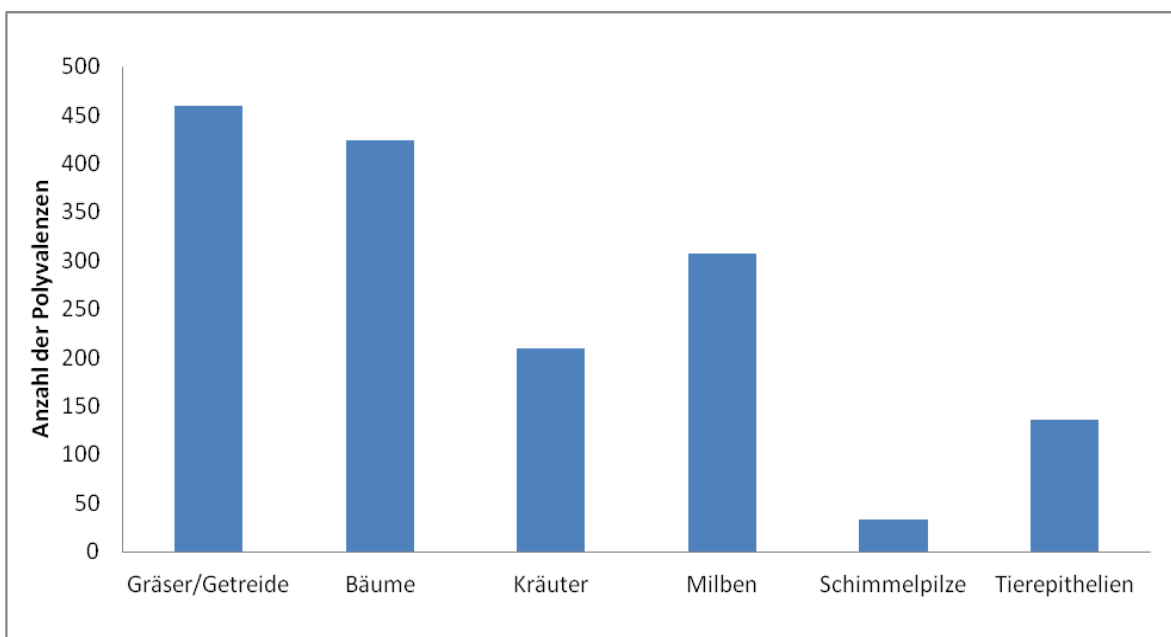


Abbildung 15: Verteilung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) innerhalb der verschiedenen Allergengruppen; n=595 Patienten

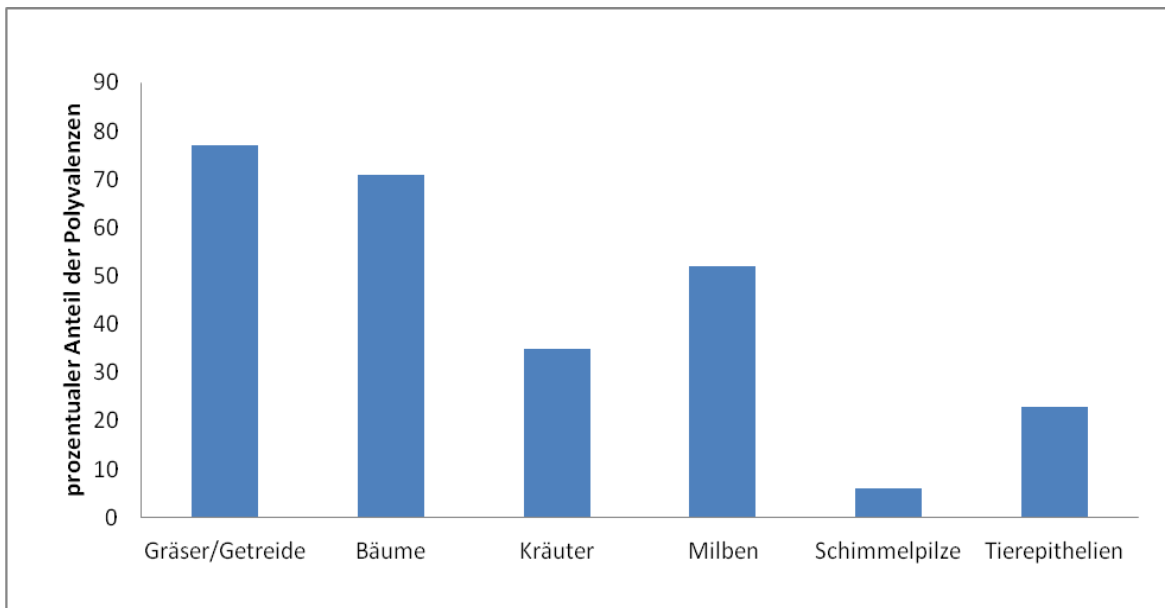


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) innerhalb der verschiedenen Allergengruppen; n=595 Patienten

Von den insgesamt 595 als polyvalent herausgestellten Patienten zeigen 573 Personen eine Sensibilisierungen auf Pollen. In über 96% der Polyvalenzen liegt demnach eine Pollenbeteiligung vor.

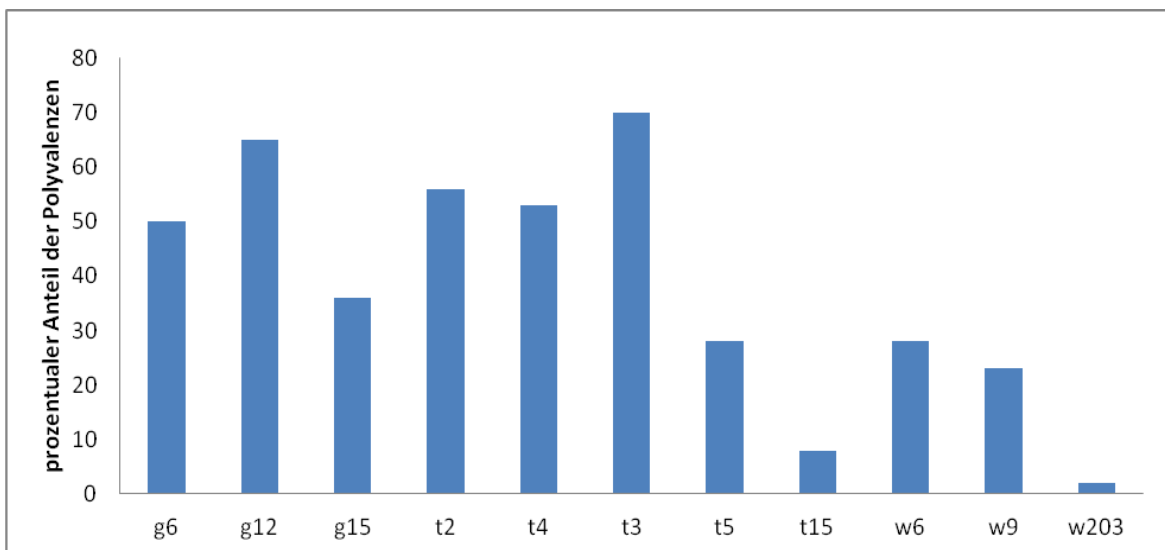


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der pollenassoziierten polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) auf die einzelnen Pollenallergene, gemessen an der Gesamtzahl polyvalenter Pollensensibilisierungen; n= 573 Patienten

Mit über 70% Beteiligung dominiert das Birkenpollenallergen. An zweiter Position befindet sich das Roggenallergen mit 65%, gefolgt von den frühblühenden Bäumen und dem Lieschgras.

Oligovalenzen

Oligovalente Sensibilisierungen liegen vor, wenn ein Patient auf mehrere Allergene einer Allergengruppe positiv reagiert.

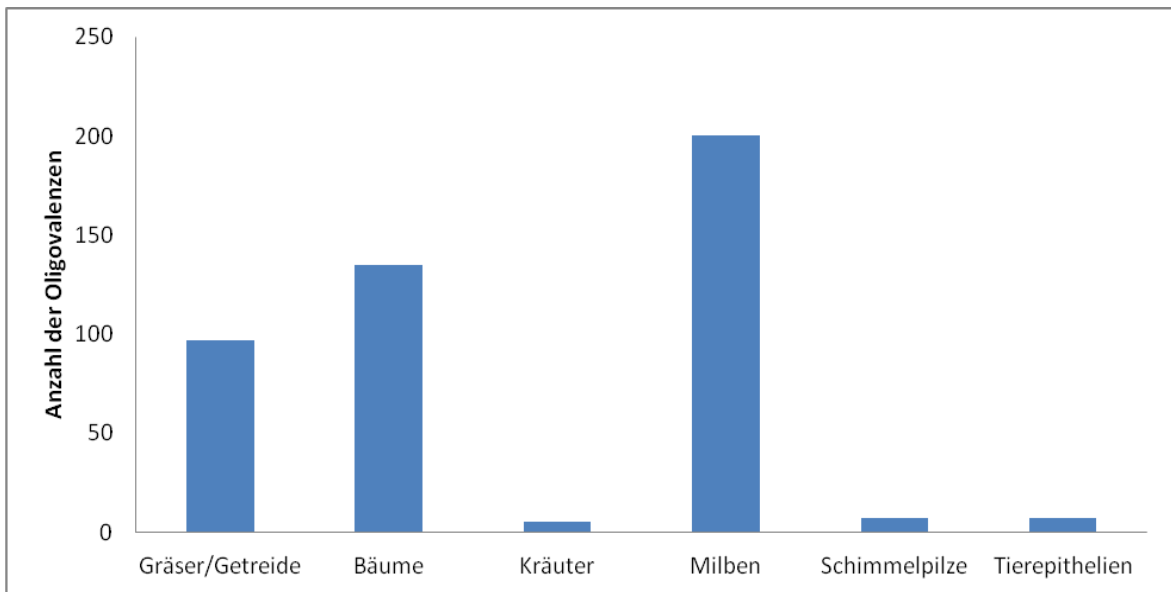


Abbildung 18: Darstellung der Häufigkeit der oligovalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) der einzelnen Allergengruppen im Vergleich miteinander; n=450 Patienten

In dieser Arbeit lassen sich 450 oligovalente Sensibilisierungen herausstellen. Innerhalb der Milbenallergengruppe liegen 200 oligovalente Sensibilisierungen vor, gefolgt von der Gruppe der Baumpollen mit 135, sowie der Gräser-/Getreideallergengruppe mit 97 oligovalent sensibilisierten Patienten.

Bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl der Sensibilisierungen der einzelnen Gruppen ergibt sich für die Oligovalenzen folgende prozentuale Verteilung:

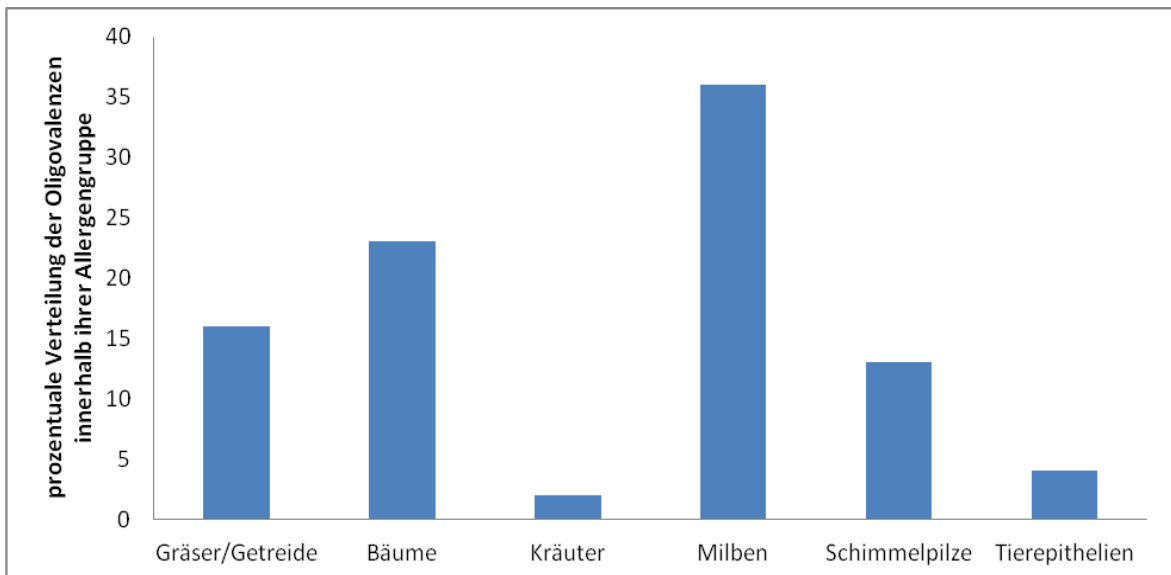


Abbildung 19: Darstellung der oligovalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent von der jeweiligen Anzahl der Sensibilisierungen einer Allergengruppe ausgehend

Die Pollenallergengruppe

Folgende häufig allergieauslösende Pollen werden dabei getestet: Gräser, Lieschgras (g6), Roggen (g12), Weizen (g15), Erle (t2), Hasel (t4), Birke (t3), Buche (t5), Esche (t15), Beifuß (w6), Wegerich (w9) und Raps (w203). Die ebenfalls bestimmten Markerallergene Phl p 1 und 5 (g213), Phl p 7 und 12 (g214), Bet v 1 (t215) und Bet v 2 und 4 (t221) werden gesondert beschrieben und ausgewertet. Sie fließen nicht in die allgemeine Auswertung der Pollenallergengruppe ein. Diese besteht aus der Gruppe der Gräser- und Getreideallergene (g6, g12, g15), der Baumallergene (t2, t4, t3, t5, t15) und der Kräuterallergene (w6, w9, w203).

Lieschgras (g6)

367 Patienten zeigen positive Testwerte bei der serologischen IgE-Bestimmung. Der Mittelwert der CAP-Klassen für die 205 Patienten der Cut-off-Gruppe beträgt 3,04. Die Standardabweichung der CAP-Werte liegt bei 0,91.

Von den 190 Patienten, bei denen eine einfache Sensibilisierung vorliegt, reagieren 26 männliche und eine weibliche Person auf Wiesenlieschgras. Das entspricht 7% der Lieschgrassensibilisierungen. Innerhalb der Monosensibilisierungsverteilung liegt g6 mit 14% hinter g12 auf der zweiten Position. Innerhalb der Pollenallergenmonosensibilisierungen nimmt g6 mit 25% ebenfalls hinter Roggen den zweiten Rang ein.

15% der Patienten mit nachgewiesener Sensibilisierung auf Wiesenlieschgras sind oligovalent sensibilisiert. 12% aller Oligovalenzen entfallen auf g6.

77% dieser 367 Patienten zeigen polyvalente Sensibilisierungen.

Unter den 367 seropositiven Patienten liegt das Durchschnittsalter bei 31 Jahren. Der Anteil der männlichen Studienteilnehmer beträgt 86%.

Kreuzreaktionen

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit positiver Reaktion auf das Lieschgrasallergen treten neben den Sensibilisierungen gegen das Roggenallergen zu einem wesentlichen Anteil auch Reaktionen auf das Birkenpollenallergen auf.

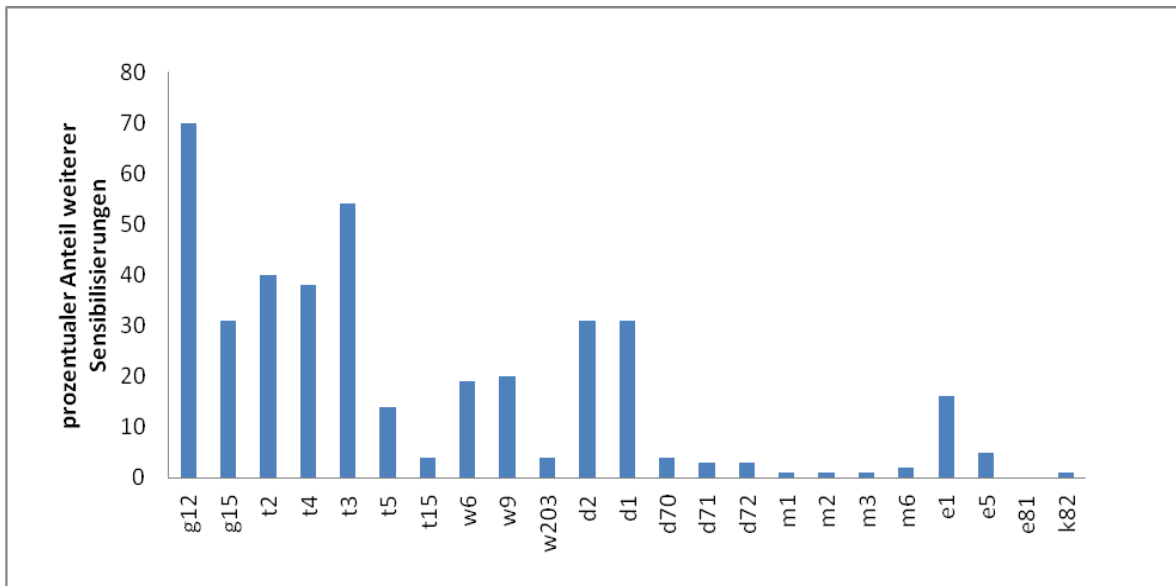


Abbildung 20: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 367 auf Lieschgras sensibilisierten Patienten; n=367 Patienten

In der eigenen Allergengruppe dominiert das Roggenallergen mit mehr als der doppelten Anzahl an Sensibilisierungen verglichen mit g15. Des Weiteren zeigt mehr als jeder zweite auf Lieschgras positiv getestete Patient eine Sensibilisierung auf das Birkenpollenallergen.

Dies verdeutlicht auch die nächste Grafik, in der die Baumpollen-Allergengruppe neben der dem Liesgras zuzuordnenden Allergengruppe eine führende Position einnimmt.

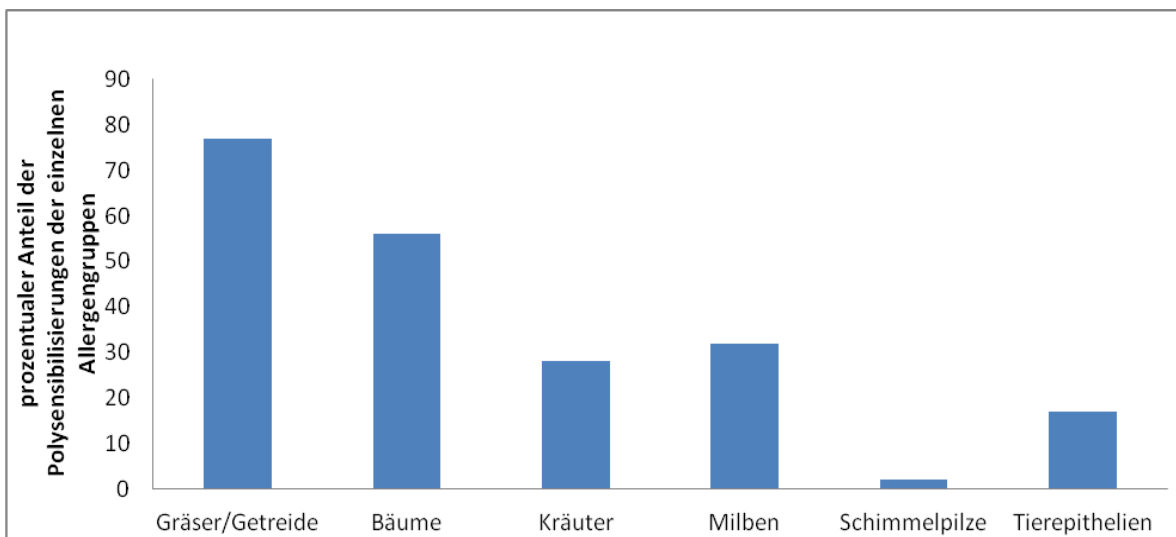


Abbildung 21: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Lieschgras sensibilisierten Patienten; n=367 Patienten

Sensibilisierungen gegen die Markerallergene g213, g214, t215 und t221 treten bei 77% dieses Patientenkollektivs auf. Dabei liegt der Anteil der auf g213 Reagierenden bei 74% der auf g6 sensibilisierten Patienten. Innerhalb der Gruppe

der 281 auf Markerallergene reagierenden Patienten –ausgehend vom Kollektiv der auf Lieschgras sensibilisierten Probanden- erhöht sich der Anteil auf 97%. Die Gräserminorallergene induzieren bei 20% der auf Markerallergene sensibilisierten Patienten IgE-AK in als positiv einzustufenden Konzentrationen. Was die Baummarkerallergene betrifft, so zeigen 53% der 281 auf die Markerallergene reagierenden Patienten positive Reaktionen auf t215 und eine Gruppe von 19% Sensibilisierungen gegen das Minorallergen t221.

Innerhalb der Gruppe der Gräsermarkerallergene überwiegen die Einzelsensibilisierungen auf g213 mit einem Patientenanteil von 80%. Einzelsensibilisierung bedeutet in diesem Fall, dass keine positive Reaktion auf g214 feststellbar ist. Mit 20% liegen die gleichzeitigen Sensibilisierungen auf beide Gräsermarkerallergene vor den zwei singulären Reaktionen auf das Minorallergen g214 vor. Hinsichtlich der Baummarkerallergene t215 und t221 lässt sich ein ähnliches Verteilungsmuster erkennen. Der Hauptanteil der Sensibilisierungen richtet sich gegen das Majorallergen mit 68%, gefolgt von der Sensibilisierung auf beide Markerallergene mit einem Anteil von 19%. In 22 Fällen liegt eine singuläre Sensibilisierung auf das Minorallergen t221 vor.

Roggen (g 12)

In der serologischen Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper ergeben sich 500 Positivtestungen. Innerhalb der Cut-off-Patientengruppe liegt der mittlere CAP-Wert bei 2,97. Die Standardabweichung beträgt 0,88.

34 der insgesamt 190 herausgestellten Monosensibilisierungen, was einem Prozentanteil von 18 entspricht, richten sich gegen das Roggenallergen. Es ist mit Abstand das Allergen, das die meisten Monovalenzen auf sich vereint. Vergleicht man nur die Einzelsensibilisierungen innerhalb der Gruppe der Pollenallergene, so richtet sich fast jede Dritte gegen g12. Unter allen Monovalenzen auf Roggenallergene liegt der Männeranteil bei 88%.

19% der Patienten mit nachweislicher Sensibilisierung auf Roggen zeigen weitere oligovalente Sensibilisierungen innerhalb dieser Allergengruppe. Von den 450 oligovalenten Sensibilisierungen entfallen 21% auf g12. Polyvalente Sensibilisierungen können bei 74% der 500 Patienten verifiziert werden.

Der Anteil der männlichen Patienten unter den 500 im Sinne des Cut-off seropositiv Getesteten beträgt 84%. Die Patientengruppe der 500 seropositiven Probanden hat ein Durchschnittsalter von 32 Jahren.

Kreuzreaktionen

In der nachstehenden Grafik wird verglichen mit der Abb. 20 eine deutlich homogenere Verteilung der Sensibilisierungen innerhalb der Gräser ersichtlich. Auch die Sensibilisierungen auf Baumpollenallergene sind in der Häufigkeit ihres Auftretens einander angenähert. Reaktionen auf das Birkenpollenallergen treten bei knapp der Hälfte dieser Patienten auf.

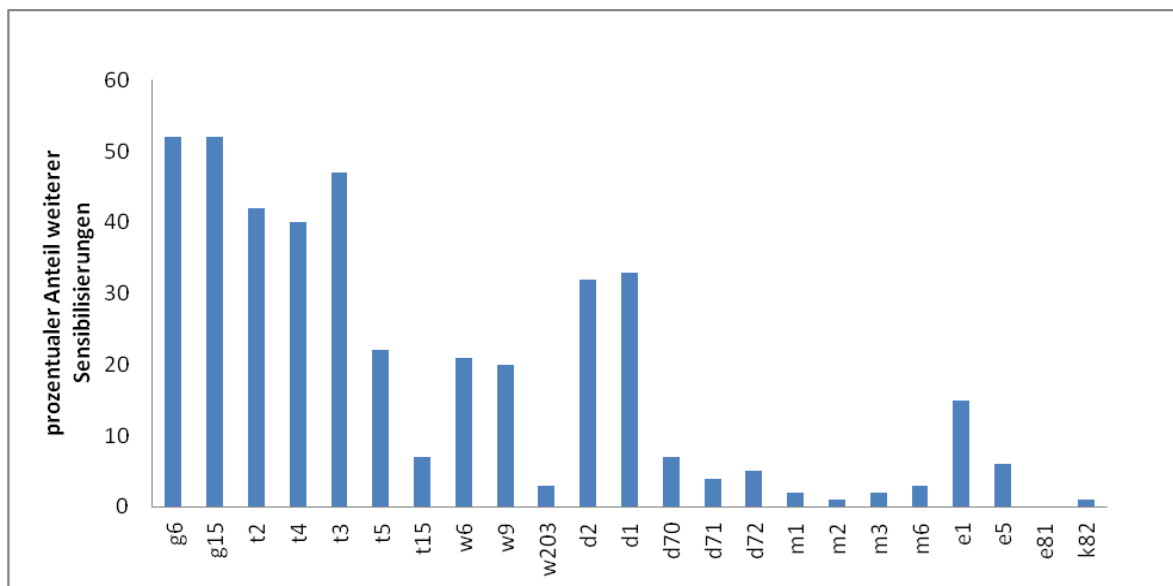


Abbildung 22: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 500 auf Roggen sensibilisierten Patienten; n=500 Patienten

In dieser Grafik wird deutlich, dass sich Sensibilisierungen auf Allergene der eigenen Allergengruppe gerade von je etwas mehr als der Hälfte aller auf Roggen reagierenden Patienten nachweisen lassen. Auf dritter Position findet sich das Birkenpollenallergen, dahinter die frühblühenden Bäume. Von größerer Bedeutung sind ebenfalls die Hausstaubmilben. Das Verteilungsmuster ist bis auf die Gruppe der Gräser-/Getreideallergene dem des Lieschgraspendants sehr ähnlich.

Die vergleichende Darstellung hinsichtlich der einzelnen Allergengruppen kann aufgrund der ausgeprägten Ähnlichkeit zu dem entsprechenden Pendant vom zuvor beschriebenen Lieschgras vernachlässigt werden.

Markerallergensensibilisierungen auf g213, g214, t215 und t221 lassen sich in diesem Patientenkollektiv zu einem Anteil von 46% herausstellen. Innerhalb dieser Subgruppe treten zu 99% Reaktionen auf g213 auf. 19% umfasst der Anteil der auch auf g214 Sensibilisierten. Positive Testreaktionen auf t215 lassen sich von

51% dieses Kollektivs nachweisen. Das Minorallergen t221 ist innerhalb der 229 auch auf Markerallergene Sensibilisierten zu 18% hinsichtlich des positiv gewerteten Reaktionsvolumens vertreten.

Innerhalb der Gräsermarkerallergene liegt die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen in der Häufigkeit mit einem Anteil von 81% weit vor der Patientengruppe, die gleichzeitig auf sowohl g213 als auch g214 reagieren. Singuläre Sensibilisierungen auf das Minorallergen liegen hier nicht vor.

Was die Baummarkerallergene betrifft, so dominiert die singuläre Sensibilisierung auf t215 mit 69%. Die gleichzeitige Sensibilisierung auf t215 und t221 liegt mit einem Anteil von 17% in der Häufigkeit kurz vor der Einzelsensibilisierung auf das Minorallergen.

Weizen (g15)

Eine CAP-Klasse von mindestens 2 resultiert aus der serologischen Testung in 282 Fällen. In der Cut-off-Gruppe der 171 Patienten, deren Prick- und IgE-Werte mindestens 2 betragen, liegt der Mittelwert der CAP-Klassen bei 2,87. Die Standardabweichung beträgt hier 0,88.

5 der insgesamt 190 monovalent sensibilisierten Personen zeigen erhöhte, mindestens der CAP-Klasse 2 entsprechende Werte des für g15 allergenspezifischen IgE. Diese fünf ausschließlich männlichen Patienten bilden damit einen Anteil von 3% der einfach Sensibilisierten. Innerhalb der Pollenmonosensibilisierungen ergibt sich ein Anteil von 5%.

26% der auf Weizen Sensibilisierten reagieren oligovalent auf Gräserallergene. Damit nimmt g15 einen Anteil von 16% unter allen Oligovalenzen ein. 72% der 282 Patienten sind polyvalent sensibilisiert.

Von den seropositiv getesteten Patienten im Sinne einer CAP-Klasse 2 und höher bemisst der Anteil der Männer 82%.

Die auf g15 positiv getesteten Patienten haben ein Durchschnittsalter von 34 Jahren.

Kreuzreaktionen

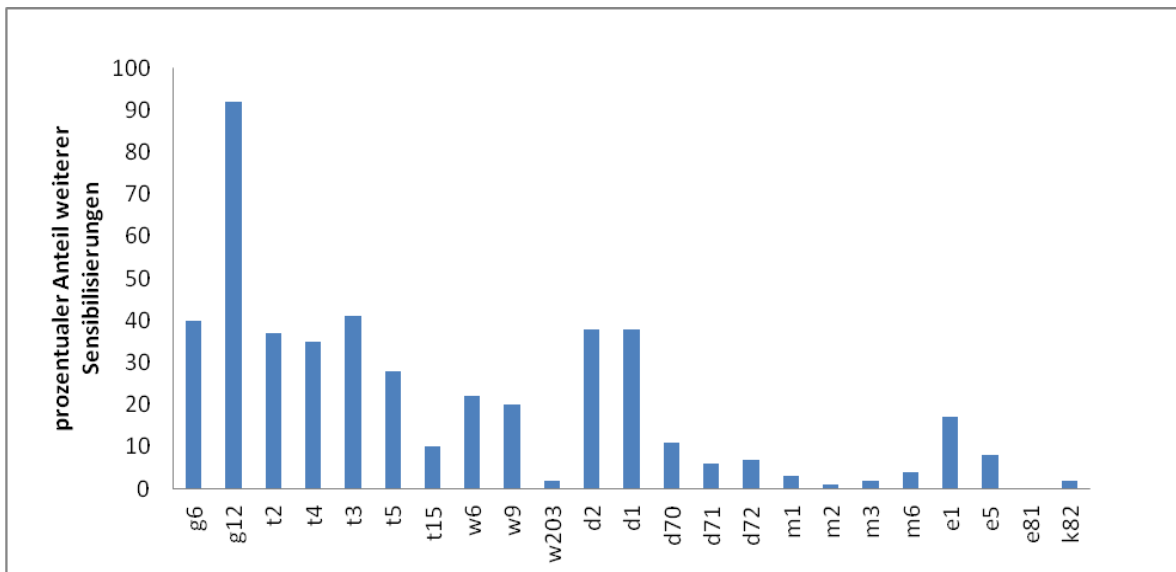


Abbildung 23: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 282 auf Weizen sensibilisierten Patienten; n=282 Patienten

Mit über 90% zeigt sich für auf g15 sensibilisierte Patienten überdurchschnittlich häufig eine Sensibilisierung auf das Roggenallergen. Weniger als halb so groß ist der prozentuale Anteil von Birke, Lieschgras und Hausstaubmilben.

Verteilt auf die Allergengruppen ergibt sich folgendes Verteilungsmuster der Sensibilisierungen:

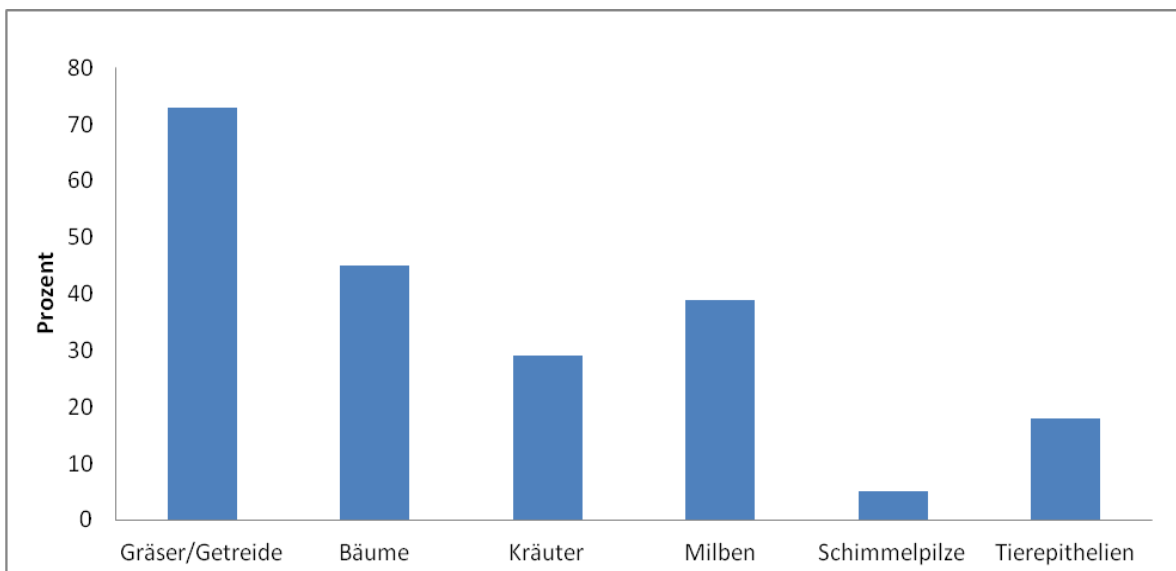


Abbildung 24: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Weizen sensibilisierten Patienten; n=282 Patienten

Markerallergensensibilisierungen innerhalb der auf Weizen sensibilisierten Patienten stellen sich mit einem Anteil von 35% folgendermaßen dar. Auf g213 reagieren 99%, auf g214 19% dieser Patienten. Hinsichtlich der Baummarkerallergene zeigen 42% positive Messergebnisse auf das Majorallergen t215, und ein Anteil von 18% erreicht CAP-Klassen-Werte von 2 oder mehr.

In der Gruppe der genannten Gräsermarkerallergene dominiert die Einzelsensibilisierung auf g213 mit 81%. In 19% der Fälle liegen gleichzeitig Reaktionen für g213 und g214 vor. Was die Baummarkerallergene betrifft, so überwiegen serologisch positive Resultate für nur das Majorallergen in einem Volumen von 63%. Es folgt die Gruppe der Sensibilisierten auf beide Baummarkerallergene mit einem Anteil von 22%. Bei 7 Patienten lässt sich eine Einzelsensibilisierung auf das Minorallergen nachweisen.

2 Patienten zeigen eine monovalente Sensibilisierung auf das Majorallergen g213. Von den insgesamt 307 auf g213 Sensibilisierten sind 21% oligovalent sensibilisiert. Bei 79% der Patienten können polyvalente Sensibilisierungen serologisch nachgewiesen werden.

97% der 63 auf g214 sensibilisierten Personen zeigen polyvalente Sensibilisierungsmuster. Die übrigen 2 Patienten sind oligovalent sensibilisiert.

Die Gräser-/Getreideallergengruppe im Vergleich zu anderen Allergengruppen

Tabelle 1

FETT: die untersuchte Gruppe; diagonal in rot die Anzahl der positiv-Testungen des entsprechenden Gruppen-bildenden Allergens

Anzahl	Gräser	Kräuter	Bäume	Milben	Pilze	Tierepithelien
Gräser	623	174	323	205	19	100
Kräuter	169	235	156	88	6	42
Bäume	328	158	583	190	12	83
Milben	202	91	187	548	25	79
Pilze	19	6	12	25	52	4
Tierepithelien	97	42	80	79	4	168

Tabelle 2

Gleiches mit Prozentangaben, gerundet auf ganze Zahlen;
Ausnahme: Anzahl in Rot

Anzahl	Gräser	Kräuter	Bäume	Milben	Pilze	Tierepithelien
Gräser	623	74	55	37	37	60
Kräuter	27	235	27	16	12	25
Bäume	53	67	583	35	23	49
Milben	32	39	32	548	48	47
Pilze	3	3	2	5	52	2
Tierepithelien	16	18	14	14	8	168

Im Folgenden werden die Allergengruppen Gräser/Getreide, Bäume, Milben, Pilze und Tierepithelien einander gegenübergestellt.

623 Patienten im Alter von 4 bis 88 Jahren zeigen Sensibilisierungen auf Gräser- und/oder Getreidepollenallergene. Der Altersmittelwert beträgt 32, der Median liegt bei 28 Jahren. Die Gruppe der Gräser- und Getreidepollenallergene umfasst die größte Anzahl an Sensibilisierungen. 53% der als sensibilisiert detektierten Personen sind ebenfalls auf mindestens ein Baumpollenallergen sensibilisiert. 32% reagieren auf Milbenallergene, 27% auf Kräuterallergene.

Ausgehend von den 623 Patienten zeigen 39% Reaktionen auf mehr als zwei Allergengruppen. Das entspricht 244 Personen. Ihr Altersmittelwert beträgt 31, der Median liegt bei 27 Jahren. 52% dieser Patienten lassen positive Werte auf Gräser-/Getreide-, Kräuter- und Baumpollenallergene erkennen. Ohne Beteiligung von anderen Sensibilisierungen halbiert sich die Anzahl der auf G-K-B (Gräser/Getreide, Kräuter, Bäume) sensibilisierten Patienten auf 26%. 48% der

auf mindestens drei Allergengruppen sensibilisierten Probanden gehören der Gruppe Gräser-/Getreide-, Baumpollen- und Milbenallergene an. Betrachtet man nur die Patientengruppe mit dieser Dreierkonstellation verbleibt ein Anteil von 19%. Die Kombination von Gräser-/Getreide-, Kräuterpollen- und Milbenallergensensibilisierungen umfasst einen Anteil von 28% zusammen mit anderen Sensibilisierungen. Nur auf diese drei Allergengruppen sensibilisierte Personen ergeben einen Anteil von 6%.

Markerallergene/rekombinante Allergene

Monovalente Sensibilisierungen auf g213 und t215 treten bei je zwei Patienten auf.

Erle (t2)

Bei den Untersuchungen der Seren können in 452 Fällen positive Testergebnisse nachgewiesen werden. Der durchschnittliche CAP-Klassen-Wert für den Cut-off von 248 Patienten beträgt 3,06. Die Standardabweichung bemisst 0,99.

In dieser Studie lassen sich keine monovalenten Sensibilisierungen auf das Erlenallergen t2 nachweisen.

128 der zu 76% männlichen Patienten sind oligovalent sensibilisiert. Das entspricht 28% der Sensibilisierungen auf t2 und 29% innerhalb der Oligovalenzbeteiligung. 72% zeigen polyvalente Sensibilisierungen.

Der Anteil der positiv getesteten männlichen Patienten liegt bei 82%.

Das Durchschnittsalter aller auf t2 sensibilisierten Patienten beträgt 34 Jahre.

Kreuzreaktionen

99% der 452 auf Erle serologisch positiv reagierenden Patienten zeigen auch Sensibilisierungen auf das Birkenallergen t3 als mögliche Kreuzreaktion. 93% reagieren auch auf Hasel. Weniger als halb so häufig liegen Reaktionen auf das an dritter Stelle befindliche Roggenpollenallergen vor.

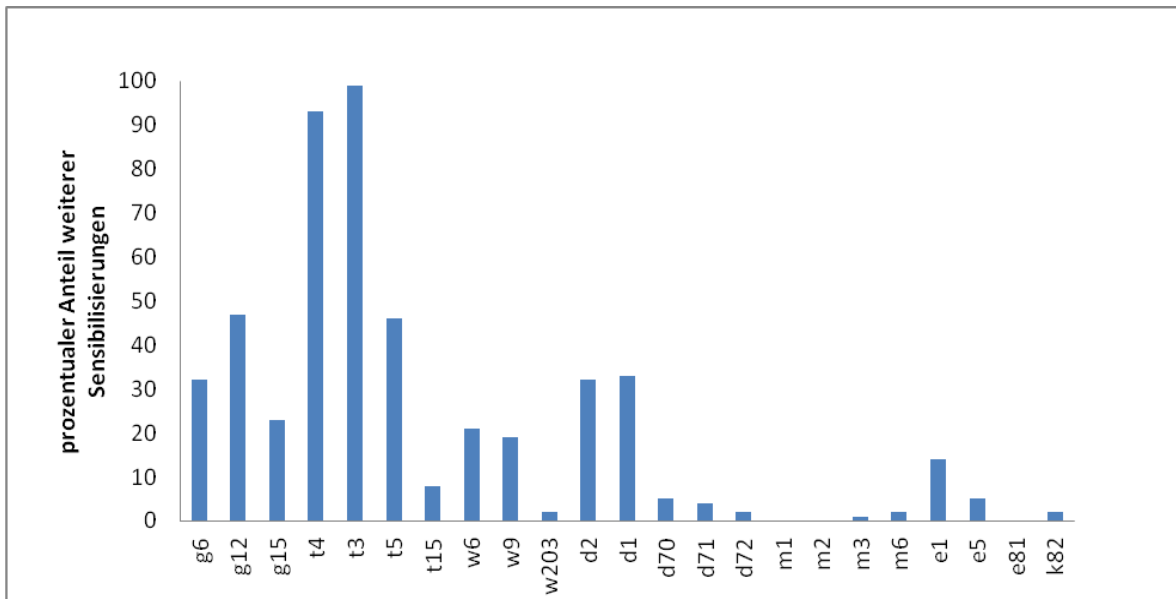


Abbildung 25: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 452 auf Erle sensibilisierten Patienten; n=452 Patienten

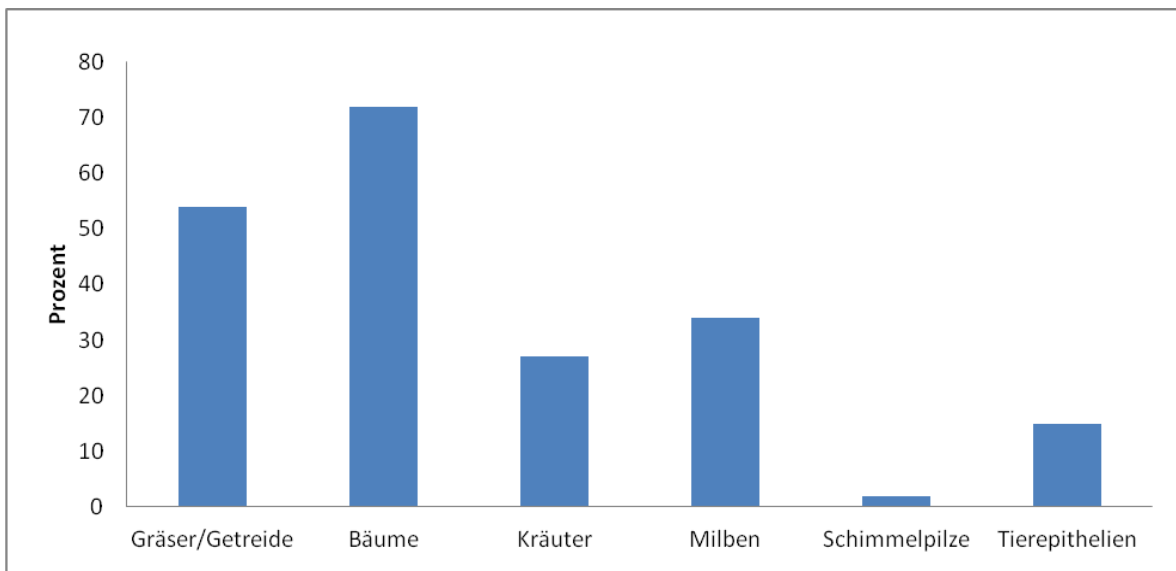


Abbildung 26: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Erle sensibilisierten Patienten; n=452 Patienten

Auch auf mindestens eines der Markerallergene g213, g214, t215 und t221 reagieren 46% dieser Gruppe. Innerhalb der auf diese Markerallergene Reagierenden befinden sich 66% mit positiven CAP-Werten auf g213, 18% auf g214, 93% auf t215 und 19% auf t221. Bei der Gruppe der Patienten, die auf diese Baummarkerallergene reagieren, dominiert die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen t215 mit einem Anteil von 81%. Es folgt die Sensibilisierung auf beide Markerallergene t215 und t221 bei 14% dieser Patientengruppe. In elf Fällen tritt hier eine einzelne Sensibilisierung auf t221 auf. Innerhalb der auf die Gräsermarkerallergene g213 und g214 Reagierenden nimmt die Gruppe der nur auf das Majorallergen Sensibilisierten den Hauptanteil von 73% ein, gefolgt von

26% der Patienten, die auf beide Markerallergene positive Testergebnisse aufweisen. Bei einem dieser Patienten tritt eine singuläre Sensibilisierung auf das Minorallergen g214 auf.

Hasel (t4)

Die Untersuchung des Serums zeigt hier in 428 Fällen positive Ergebnisse. Der Mittelwert der CAP-Klasse innerhalb des Cut-off von 252 Patienten liegt bei 2,98. Die Standardabweichung misst 0,95.

Monovalente Sensibilisierungen können nicht herausgestellt werden.

122 Patienten mit serologisch nachweisbarer Sensibilisierung auf Hasel sind innerhalb der Gräser-/Getreideallergengruppe oligovalent sensibilisiert. Das entspricht 29% der auf t4 sensibilisierten Patienten. Der Anteil der Haselsensibilisierungen an den Oligovalenzen liegt bei 27%. 71% der 428 Patienten sind polyvalent sensibilisiert.

Das Durchschnittsalter der zu 82% männlichen Patienten, die auf t4 reagieren, beträgt 34 Jahre.

Kreuzreaktionen

Die Patienten, die sich seropositiv auf Hasel zeigen, weisen zu 99% mögliche Kreuzreaktionen auf Birke auf. Für Erle ergibt sich ein Anteil von 98%.

Zusätzliche Reaktionen auf die getesteten Einzelallergene sowie die Verteilung auf die Allergengruppen entsprechen weitestgehend denen, der zuvor beschriebenen Gruppe, der auf Erle sensibilisierten Patienten.

Auf mindestens eines der Markerallergene g213, g214, t215 und t221 zeigen 46% der auf Hasel Sensibilisierten positive Testreaktionen. 93% der Gruppe mit positiven Ergebnissen auf diese Markerallergene reagieren auf das Majorallergen t215 und 20% auf das Minorallergen t221. 66% zeigen eine Sensibilisierung auf das Majorallergen g213 und 19% auf das Minorallergen g214. Innerhalb der Baummarkerallergene dominiert die Gruppe der singulären Sensibilisierungen auf t215 mit 80%. 14% der Sensibilisierungen richten sich auf beide Baummarkerallergene, der Rest entfällt allein auf das Minorallergen t221. Die Gruppe der Gräsermarkerallergene weist zu 72% Einzelsensibilisierungen gegen das Majorallergen g213 auf. 27% der auf Gräsermarkerallergene reagierenden Patienten zeigen Sensibilisierungen auf sowohl das Major- als auch das

Minorallergen. In einem Fall tritt eine singuläre Sensibilisierung gegen g214 innerhalb der auf die Markerallergene der Gräser sensibilisierten Personen auf.

Birke (t3)

Serologisch positive Testwerte liegen bei 554 Patienten vor. Die Cut-off-Gruppe umfasst 289 Patienten, deren mittlerer CAP-Wert 3,11 beträgt. Die Standardabweichung misst 1,02.

Von den 190 monovalent Sensibilisierten reagieren 19 Probanden auf das Birkenpollenallergen. Das entspricht 17% der Pollenmonosensibilisierungen. 80% dieser Patienten sind männlich.

Mit 132 Patienten ergibt sich ein Anteil von 29% an der Gesamtzahl oligovalenter Sensibilisierungen. Für 73% der 554 Patienten lassen sich polyvalente Sensibilisierungen nachweisen.

83% der auf t3 reagierenden Patienten sind männlich.

Der Altersdurchschnitt beträgt 34 Jahre.

Kreuzreaktionen

Innerhalb der 554 serologisch auf Birke positiv getesteten Probanden beträgt der Anteil der auf Erle reagierenden Personen 81%. Für die Hasel kann ein Anteil von 76% ermittelt werden.

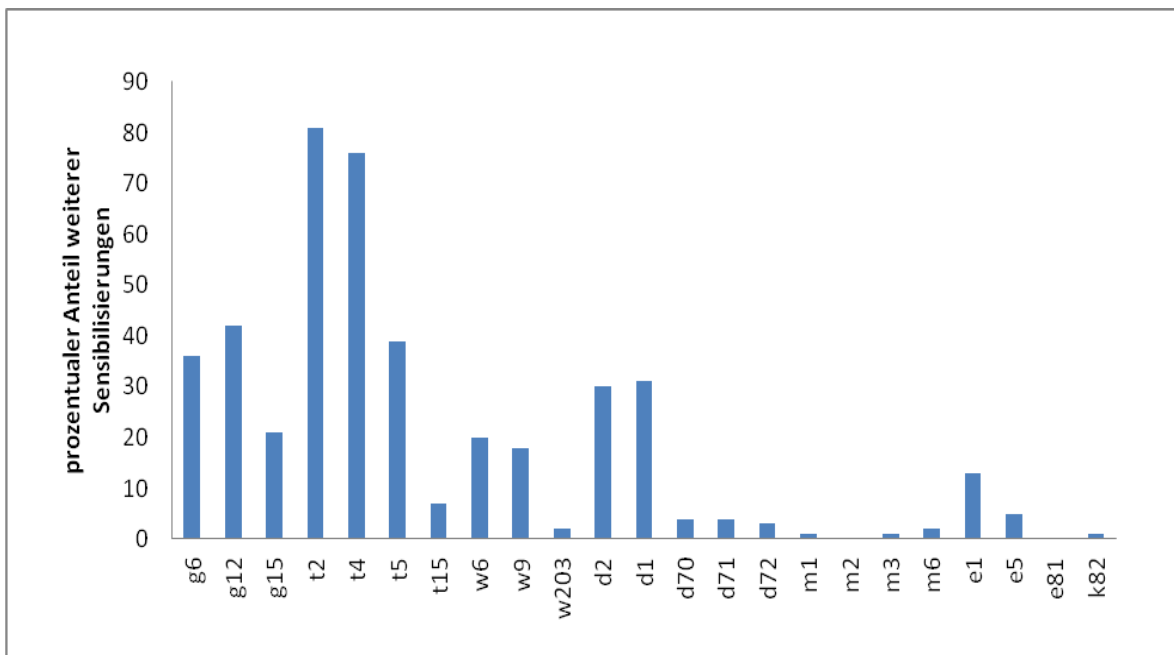


Abbildung 27: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 554 auf Birke sensibilisierten Patienten; n=554 Patienten

Bezüglich der Allergengruppen zeigt sich auch hier eine ausgeprägte Ähnlichkeit zum entsprechenden Verteilungsmuster der auf Erle sensibilisierten Patienten.

Bei 47% der 554 auf Birkenpollen sensibilisierten Probanden sind positive Markerallergenmessungen vorhanden. Dabei liegt der Anteil der Sensibilisierungen auf t215 bei 92%, derjenige auf t221 bei 21%. Bei 66% treten Reaktionen auf g213 auf. Der Anteil der auf g214 sensibilisierten Patienten bemisst 20%.

Innerhalb der Baummarkerallergene t215 und t221 können 256 Sensibilisierungen ermittelt werden. Mit 78% überwiegt dabei der Anteil der nur positiv auf das Majorallergen t215 Reagierenden. Bei 15% der auf Baummarkerallergen-AK positiv Getesteten liegen sowohl positive Reaktionen auf das Major- als auch das Minorallergen vor. 17-mal kann eine singuläre Reaktion auf das Minorallergen t221 nachgewiesen werden. Für 176 Personen können Sensibilisierungen auf die Gräsermarkerallergene g213 und g214 herausgestellt werden. Innerhalb dieser „Gräsergruppe“ dominiert das Majorallergen in der Variante der Einzelsensibilisierung mit 70%. In 28% der Fälle liegen positive Testresultate für sowohl das Major- als auch das Minorallergen vor. Bei drei Personen tritt singulär eine positive Reaktion auf das Minorallergen g214 auf.

Buche (t5)

Die Seren von 234 Personen weisen positive Testresultate auf. Für die 136 Patienten des Cut-off liegt der Mittelwert der serologischen Testung bei 2,78. Die Standardabweichung misst 0,77.

Es liegen zwei monovalente Sensibilisierungen vor. 30% der auf Buche Sensibilisierten reagieren oligovalent auch auf andere Baumpollenallergene. Der Anteil an den Oligovalenzen insgesamt beträgt 16%. Die verbleibenden 69% der 234 Patienten zeigen polyvalente Sensibilisierungsmuster.

Die Patienten sind durchschnittlich 37 Jahre alt und zu 78% männlich.

Kreuzreaktionen

Von den 234 auf das Buchenallergen sensibilisierten Patienten zeigen 93% Reaktionen auf Birke, 89% auf Erle und 87% auf Hasel.

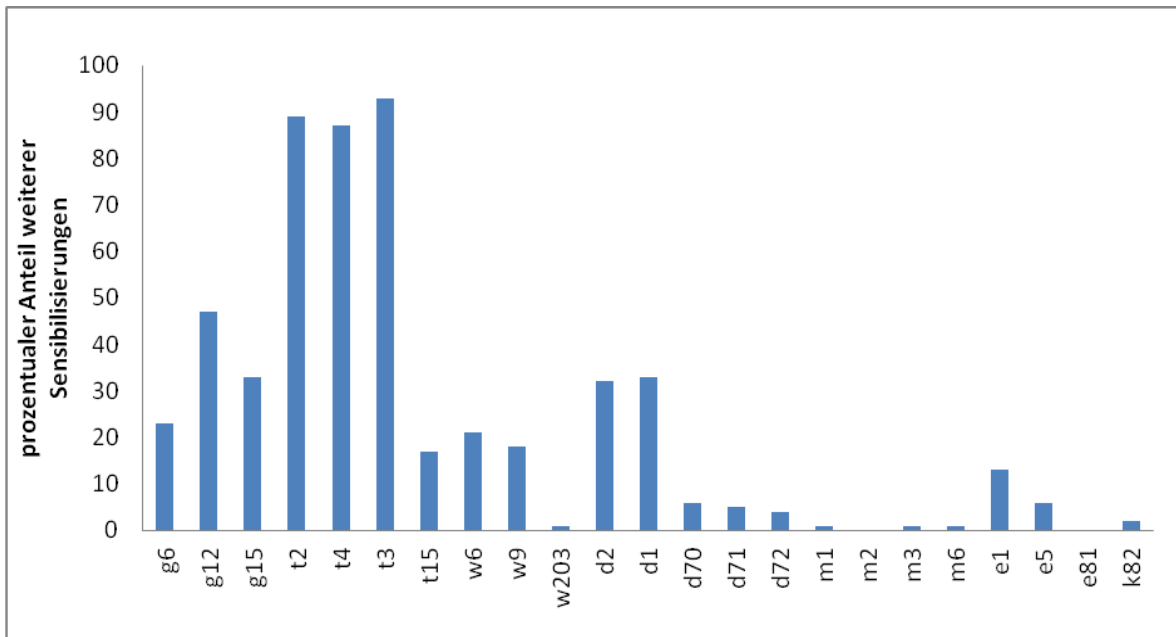


Abbildung 28: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 234 auf Buche sensibilisierten Patienten; n=234 Patienten

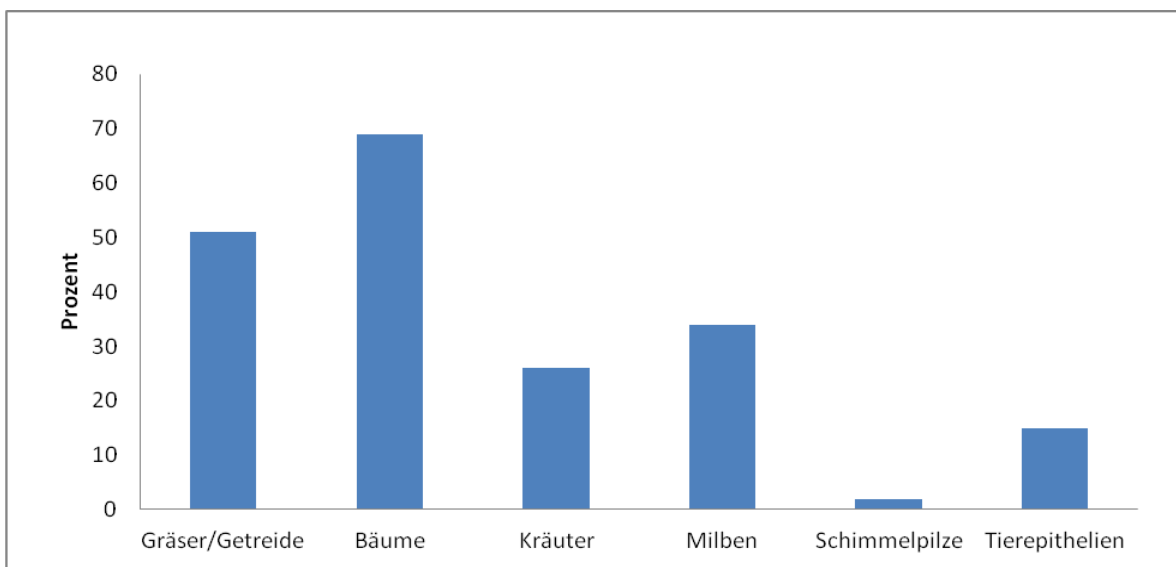


Abbildung 29: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Buche sensibilisierten Patienten; n=234 Patienten

37% der auf Buche reagierenden Probanden zeigen Sensibilisierungen auf ein oder mehrere Markerallergene. Der Anteil der Positivtestungen auf t215 liegt hier bei 88%, der auf t221 bemisst 19%. Auf g213 reagieren 61% und auf g214 17% der Patienten.

Für die Baummarkerallergene t215 und t221 lassen sich positive Werte bei 80 Patienten nachweisen. Innerhalb dieser Subgruppe bilden die nur auf das Majorallergen sensibilisierten Personen mit 80% den größten Anteil. Es folgen mit weitem Abstand die 15% Sensibilisierungen auf beide Baummarkerallergene. Für 4 Patienten liegt eine singuläre Sensibilisierung auf t221 vor.

Bei den Gräsermarkerallergenen dominiert ebenfalls die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen g213 mit einem Anteil von 72%. Weniger als halb so groß ist der Anteil der auf beide reagierenden Patienten. Reaktionen nur auf das Minorallergen lassen sich nicht nachweisen.

Esche (t15)

Die Seren von 52 Patienten weisen positive IgE-AK-Mengen auf.

Der Mittelwert der CAP-Klasse innerhalb der 29 Patienten des Cut-off beträgt 2,28. Die Standardabweichung liegt bei 0,58.

3 männliche Patienten reagieren monovalent auf das Eschenallergen t15.

Ebenfalls 3 Probanden zeigen oligovalente Sensibilisierungen. 88% der 52 Personen sind polyvalent sensibilisiert.

Die 52 Patienten sind zu 88% männlich und haben ein Durchschnittsalter von 33 Jahren.

Kreuzreaktionen

Reaktionen auf alle anderen hier getesteten Einzelallergene aus der Gruppe der Baumpollenallergene treten je zu einem hohen Anteil auf. An fünfter Position steht das Roggenallergen mit zwei Dritteln der 52 sensibilisierten Patienten.

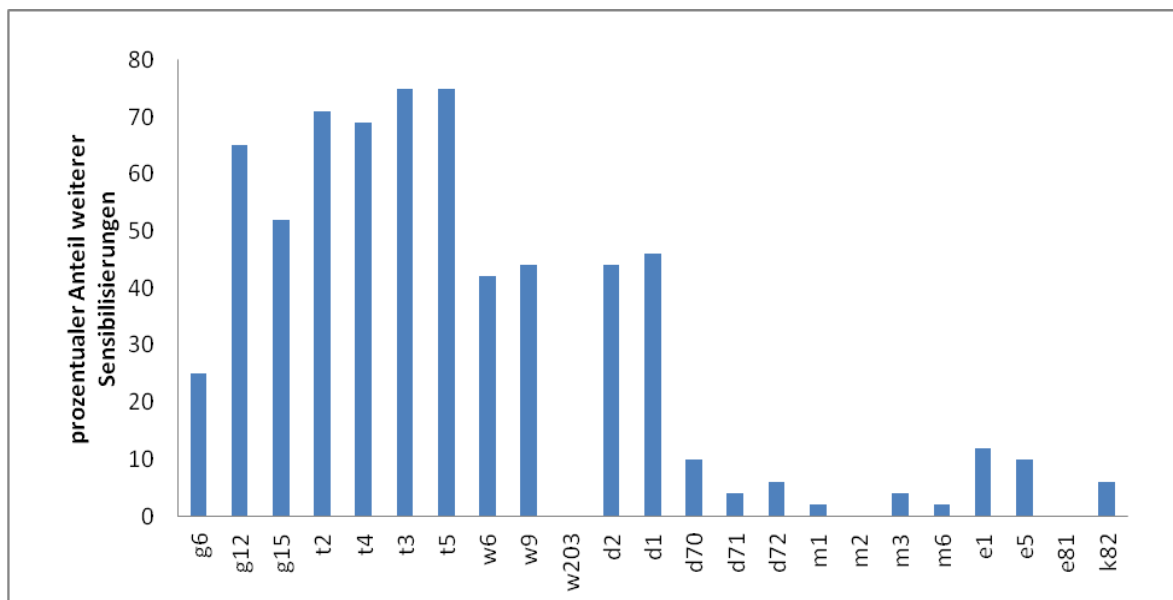


Abbildung 30: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 52 auf Esche sensibilisierten Patienten; n=52 Patienten

Deutlich erkennbar ist die häufig gleichzeitige Sensibilisierung auf weitere Pollenallergene. Jedoch zeigt sich keine positive Reaktion auf Raps.

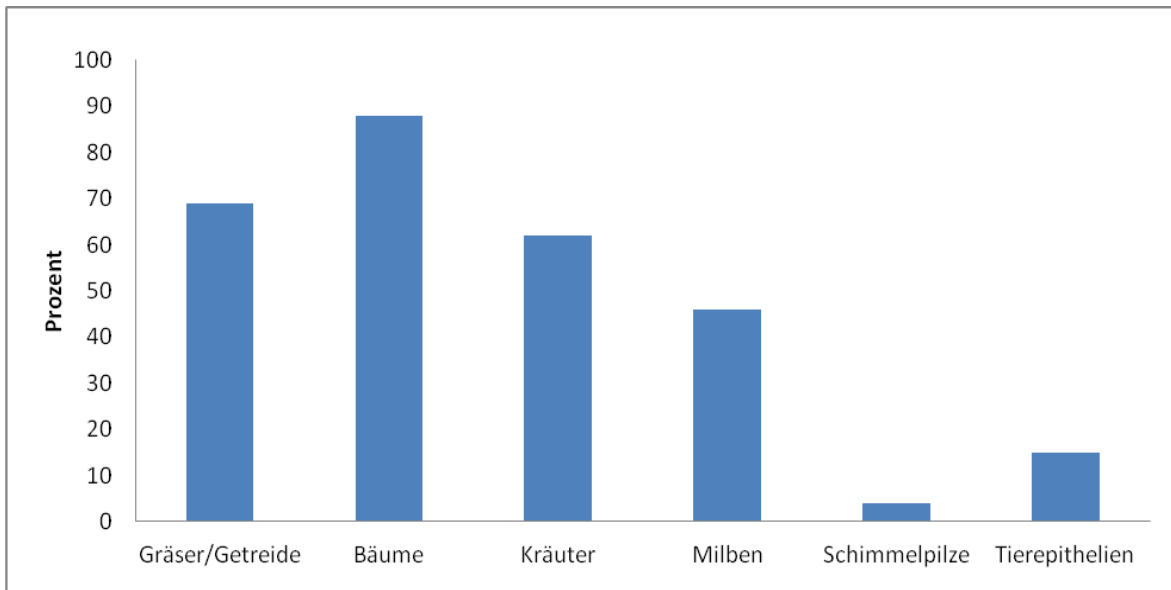


Abbildung 31: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Esche sensibilisierten Patienten; n=52 Patienten

Auf Markerallergene zeigen 35% der Personen positive Reaktionen. Davon steht g213 mit 78% an erster Stelle. Es folgt das Majorallergen der Baumpollen mit 61%. Auf die Testung der Minorallergene reagieren je 19% der Patienten mit mindestens einer CAP-Klasse 2.

Für die Baummarkerallergene t215 und t221 lassen sich positive Werte für 16 Patienten nachweisen. Sensibilisierungen nur auf das Majorallergen liegen hierbei mit 38% knapp vor dem gleich großen Anteil der Einzelsensibilisierung auf das Minorallergen bzw. der Reaktion sowohl auf t215 als auch auf t221.

Auf die Gräsermarkerallergene lassen sich 14 Sensibilisierungen nachweisen. Hier dominiert der Anteil der auf beide reagierenden Patienten mit 71%. 29% der Probanden sind singulär auf das Majorallergen g213 sensibilisiert.

Die Baumallergengruppe im Vergleich zu anderen Allergengruppen

Für 583 Patienten im Alter von 4 bis 80 Jahren können Sensibilisierungen auf Baumpollenallergene detektiert werden. Das Durchschnittsalter beträgt 34 Jahre, der Median liegt bei 29 Jahren.

Nach den Gräser- und Getreideallergenen nimmt die Gruppe der Baumpollenallergene den zweiten Platz hinsichtlich der Anzahl der Sensibilisierungen ein. 55% dieser sensibilisierten Patienten sind außerdem auf mindestens ein Gräser- bzw. Getreidepollenallergen sensibilisiert. Die Baum- und Gräser-/Getreidepollenallergengruppen sind eng miteinander verknüpft. Über die Hälfte der sensibilisierten Personen zeigen auch Sensibilisierungen auf die jeweils

andere Allergengruppe. Auch im weiteren Verteilungsmuster zusätzlich vorhandener Sensibilisierungen zeigen sich große Ähnlichkeiten. Genau wie bei der Allergengruppe der Gräser- und Getreidepollenallergene reagieren 32% der Patienten auf Milbenallergene und 27% auf Kräuterpollenallergene. Auf Tierepithelien zeigen 14% positive Testresultate. Am seltensten treten auch hier in ähnlicher Gewichtung Reaktionen auf Pilzallergene bei 2% der Patienten auf.

Ausgehend von den 583 Patienten zeigen – genau wie bei der Gräserpollenallergengruppe - 39% Reaktionen auf mehr als zwei Allergengruppen. Das entspricht 225 Personen. Ihr Altersmittelwert beträgt ebenfalls 31, der Median 26 Jahre. 56% dieser Patienten lassen positive Werte auf Baum- Gräser/Getreide- und Kräuterpollenallergene erkennen. Ohne Beteiligung von anderen Sensibilisierungen halbiert sich die Anzahl der auf B-G-K (Bäume, Gräser/Getreide, Kräuter) sensibilisierten Patienten auf 28%. An zweiter Position rangiert die Gruppe der Baum-, Gräser/Getreide- und Milbenallergene. Zu dieser Gruppe sind 51% der Patienten zu zählen. Betrachtet man nur die Patientengruppe mit dieser Dreierkonstellation, verbleibt ein Anteil von 19%, wie auch bei der Gräser-/Getreidepollenallergengruppe. Die Kombination von Baum-, Kräuterpollen- und Milbenallergenssensibilisierungen umfasst einen Anteil von 28% zusammen mit anderen Sensibilisierungen. Nur auf diese drei Allergengruppen sensibilisierte Personen ergeben einen Anteil von 3%.

Beifuß (w6)

Serologisch kann für 183 Patienten eine Sensibilisierung auf Beifuß ermittelt werden. Der mittlere CAP-Wert des Cut-off-Bereichs, der 69 Patienten umfasst, liegt bei 2,36. Die Standardabweichung beträgt 0,61.

8% der insgesamt 190 monovalenten Sensibilisierungen entfallen auf das Beifußpollenallergen. Zwei dieser 16 Patienten sind weiblich. Innerhalb der Pollenmonovalenzen ergibt sich ein Anteil von 15% für w6. Fünf der 183 Patienten zeigen oligovalente Sensibilisierungen. 89% der Probanden sind polyvalent sensibilisiert.

Das durchschnittliche Alter der zu 83% männlichen Patienten beträgt 32 Jahre.

Kreuzreaktionen

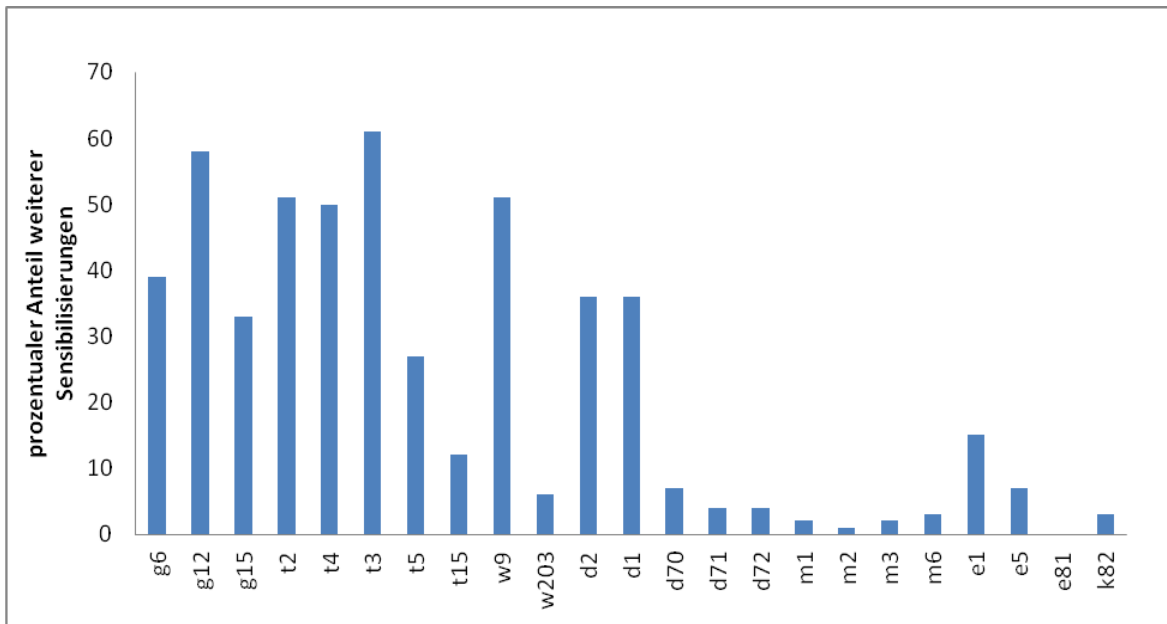


Abbildung 32: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 183 auf Beifuß sensibilisierten Patienten; n=183 Patienten

Zu 61% ergeben sich mögliche Kreuzreaktionen auf Birke. 58% der 183 Patienten weisen positive Werte auf Roggen auf. Zusammen mit dem Erlenallergen rangiert Wegerich als ein Vertreter der Kräuterallergene mit 51% auf der dritten Position.

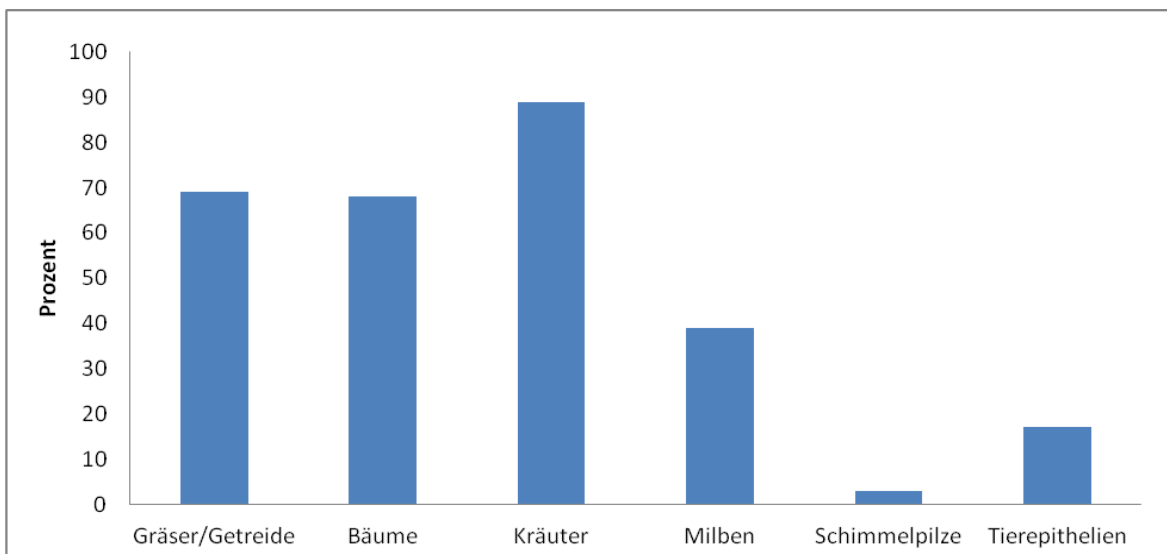


Abbildung 33: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Beifuß sensibilisierten Patienten; n=183 Patienten

Für ein Drittel der auf Beifuß Sensibilisierten lassen sich erhöhte CAP-Klassen-Werte auf die Markerallergene g213, g214, t215 und t221 nachweisen. Die Größenordnung innerhalb ihrer Verteilung liegt bei einem Anteil von 92% für g213, von 56% für g214, von 61% für das Majorallergen t215 und von 51% für g221.

Innerhalb der auf die genannten Gräsermarkerallergene reagierenden Patienten überwiegt der Anteil, der auf beide Allergene g213 und g214 Sensibilisierten mit

55% gegenüber den singular auf das Majorallergen Reagierenden mit 41%. Einzelreaktionen auf Minorallergene innerhalb der Gräsermarkerallergene lassen sich in 2 Fällen nachweisen.

Für die Gruppe der auf die Baummarkerallergene Sensibilisierten stellt sich heraus, dass Sensibilisierungen auf sowohl t215 als auch auf t221 mit einem Anteil von 42% häufiger auftreten als Einzelsensibilisierungen auf das Majorallergen mit 35%. In 11 Fällen treten singuläre Sensibilisierungen auf das Baumminorallergen auf.

Wegerich (w9)

Die Untersuchung auf spezifische IgE-AK ergibt für 143 Patienten positive Testresultate. Innerhalb des Cut-off-Bereichs der 76 Patienten liegt der mittlere CAP-Wert bei 2,36. Die Standardabweichung beträgt 0,62.

Von den 190 monovalent Sensibilisierten reagieren 4 ausschließlich männliche Patienten auf das Wegerichallergen.

5 der 143 auf Wegerich sensibilisierten Patienten zeigen oligovalente Sensibilisierungen. 135 Patienten bzw. 94% der auf Wegerich positiv getesteten Patienten weisen polyvalente Sensibilisierungsmuster auf.

Von den 143 zu 85% männlichen Patienten beträgt das Durchschnittsalter 32 Jahre.

Kreuzreaktionen

Am häufigsten zeigen sich zusätzliche Reaktionen auf Roggen, dicht gefolgt von Sensibilisierungen gegen das Birkenpollenallergen. An dritter Stelle ergeben sich mit 66% der Patienten positive Testwerte auf das Beifußallergen w6 aus der gleichen Allergengruppe.

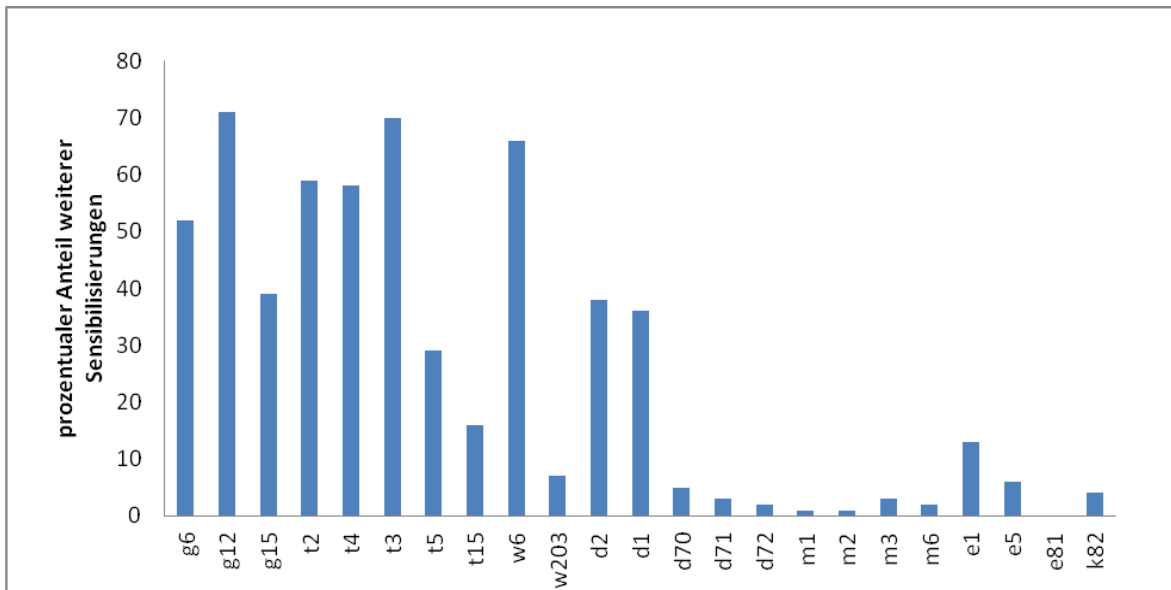


Abbildung 34: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 143 auf Wegerich sensibilisierten Patienten; n=143 Patienten

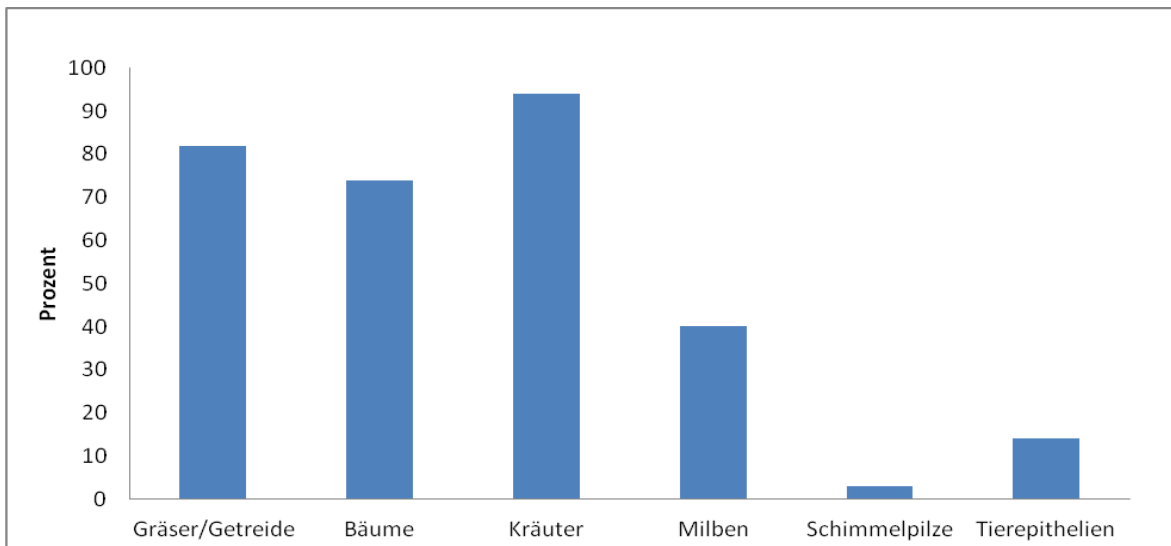


Abbildung 35: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Wegerich sensibilisierten Patienten; n=143 Patienten

Bei 48% der auf w9 Reagierenden zeigen sich auch Reaktionen auf die Markerallergene g213, g214, t215 und t221. 91% der auf diese Markerallergene sensibilisierten Patienten reagieren auf das Majorallergen g213, 53% auf g214. Der Anteil der Sensibilisierungen auf t215 umfasst hier 60%, der auf t221 beläuft sich auf 50%. Innerhalb der Gruppe der auf die Gräsermarkerallergene g213 und g214 Reagierenden dominiert der Patientenanteil, der auf beide Allergene sensibilisiert ist mit 53%. Dem folgt ein Anteil von 44% mit Einzelsensibilisierungen auf das Majorallergen.

Was die Baummarkerallergene betrifft, so überwiegt die Gruppe der Patienten, die auf beide Baummarkerallergene reagieren mit 39%. Es folgen die

Sensibilisierungen singularär auf das Majorallergen mit 37% vor dem Kollektiv, was durch eine Einzelsensibilisierung auf das Minorallergen t221 charakterisiert ist.

Raps (w 203)

14 Patienten reagieren positiv auf dieses Pollenallergen. Der mittlere CAP-Wert im Cut-off-Bereich, der vier Patienten umfasst, lässt sich mit 2,5 berechnen. Die Standardabweichung beträgt 0,5.

Alle positiv getesteten Probanden zeigen ein polyvalentes Sensibilisierungsmuster.

Das Alter dieser zu 86% männlichen Patienten beträgt im Mittel 40 Jahre.

Kreuzreaktionen

Je 93% der auf Rapspollen sensibilisierten Patienten reagieren auch positiv auf Lieschgras und Roggen. Innerhalb der Kräuterallergengruppe sind Sensibilisierungen auf w6 bei 79% und auf w9 bei 71% der positiv auf Rapspollen reagierenden Patienten nachweisbar. Positive Reaktionen auf t3 ergeben sich ebenfalls bei einem Anteil von 71%.

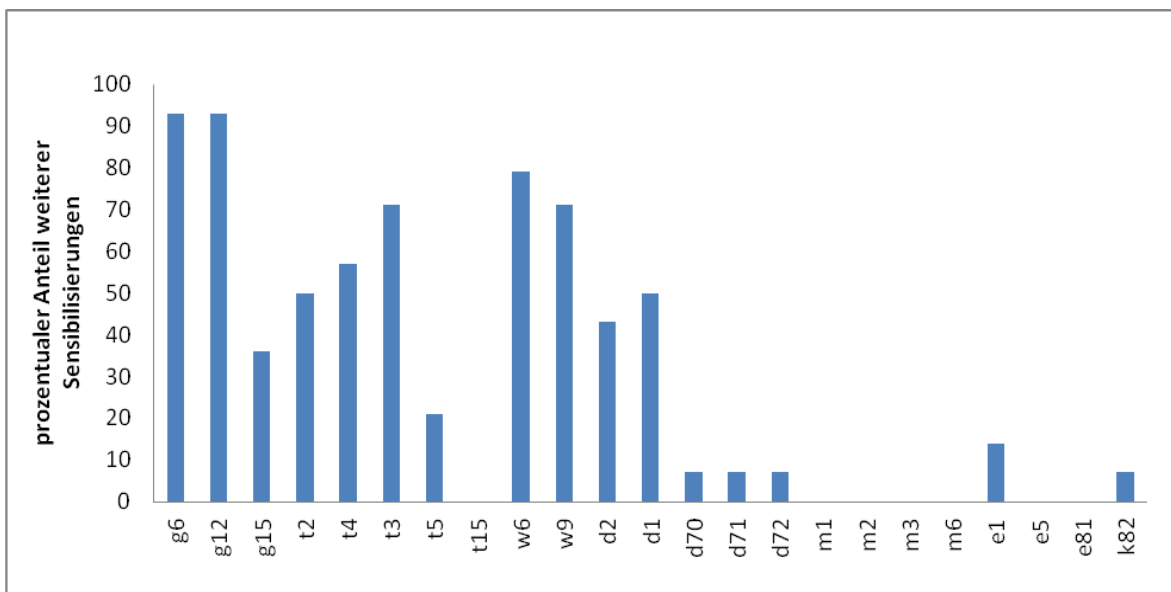


Abbildung 36: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 14 auf Raps sensibilisierten Patienten; n=14 Patienten

Im Hinblick auf die einzelnen Allergengruppen ergibt sich das im Folgenden dargestellte Verteilungsmuster der Sensibilisierungen:

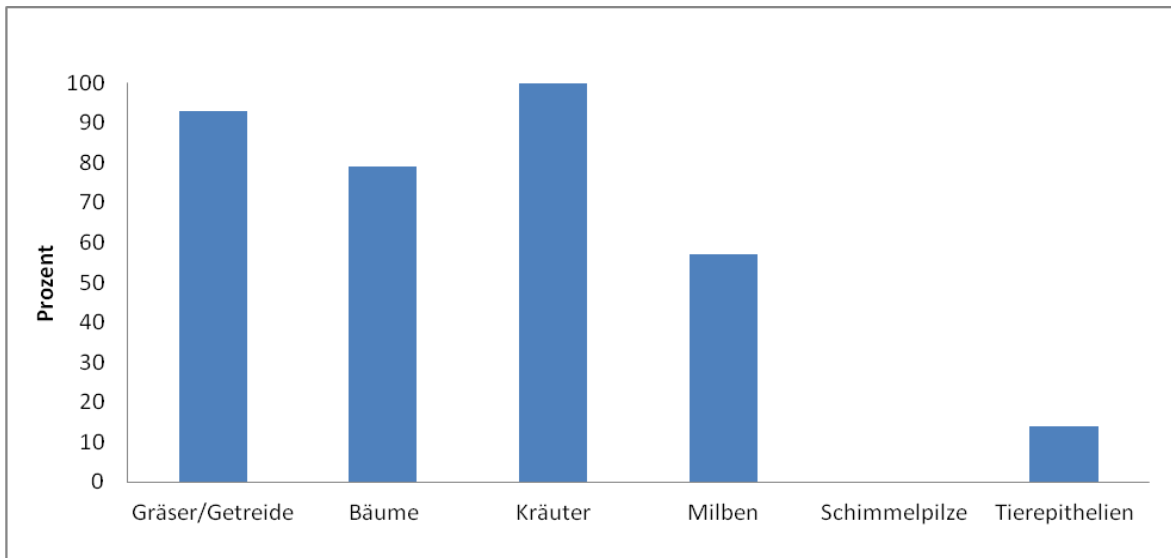


Abbildung 37: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Raps sensibilisierten Patienten; n=14 Patienten

Bei 86% der auf w9 Reagierenden zeigen sich auch Reaktionen auf mindestens eines der untersuchten Markerallergene g213, g214, t215 und t221. 100% der auf diese Markerallergene sensibilisierten Patienten reagieren auf das Majorallergen g213, 50% auf g214. Der Anteil der Sensibilisierungen auf t215 umfasst hier 58%, der auf t221 beläuft sich auf 42%. Innerhalb der Gruppe der auf die Gräsermarkerallergene g213 und g214 Reagierenden sind die Patientenanteile, der auf beide Allergene und nur auf g213 sensibilisierten Patienten mit 50% gleich hoch. Sensibilisierungen auf g214 ohne gleichzeitige Sensibilisierung auf g213 liegen nicht vor.

Was die Baummarkerallergene betrifft, so überwiegt die Gruppe der Patienten, die auf beide Baummarkerallergene reagieren mit 50%. Es folgen die Sensibilisierungen singulär auf das Majorallergen mit 38% vor dem Kollektiv, was durch eine Einzelsensibilisierung auf das Minorallergen t221 charakterisiert ist.

Die Kräuterallergengruppe im Vergleich zu anderen Allergengruppen

235 Patienten im Alter von 9 bis 80 Jahren lassen Sensibilisierungen auf Kräuterpollenallergene erkennen. Der Altersmittelwert beträgt 32, der Median liegt bei 27 Jahren. Mit 74% zeigen fast drei Viertel aller auf Kräuterpollenallergene sensibilisierten Patienten ebenfalls positive Testresultate auf mindestens ein Gräser-/Getreidepollenallergen. 67% reagieren auf Baumpollenallergene. Die Sensibilisierung auf Kräuterpollenallergene unterliegt somit einer hohen Affinität zum gleichzeitigen Auftreten anderer pollenassoziierter Sensibilisierungen. Mit

39% liegt etwas häufiger als bei den anderen Pollenallergengruppen eine Sensibilisierung auf Milben vor. Die Testung auf Tierepithelien ergibt bei 18% der Patienten positive Resultate. Sensibilisierungen auf Pilzallergene zeigen sich bei 3% der Probanden.

Ausgehend von den 235 Patienten zeigen 71% Reaktionen auf mehr als zwei Allergengruppen. Das entspricht 166 Personen. Der prozentuale Anteil ist im Vergleich zu den anderen Pollenallergengruppen etwa doppelt so groß.

Der Altersmittelwert der 166 Patienten beträgt 32, der Median liegt bei 28 Jahren. Für 78% dieser Patienten lassen sich positive Werte auf Kräuter-, Gräser-/Getreide- und Baumpollenallergene nachweisen. Wie auch bei den anderen beiden Pollenallergengruppen halbiert sich die Menge der reinen Sensibilisierungskombination auf G-K-B (Gräser/Getreide, Kräuter, Bäume) auf 38%.

45% der auf mindestens drei Allergengruppen sensibilisierten Probanden gehören der Gruppen Kräuter-, Gräser-/Getreidepollen- und Milbenallergene an. Betrachtet man nur die Patientengruppe mit dieser Dreierkonstellation verbleibt ein Anteil von 10%. Die Kombination von Kräuter-, Baumpollen- und Milbenallergensensibilisierungen umfasst einen Anteil von 38% zusammen mit anderen Sensibilisierungen. Nur auf diese drei Allergengruppen sensibilisierte Personen ergeben einen Anteil von 4%.

Rekombinante Pollenallergene

Dieser Arbeit liegen bezüglich der serologischen Einzelkomponentenbestimmung der Markerallergen-AK der Allergene g213, g214, t215 und t221 Daten aus dem Zeitraum von November 2004 bis in den August 2007 zugrunde. Nach dem Ausschluss aller IgE-AK-Mengen von unter 0,7 kU_A/l umfasst der zur Auswertung zu Verfügung stehende Anteil 400 Patientenseren. Der Frauenanteil beträgt 15% innerhalb dieses Kollektivs. Verteilt auf die einzelnen Jahre ergeben sich die Daten von 2% aus 2004, 14% aus 2005, 54% aus 2006 und 30% der 400 Patienten aus 2007, wobei in diesem letzten Jahr bis auf zwei Ausnahmen nur Testungen bis einschließlich Juni mit in die Auswertung einbezogen werden.

32% innerhalb der Markerallergentestungen zeigen positive Resultate nur auf Lieschgras. Für die Birke können 22% Einzelsensibilisierungen nachgewiesen werden. 46% der Patienten reagieren gleichzeitig auf beide Allergengruppen.

Innerhalb dieser gemischten Gruppe dominieren die Majorallergene des Lieschgrases (g213) mit 98%. Das Majorallergen der Birke (t215) ist zu 88% vertreten. Die Beteiligung der Minorallergene ist hier mit 33% für die Minorallergene der Birke (t221) und 30% für die des Lieschgrases (g214) deutlich höher als bei den jeweiligen Einzelsensibilisierungen. Bei der Betrachtung der Markerallergene ist die Einzelsensibilisierung auf Lieschgras immer an die Sensibilisierung auf g213 gekoppelt. Zusätzlich liegen in 6% dieser Fälle erhöhte IgE-AK-Mengen gegen g214 vor. Für die Birke fällt die äußerst seltene Beteiligung der Minorallerene t221 innerhalb der Einzelsensibilisierung auf. Von den 88 Fällen der Markerallergensensibilisierungen nur auf Birke zeigen sich bei nur einem Patienten gleichzeitig erhöhte IgE-AK gegen t215 und t221. In dem anderen Fall liegt nur ein positives Testresultat für t221 innerhalb der Markerallergene vor.

Das beschriebene Allergenprofil des gesamten Kollektivs der 400 Patienten spiegelt tendenziell auch die Ergebnisse der Jahreseinzelbetrachtungen wieder, mit leichten Abweichungen für das aufgrund der geringen Fallzahl wenig aussagekräftigen Jahres 2004.

Innerhalb der jeweiligen Einzelsensibilisierungen hinsichtlich der Markerallergene erlangen die Minorallergene als beteiligte oder mitbeteiligte Komponenten mit 2% nur eine untergeordnete Bedeutung. In einem Drittel aller Fälle mit Vorliegen einer minorallergenbeteiligten Einzelsensibilisierung zeigt der Patient jeweils ein oligovalentes Sensibilisierungsmuster in seinem Gesamtallergenprofil. Bei 11% zeigt sich eine nur auf den Bereich der Pollen begrenzte Polysensibilisierung. Für die übrigen 56% lassen sich Polysensibilisierungen nachweisen, die immer auch andere Pollenallergengruppen einschließen.

Unter den polyvalent sensibilisierten Patienten findet sich eine inhomogene Verteilung der Sensibilisierung auf Markerallergene. Bei einem Viertel dieser Personengruppe spielen Minorallergene eine Rolle. Eine Scheinsensibilisierung bei fehlendem Majorallergen liegt in 9% der Fälle vor und ist am häufigsten gegen die Birke gerichtet.

Bei 4% der Patienten des Markerallergen-Patientenkollektivs liegt eine Monosensibilisierung gegen die Birke vor, bei der sich entweder nur eine Sensibilisierung auf t215 oder noch eine zusätzliche auf t3 nachweisen lässt. Allen gemein ist hier die fehlende Präsenz der Minorallergenkomponente t221.

Monosensibilisierungen auf Lieschgras treten zu 8% auf. Auch hier überwiegt der Anteil der Sensibilisierung ohne Beteiligung der Minorallergene deutlich.

Gruppe der Milbenallergene

Allgemeines

In dieser Studie werden die Seren auf die Allergene von *Dermatophagoides farinae* (d2), *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1), *Acarus siro* (d70), *Lepidoglyphus destructor* (d71) und *Tyrophagus putrescentiae* (d72) getestet. Von den 3021 Testungen stellen sich 548 Testläufe als serologisch positiv heraus.

Monovalenzen lassen sich in 41 Fällen nachweisen, was 22% des monovalent sensiblen Patientenkollektivs entspricht.

***Dermatophagoides farinae* (d2)**

492 positive IgE-AK-Bestimmungen entfallen auf die amerikanische Hausstaubmilbe. Innerhalb des 239 Patienten umfassenden Cut-off-Bereichs misst der Mittelwert der CAP-Klasse 2,93. Die Standardabweichung beträgt 0,86.

Es können 15 zu 66% männliche Patienten mit einer monovalenten Sensibilisierung detektiert werden.

38% der 492 Probanden zeigen oligovalente Sensibilisierungsmuster.

Polyvalente Sensibilisierungen ergeben sich für einen Anteil von 59%.

Das Durchschnittsalter der 492 zu 81% männlichen Patienten beträgt 31 Jahre und liegt damit unterhalb des mittleren Alters der Gesamtstichprobe von 37 Jahren.

Kreuzreaktionen

Von den 492 auf d2 reagierenden Patienten zeigen 93% positive IgE-Konzentrationen auf die Hausstaubmilbe d1. Weitere Sensibilisierungen, auch auf Vorratsmilben, liegen vergleichsweise selten vor.

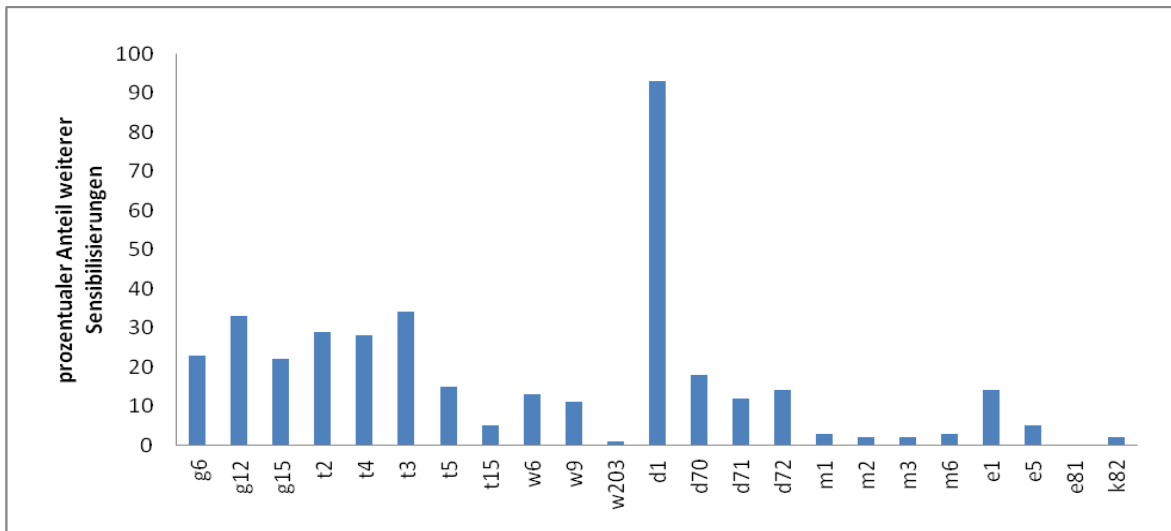


Abbildung 38: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 492 auf *Dermatophagoides farinae* sensibilisierten Patienten; n=492 Patienten

Innerhalb der Allergengruppen ergibt sich folgende Verteilung der Sensibilisierungen:

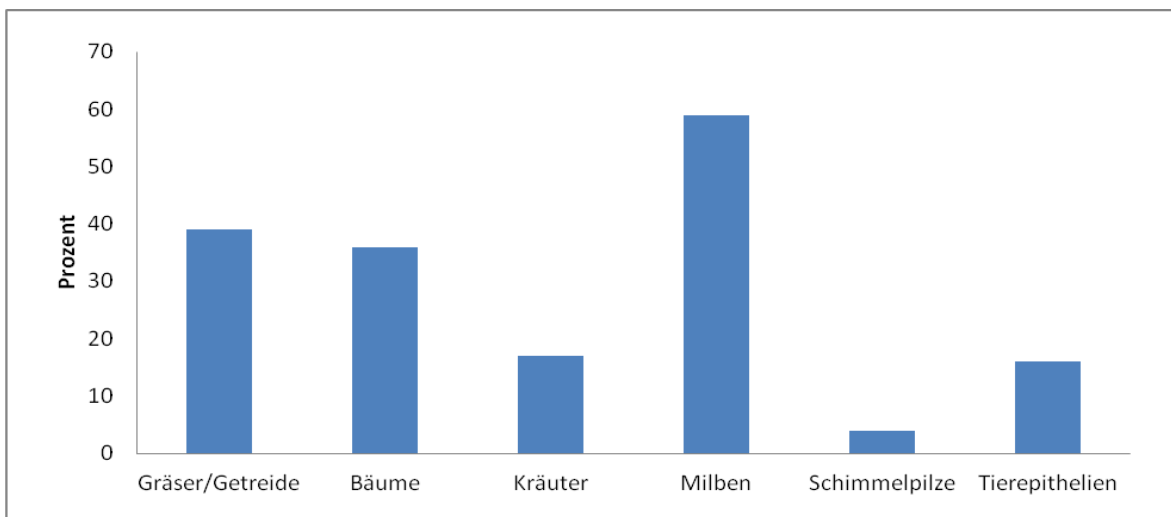


Abbildung 39: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf *Dermatophagoides farinae* sensibilisierten Patienten; n=492 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 24% der 492 Personen. Der Anteil für g213 liegt hier bei 83%, für g214 bei 22%. Auf die Baummarkerallergene t215 reagieren 61% und t221 21%, der auf diese Hausstaubmilbe sensibilisierten Patienten.

Auf die Gräsermarkerallergene zeigen 98 Patienten serologisch positive Reaktionen. Am häufigsten, mit einem Anteil von 73%, tritt die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen auf. Auf beide Markerallergene treten Reaktionen in 26% der Fälle auf. Singulär auf g214 liegt eine Sensibilisierung bei einem Patienten vor.

Was die Baummarkerallergene betrifft, so ergeben sich für 79 Personen positive Testwerte. Auch hier dominiert die Sensibilisierung auf das Majorallergen mit 70%. 20% zeigen gleichzeitig sowohl auf t215 als auch auf t221 CAP-Klassen-Werte von mindestens 2. Für 10% der Probanden lässt sich eine Einzelreaktion auf das Minorallergen t221 nachweisen.

Dermatophagoides pteronyssinus (d1)

504 Patientenseren ergeben bezüglich dieser Milbe positive IgE-AK-Mengen. Innerhalb des Cut-off von 250 Patienten beträgt die durchschnittliche CAP-Klasse 2,93. Für die Standardabweichung lässt sich ein Wert von 0,85 berechnen.

Von den insgesamt 190 monovalent sensibilisierten Patienten reagieren 21 (11%) auf d1. Der Anteil der Männer in dieser Subgruppe liegt bei 81%.

Ein Anteil von 38% der Patienten ist oligovalent sensibilisiert während 58% polyvalente Sensibilisierungen aufweisen.

Das Alter der 504 zu 82% männlichen Patienten beträgt im Durchschnitt 31 Jahre.

Kreuzreaktionen

Die Verteilung der Sensibilisierungen auf weitere Einzelallergene ist im Vergleich zur zuvor beschriebenen Milbe, die einen Anteil von 91% erreicht, nahezu identisch. Ebenso zeigen sich nur geringste Unterschiede in der Verteilung der polyvalenten Sensibilisierungen innerhalb der Allergengruppen, weshalb auf grafische Darstellungen verzichtet werden kann.

Auf Markerallergene reagieren 24% der 504 Patienten. Darunter dominiert der Anteil der auf g213 reagierenden Patienten mit 82%. Das Gräserminorallergen bezieht auf sich einen Patientenanteil von 24%. Das Majorallergen der Bäume t215 umfasst 61%, das Minorallergen 22% der positiv auf d1 getesteten Patienten. Auf die Gräsermarkerallergene reagieren 99 Patienten positiv. Es dominiert mit 72% der Anteil der nur auf das Majorallergen sensibilisierten Probanden. Es folgt mit 27% das Kollektiv der auf beide Gräsermarkerallergene reagierenden Patienten. Nur bei einem Patienten kann eine singuläre Sensibilisierung auf g214 nachgewiesen werden.

Auf die Baummarkerallergene reagieren 81 Patienten. Auch hier liegt der Anteil der nur auf das Majorallergen positiv reagierenden Patienten mit 68% deutlich vor der Sensibilisierung sowohl auf t215 als auch auf t221 mit 22% und der Einzelsensibilisierung auf das Minorallergen mit 10%.

Acarus siro (d70)

Auf diese Vorratsmilbe reagieren 102 Patienten. Der Mittelwert der CAP-Klasse beträgt für den Cut-off-Bereich von 42 Probanden 2,24. Die Standardabweichung misst 0,43.

Es treten 2 monovalente und 42 oligovalente Sensibilisierungen auf.

Polyvalente Sensibilisierungen kommen zu 57% vor.

Das durchschnittliche Alter der zu 85% männlichen Patienten beträgt 36 Jahre.

Kreuzreaktionen

90% der 102 Patienten reagieren auf d1. Auf die amerikanische Hausstaubmilbe sind 85% sensibilisiert. Mit 52% Sensibilisierungen auf d71 und 67% auf d72 reagiert mehr als jeder zweite Patient auf mindestens eine der anderen in dieser Studie getesteten Vorratsmilben.

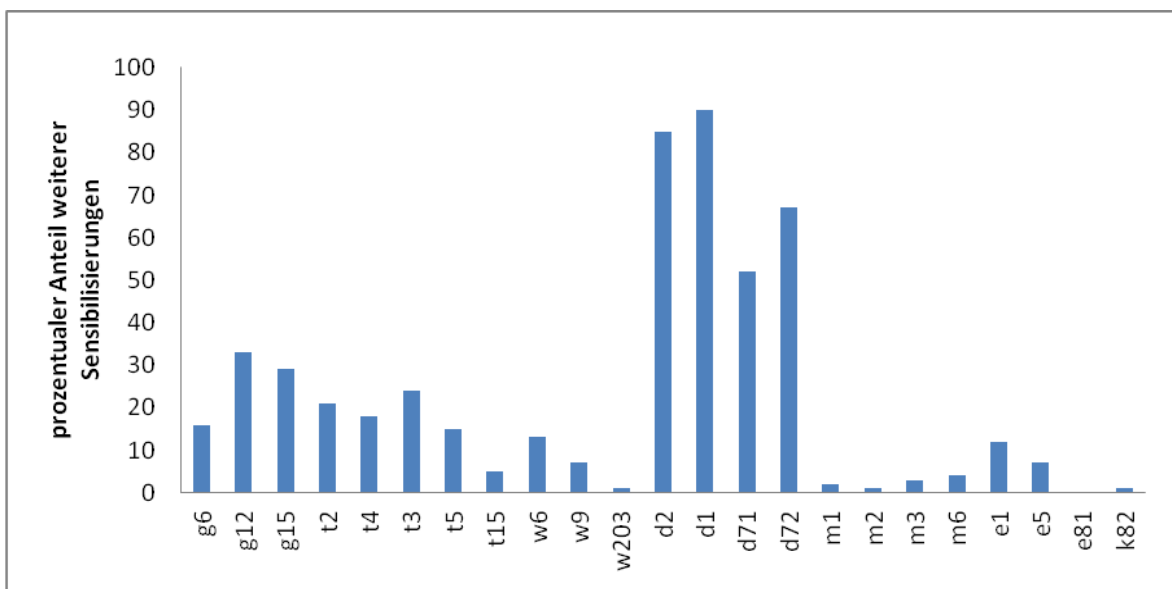


Abbildung 40: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 102 auf *Acarus siro* sensibilisierten Patienten; n=102 Patienten

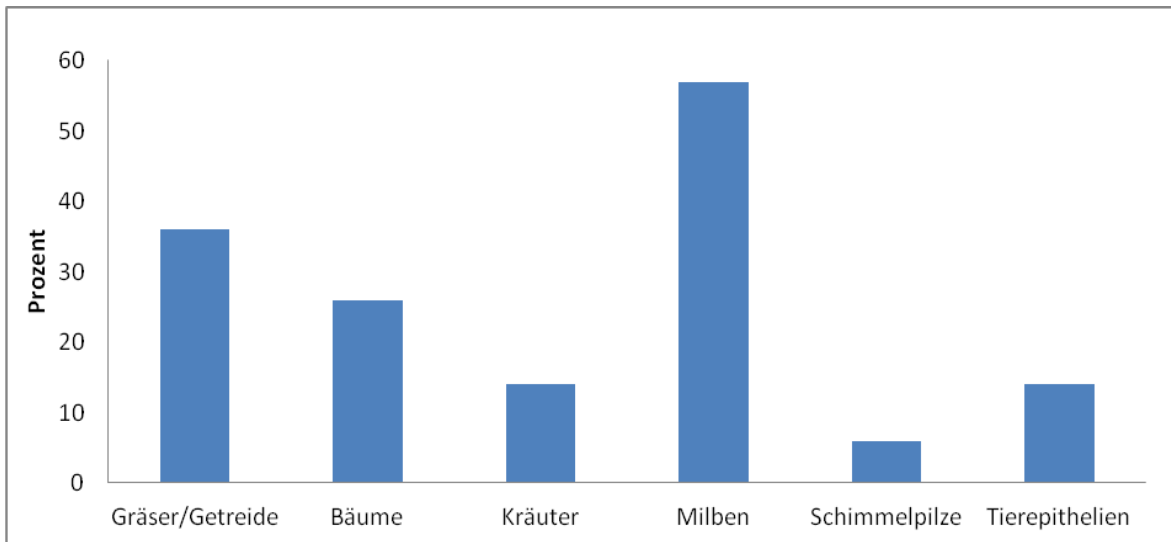


Abbildung 41: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf *Acarus siro* sensibilisierten Patienten; n=102 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 20% der 102 Patienten. Davon beträgt der Anteil der auf das Gräsermajorallergen sensibilisierten Probanden 17%, der auf g214 5%. Für t215 können 8% der Sensibilisierungen, für das Minorallergen t221 4% der Reaktionen nachgewiesen werden.

17 Probanden zeigen positive Testreaktionen auf die Gräsermarkerallergene. Dabei dominiert mit einem Anteil von 71% die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen vor der Sensibilisierung auf beide Gräsermarkerallergene. Singuläre Reaktionen auf das Minorallergen g214 lassen sich in dieser Studie nicht nachweisen.

Auf die Markerallergene der Bäume reagieren 9 Patienten positiv. Auch hier nimmt die Sensibilisierung nur auf das Majorallergen mit 56% die erste Position ein. Sowohl auf t215 als auch auf t221 reagiert ein Drittel der Probanden. Bei einem Patienten liegt ein positiver Testwert nur auf t221 vor.

Lepidoglyphus destructor (d71)

Für 71 Patienten liegt eine Sensibilisierung auf diese Milbe vor. Innerhalb des Cut-off von 36 Probanden liegen die CAP-Klassen-Werte durchschnittlich bei 2,44. Ihre Standardabweichung beträgt 0,55.

3 Patienten reagieren monovalent und 42% oligovalent.

54% der positiv Getesteten zeigen ein polyvalentes Sensibilisierungsmuster.

Das Durchschnittsalter der zu 85% männlichen Patienten liegt bei 36 Jahren.

Kreuzreaktionen

Von den 71 Patienten reagieren 87% auch auf d1. Auf d2 reagieren 83%. Eine Sensibilisierung auf *Acarus siro* liegt bei 75%, auf d72 sogar bei 76% der 71 Probanden vor. Damit nähern sich die Häufigkeiten der positiven Testreaktionen auf Milben einander an, ohne dabei die Rangfolge zu verändern.

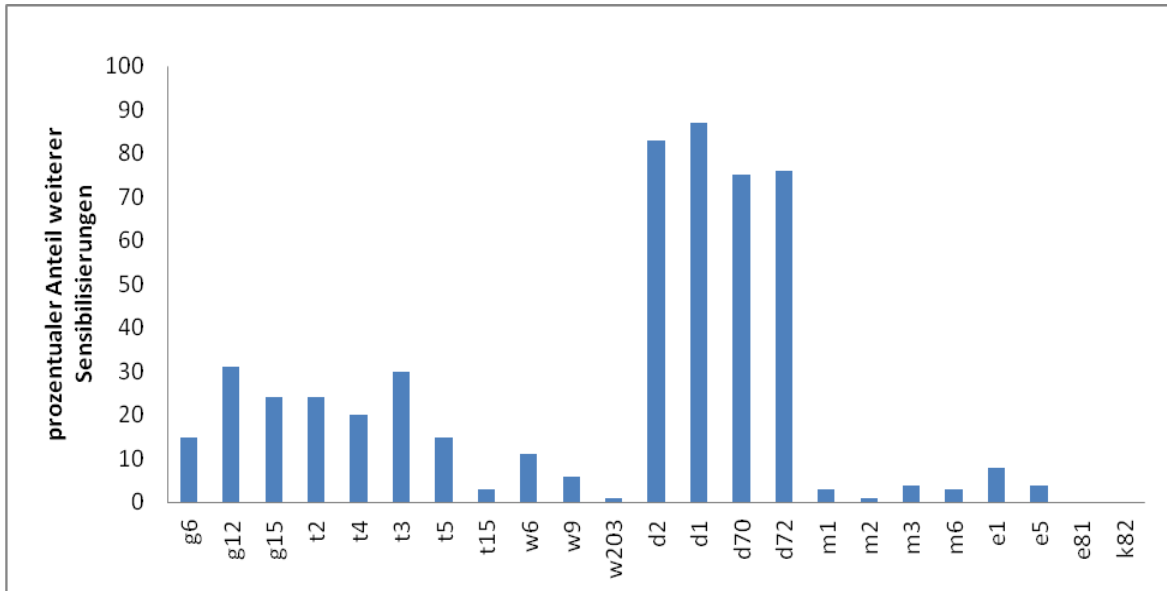


Abbildung 42: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 71 auf *Lepidoglyphus destructor* sensibilisierten Patienten; n=71 Patienten

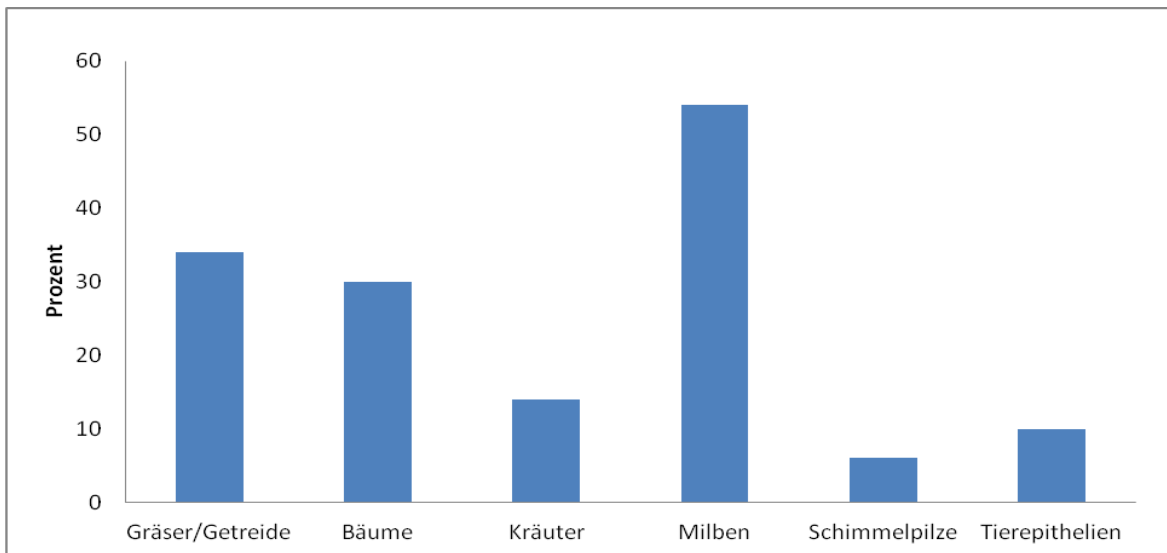


Abbildung 43: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf *Lepidoglyphus destructor* sensibilisierten Patienten; n=71 Patienten

Im Vergleich zu *Acarus siro* fällt die Anzahl der polyvalenten Sensibilisierungen auf Gräser- und Getreidepollenallergene etwas geringer aus. Es treten jedoch mehr Polysensibilisierungen in der Gruppe der Baumpollenallergene und weniger in der den Tierepithelien zuzuordnenden Allergengruppe auf.

Auf Markerallergene reagieren 18% der auf *Lepidoglyphus destructor* seropositiven Patienten. Dabei liegt der Anteil für g213 bei 77%, der für g214 bei 23%, während 54% der Probanden eine Sensibilisierung auf t215 und 15% auf t221 aufweisen.

Sensibilisierungen auf Gräsermarkerallergene treten bei 10 Patienten auf. Dabei dominiert die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen g213 mit 70% vor der Reaktion auf beide Gräsermarkerallergene. Singuläre Sensibilisierungen auf das Gräserminorallergen können nicht nachgewiesen werden.

Auf Baummarkerallergene zeigen 8 Personen positive Testresultate. Auch hier liegt die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen t215 mit 75% klar vor der Reaktion sowohl auf t215 als auch auf t221 mit 13%. Ein Patient zeigt eine Einzelsensibilisierung auf das Baumminorallergen.

Tyrophagus putrescentiae (d72)

79 Patienten reagieren auf diese Modernmilbe. Im Cut-off der 24 Probanden liegt der Mittelwert für die CAP-Klasse bei 2,38. Die Standardabweichung misst 0,48.

Die sensibilisierten Patienten zeigen zu 51% oligovalente und zu 49% polyvalente Sensibilisierungsmuster.

Das Durchschnittsalter der zu 81% männlichen Patienten beträgt 37 Jahre.

Kreuzreaktionen

91% der 79 positiv getesteten Patienten reagieren auf d1. 86% zeigen positive Resultate auf d2. Der Anteil der Sensibilisierungen auf d70 liegt bei ebenfalls 86%. Auf d71 reagieren 68% der Probanden.

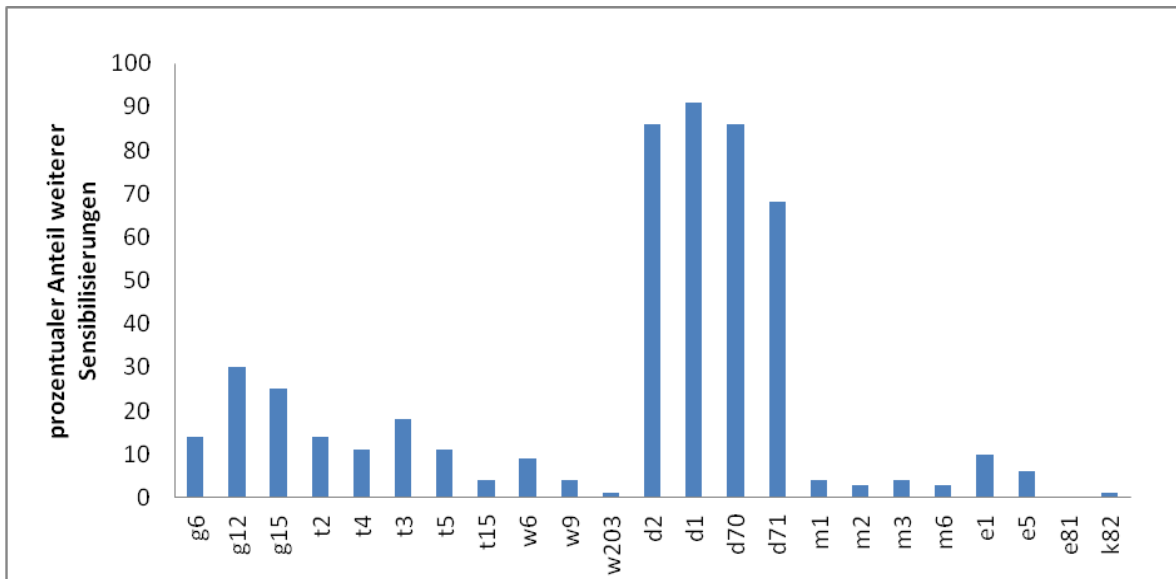


Abbildung 44: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 79 auf *Thyrophagus putrescentiae* sensibilisierten Patienten; n=79 Patienten

In der Verteilung der Sensibilisierungen auf die einzelnen Allergengruppen ergeben sich wieder stärkere Unterschiede zwischen der Gräser-/Getreide- und der Baumpollenallergengruppe. Der Anteil der auf die Gruppe der Tierepithelien entfallenden polyvalenten Sensibilisierungen ist größer als der der Kräuterallergengruppe.

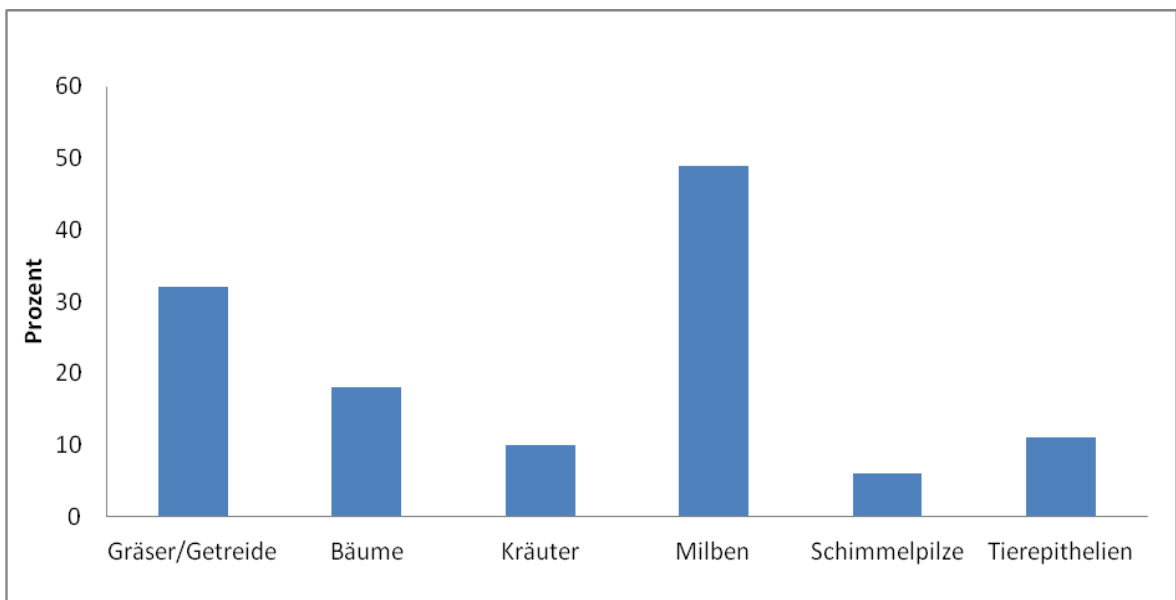


Abbildung 45: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf *Tyrophagus putrescentiae* sensibilisierten Patienten; n=79 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 18% der auf *Tyrophagus putrescentiae* positiv getesteten Probanden. Davon entfällt der größte Anteil der Sensibilisierungen mit 93% auf das Gräsermajorallergen, während das Minorallergen g214 positive

Testreaktionen von 21% der 79 Patienten auf sich vereint. Der Anteil für t215 liegt bei 36%, der für t221 beträgt 14%.

Auf Gräsermarkerallergene reagieren 13 Patienten. Dabei misst der Anteil der nur auf das Majorallergen sensibilisierten Probanden 77%. Reaktionen sowohl auf g213 als auch auf g214 treten mit 23% wesentlich seltener auf. Einzelreaktionen auf das Gräserminorallergen können nicht herausgestellt werden.

Bei den Baummarkerallergenen liegt das Majorallergen t215, die Häufigkeit der Sensibilisierungen betreffend, ebenfalls an erster Stelle. 60% der Sensibilisierungen lassen sich nur t215 zuordnen, während 40% auf beide Baummarkerallergene reagieren. Auch hier liegen keine Einzelreaktionen auf das Minorallergen vor.

Die Milbenallergengruppe im Vergleich zu anderen Allergengruppen

548 Patienten im Alter von 4 bis 88 Jahren zeigen Sensibilisierungen auf Milbenallergene. Der Altersmittelwert beträgt 31, der Median liegt bei 26 Jahren. Diese Allergengruppe umfasst die drittgrößte Anzahl an Sensibilisierungen. Die auf Milbenallergene sensibilisierten Patienten zeigen im Vergleich zu den Patienten anderer Allergengruppen viel seltener parallel existente Sensibilisierungen. Mit 37% leiden etwas mehr als ein Drittel der Personen an einer zusätzlichen Sensibilisierung auf Gräser-/Getreidepollenallergene. 35% reagieren auf Baumpollenallergene. Auf Kräuterallergene lassen sich für 16% der Patienten positive Testergebnisse nachweisen. Auf Tierepithelien reagieren 14%, was in etwa dem der jeweiligen Pollenallergengruppen errechneten Anteil entspricht. Am seltensten treten auch hier Reaktionen auf Pilzallergene bei 5% der Patienten auf.

Ausgehend von den 548 Patienten zeigen 33% Reaktionen auf mehr als zwei Allergengruppen. Das entspricht 180 Personen. Ihr Altersmittelwert beträgt 31, der Median liegt bei 27 Jahren. 65% dieser Patienten lassen positive Werte auf Milben-, Gräser-/Getreide- und Baumpollenallergene erkennen. Ohne Beteiligung von anderen Sensibilisierungen sinkt die Anzahl der auf M-G-B (Milben,Gräser/Getreide,Bäume) sensibilisierten Patienten auf 25%. 40% der auf mindestens drei Allergengruppen sensibilisierten Probanden gehören der Gruppe Milben-, Gräser-/Getreide- und Kräuterpollenallergene an. Betrachtet man nur die Patientengruppe mit dieser Dreierkonstellation verbleibt ein Anteil von 8%. Es

folgen die Kombinationen von Milben-, Kräuter- und Baumpollenallergensensibilisierungen mit 35% bzw. 3% (ohne andere Sensibilisierungen), die Gruppe Milben-, Gräser-/Getreidepollen- und Tierepithelienallergene mit 28% bzw. 8% (o.a.S.) und die Gruppe Milben-, Baum- und Tierepithelienallergene mit einem Anteil von 26% zusammen mit anderen Sensibilisierungen. Nur auf die drei letztgenannten Allergengruppen sensibilisierte Personen ergeben einen Anteil von 7%.

Gruppe der Schimmelpilzallergene

Allgemeines

Die Testung auf Pilze beinhaltet folgende Einzelallergene: *Penicillium notatum* (m1), *Cladosporium herbarum* (m2), *Aspergillus fumigatus* (m3) und *Alternaria alternata* (m6). Die darüber hinaus untersuchten rekombinanten Allergenkomponenten von *Aspergillus* spp. m218, m219, m220, m221 und m222 sind durch fehlende bzw. äußerst seltene Positivtestungen für diese Arbeit nicht von Relevanz und bleiben in der weiteren Auswertung unberücksichtigt.

52 Personen zeigen positive IgE-AK-Mengen. Als monovalent sensibilisiert entfallen, bezogen auf die Gesamtzahl der nachweisbaren Monovalenzen von 190 Patienten, 6% auf die Schimmelpilze, was 12 Patienten entspricht.

***Penicillium notatum* (m1)**

24 Patienten zeigen serologisch positive Ergebnisse.

2 Patienten reagieren monovalent. Ein Viertel der Patienten ist oligovalent sensibilisiert, zwei Drittel zeigen auch Reaktionen auf Allergene anderer Allergengruppen.

Das Durchschnittsalter der zu 83% männlichen Probanden beträgt 40 Jahre.

Kreuzreaktionen

Weitere Sensibilisierungen richten sich mit 58% gegen die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus*. Die zweite Position teilen sich mit 54% die Hausstaubmilbe d2, sowie die Pilze *Aspergillus fumigatus* und *Alternaria alternata*.

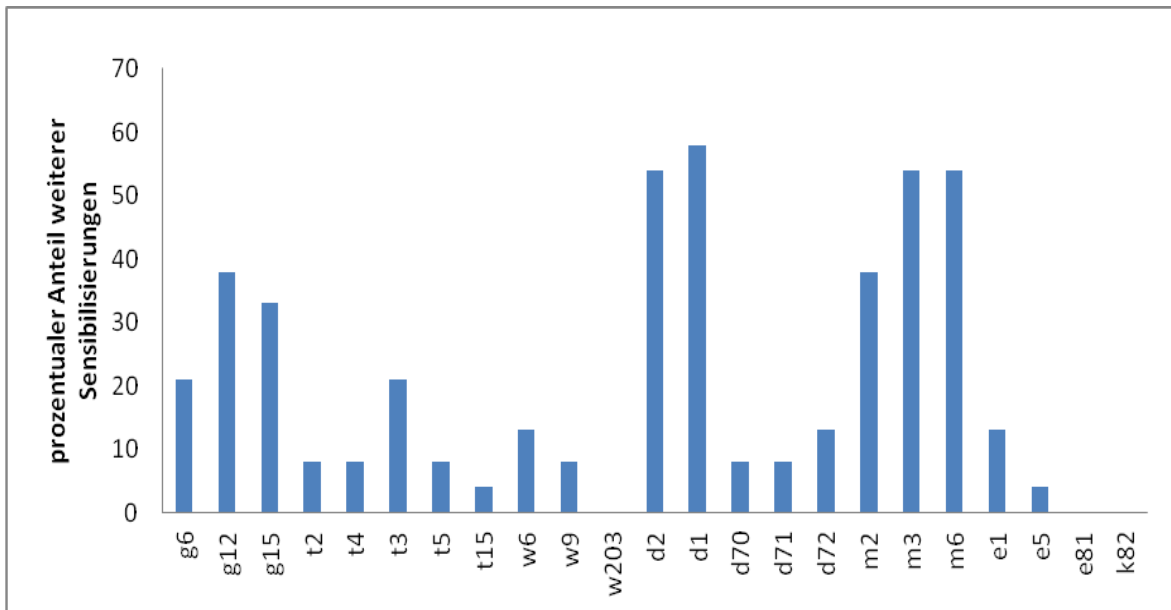


Abbildung 46: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 24 auf Penicillium notatum sensibilisierten Patienten; n=24 Patienten

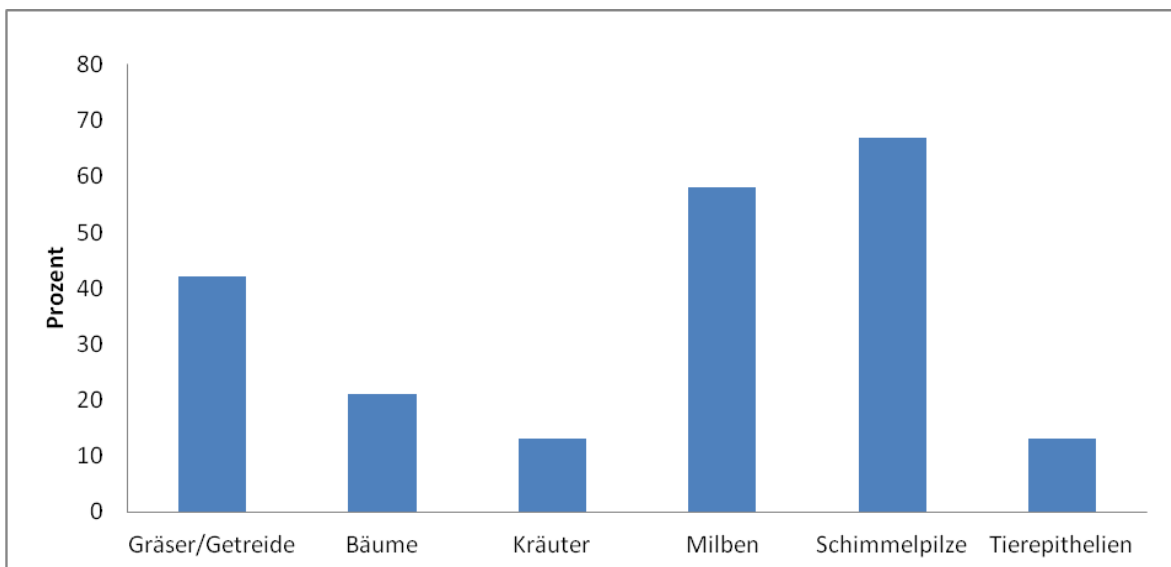


Abbildung 47: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Penicillium notatum sensibilisierten Patienten; n=24 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 25% der auf Penicillium notatum positiv getesteten Patienten. Für 100% dieser Probanden lässt sich eine Sensibilisierung auf g213 nachweisen, für 50% auf g214. Sensibilisierungen auf t215 zeigen sich bei zwei Dritteln dieser Subgruppe und bei einem Drittel auf t221.

Die Gräsermarkerallergene vereinen 6, die der Bäume 4 sensibilisierte Patienten auf sich. Dabei liegen jeweils die Sensibilisierung auf das entsprechende Majorallergen und die gleichzeitige Sensibilisierung auf beide Markerallergene zu gleichen Teilen vor.

Cladosporium herbarum (m2)

Bei 10 Patienten sind Sensibilisierungen auf diesen Pilz nachweisbar.

Einer der Patienten ist oligovalent sensibilisiert, neun sind polyvalent sensibilisiert.

Das durchschnittliche Alter der zu 70% männlichen Personen liegt bei 34 Jahren.

Kreuzreaktionen

In der Gruppe der auf m2 reagierenden Patienten liegt die Sensibilisierung auf m1 mit 90% an erster Stelle. Je 80% der Probanden zeigen positive Reaktionen auf d2, d1 und m3.

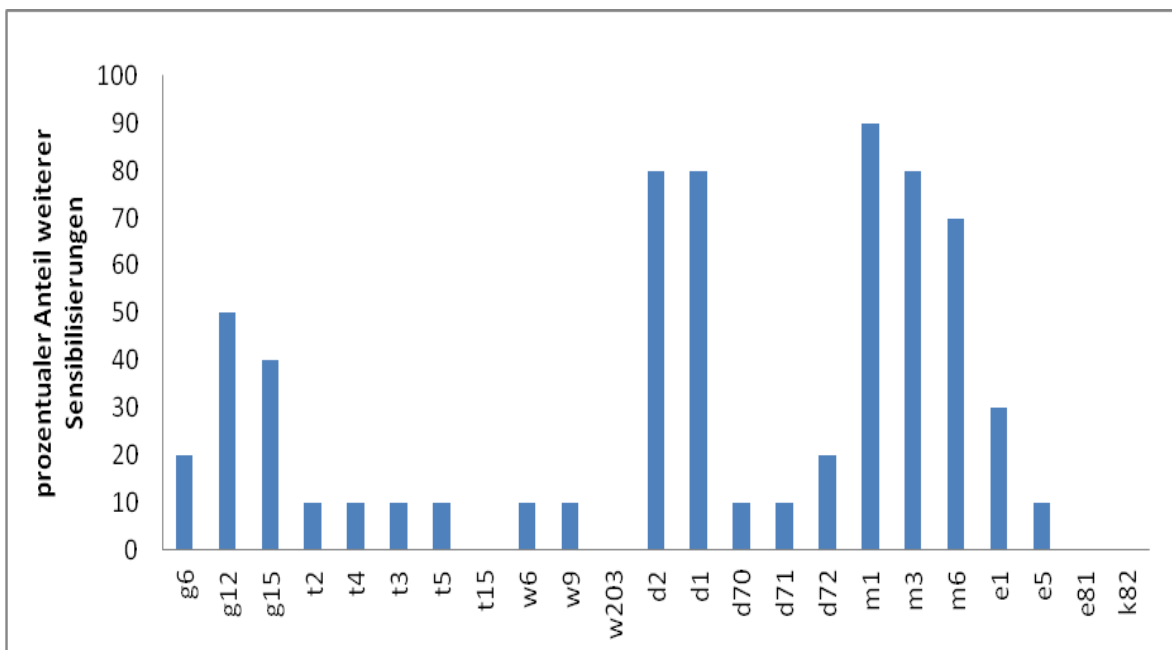


Abbildung 48: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 10 auf Cladosporium herbarum sensibilisierten Patienten; n=10 Patienten

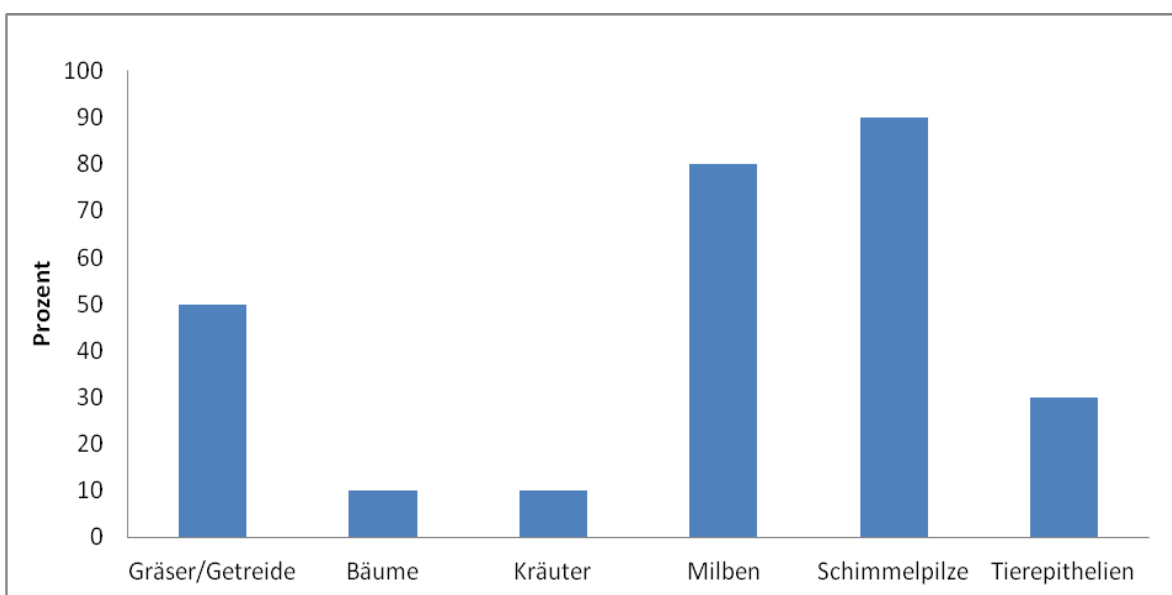


Abbildung 49: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Cladosporium herbarum sensibilisierten Patienten; n=10 Patienten

Auf Markerallergene zeigen 20% erhöhte IgE-Werte. In allen Fällen ist eine Reaktion auf g213 vertreten. Zu 50% liegt eine Sensibilisierung auf t215 vor.

Aspergillus fumigatus (m3)

Die Seren von 23 Patienten zeigen positive Mengen spezifischer IgE-AK.

Bei 5 Probanden kann eine monovalente Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Weitere 5 Patienten zeigen oligovalente Sensibilisierungsmuster. 13 Patienten (57%) erweisen sich als polyvalent sensibilisiert.

Das Durchschnittsalter der zu 74% männlichen Patienten liegt bei 45 Jahren.

Kreuzreaktionen

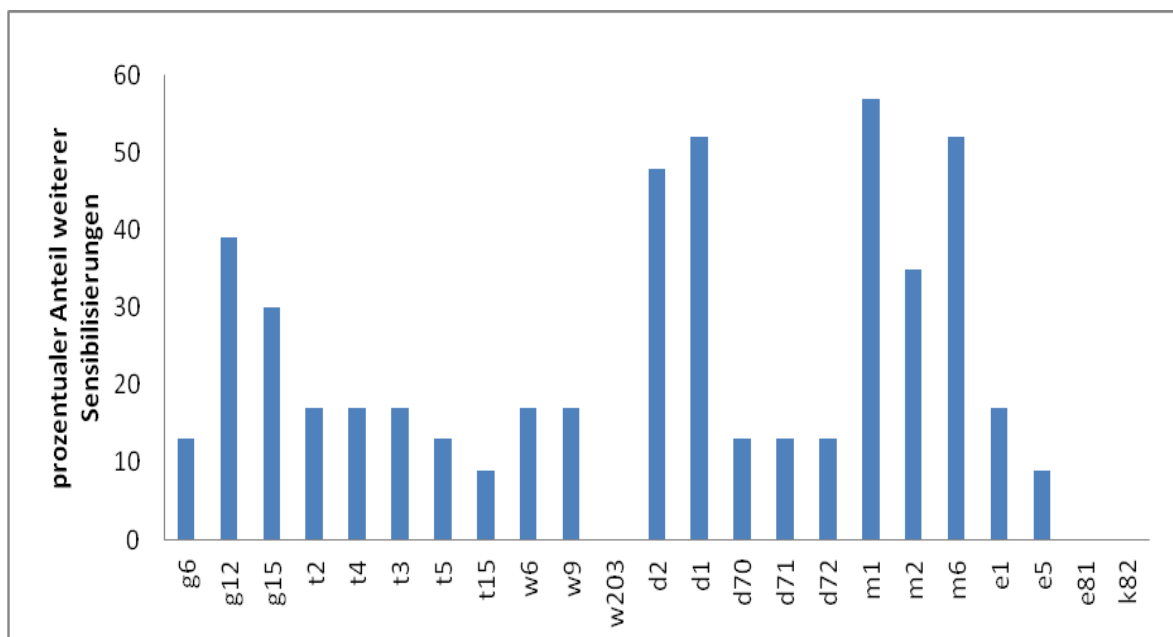


Abbildung 50: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 23 auf Aspergillus fumigatus sensibilisierten Patienten; n=23 Patienten

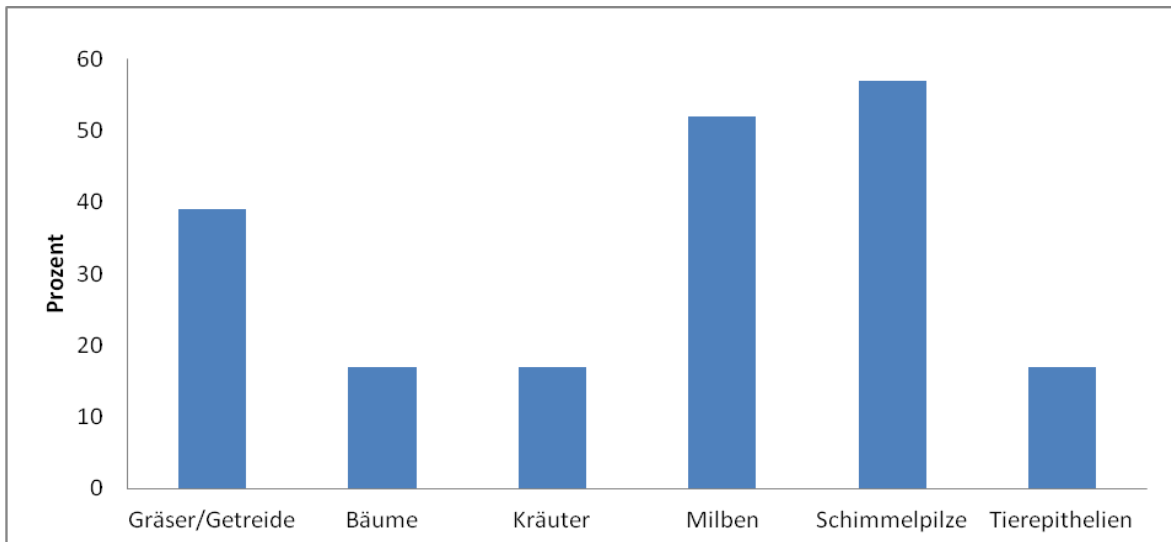


Abbildung 51: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf *Aspergillus fumigatus* sensibilisierten Patienten; n=23 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 17% der auf m3 sensibilisierten Patienten. In jedem dieser Fälle ist eine Sensibilisierung auf das Gräsermajorallergen nachweisbar. Halb so oft ist eine Reaktion auf g214 nachweisbar. Ebenfalls in der Hälfte der Fälle lassen sich positive IgE-Spiegel für das Baummajorallergen detektieren. Das Minorallergen t221 zeigt nur bei einem Viertel der auf Markerallergene reagierenden Patienten serologisch positive Testergebnisse.

In beiden Markerallergengruppen liegen jeweils zu gleichen Teilen Einzelsensibilisierungen auf die Majorallergene und gemeinsame Reaktionen auf Major- und Minorallergene vor.

***Alternaria alternata* (m6)**

Seren von 33 Patienten zeigen erhöhte IgE-AK-Spiegel.

Für 5 Patienten lassen sich monovalente Sensibilisierungen nachweisen.

Für 4 Probanden können oligovalente, für 24 Patienten (73%) polyvalente Sensibilisierungen ermittelt werden.

Das Durchschnittsalter der zu 85% männlichen Patienten beträgt 31 Jahre.

Die Häufigkeit der Untersuchung der Patientenseren bezüglich möglicher Sensibilisierungen auf die rekombinanten Allergene des *Aspergillus fumigatus* in dieser Arbeit liegt bei 48 bis 50 serologischen Tests pro Einzelallergen. Insgesamt können nur 4 Sensibilisierungen nachgewiesen werden. Die allesamt männlichen Patienten bewegen sich in einem Alter von 63 bis 68 Jahren. Aufgrund dieser sehr geringen Anzahl findet für die Pilzallergene m118, m219, m220, m221 und m222 keine detaillierte Auswertung statt. Die Pilzallergene m1, m2, m3 und m6 werden

je 808 bis 818-mal zur Bestimmung spezifischer IgE-AK eingesetzt. Insgesamt auf spezifische IgE-Antikörper werden 855 Patienten untersucht.

Kreuzreaktionen

Weitere positive Reaktionen richten sich v.a. gegen Hausstaubmilben, wobei sich *Dermatophagoides farinae* und das Roggenallergen die zweite Position teilen.

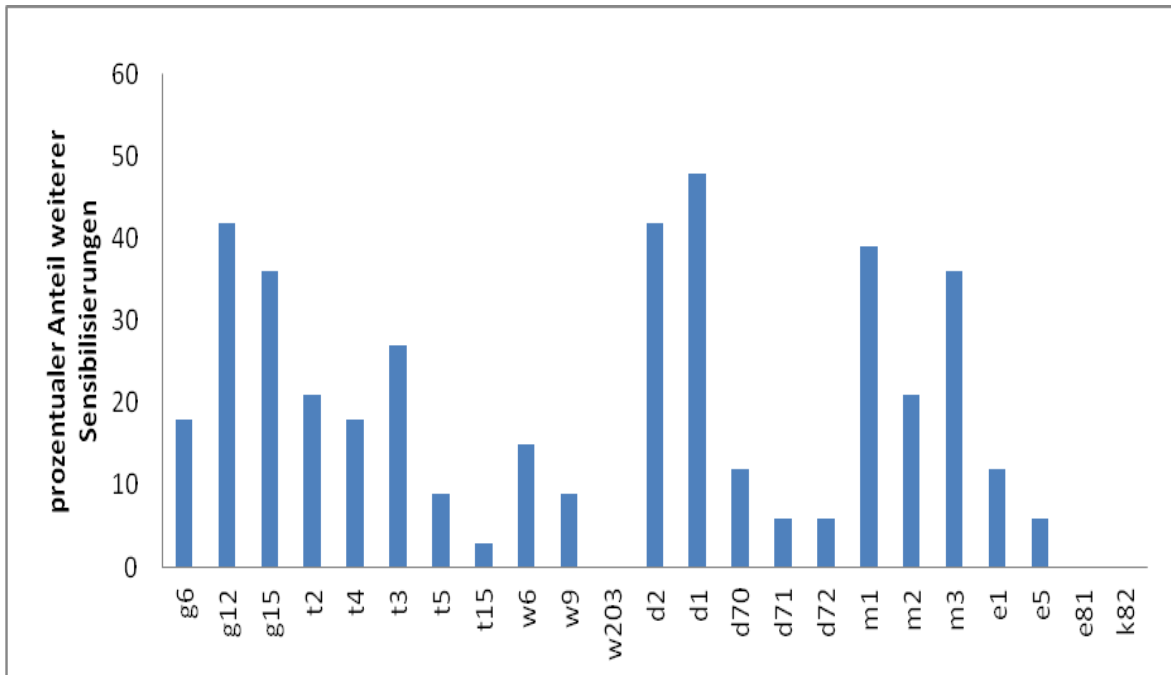


Abbildung 52: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 33 auf *Alternaria alternata* sensibilisierten Patienten; n=33 Patienten

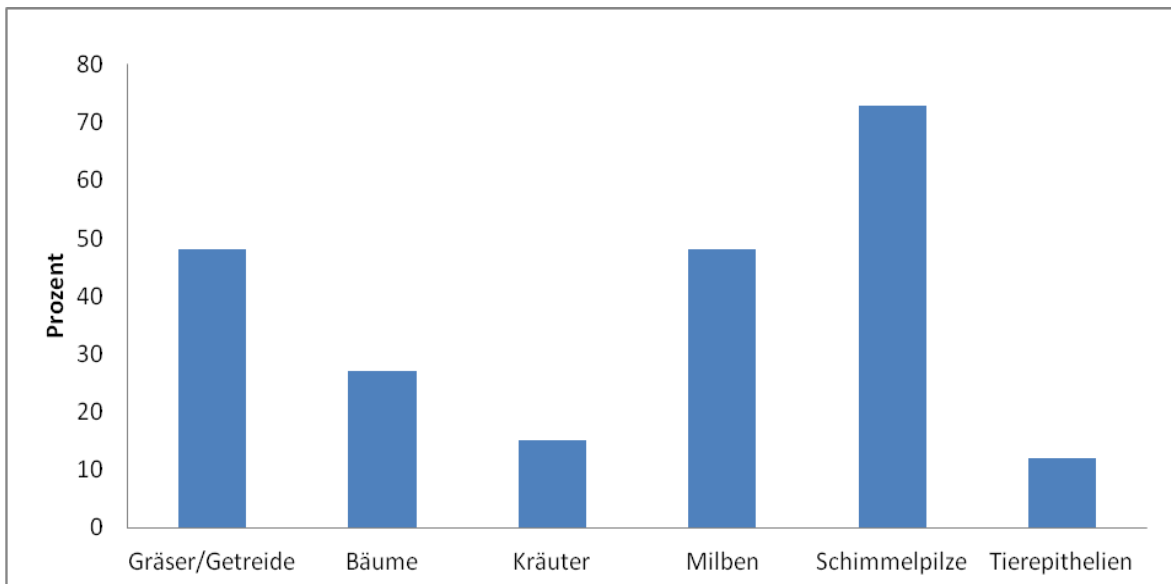


Abbildung 53: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf *Alternaria alternata* sensibilisierten Patienten; n=33 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 21% der auf m6 sensibilisierten Patienten. Darunter wird mit 86% am häufigsten auf g213 positiv reagiert. 71% zeigen

erhöhte IgE-Konzentrationen auf t215. Die Minorallergene g214 und t221 sind jeweils mit 14% Sensibilisierungen vertreten.

Innerhalb der Gräsermarkerallergene, sowie der Baummarkerallergene dominiert mit 83% für g213 bzw. 80% für t215 die Einzelsensibilisierung auf die Majorallergene deutlich vor der gleichzeitigen Sensibilisierung auf sowohl Major- als auch Minorallergene. Es können keine Einzelsensibilisierungen auf die Minorallergene g214 und t221 herausgestellt werden.

Die Schimmelpilzallergengruppe im Vergleich zu anderen Allergengruppen

Die Gruppe der auf Schimmelpilze sensibilisierten Patienten umfasst den geringsten Anteil an Sensibilisierungen. 52 Personen im Alter von 4 bis 80 Jahren gehören dieser Gruppe an. Der Altersmittelwert beträgt 38, der Median liegt bei 35 Jahren. Diese beiden Parameter liegen höher als bei den zum Vergleich stehenden Gruppen. Der größte Anteil an parallel existenten Sensibilisierungen richtet sich mit 48% gegen Milbenallergene. Ähnlich hoch liegt der Anteil in der Gruppe der Tierepithelien, während die Pollenallergengruppen einen Sensibilisierungsanteil von etwa 35% auf Milben aufweisen.

Im unmittelbaren Vergleich der Milben- mit der Pilzallergengruppe lautet das Fazit, dass fast jeder zweite auf Schimmelpilzallergene sensibilisierte Patient auch eine Sensibilisierung auf Milbenallergene aufweist. Hingegen reagiert nur jeder zwanzigste Patient mit nachgewiesener Sensibilisierung auf Milben auch auf Pilzallergene.

Der zweitgrößte Anteil an gleichzeitig vorhandenen Sensibilisierungen entfällt mit 37% auf Gräser-/Getreidepollenallergene. 23% sind auf mindestens ein Baumpollenallergen sensibilisiert. 12% reagieren auf Kräuterallergene. Auf Tierepithelien zeigen 8% positive Testresultate. Damit liegt dieser Anteil deutlich unter dem der anderen Allergengruppen.

Ausgehend von den 52 Patienten zeigen 29% Reaktionen auf mehr als zwei Allergengruppen. Das entspricht 15 Personen. Der prozentuale Anteil weiterer vorhandener Sensibilisierungen ist der geringste im Vergleich der Allergengruppen untereinander. Der Altersmittelwert dieser Patienten beträgt 33, der Median liegt bei 26 Jahren. 87% dieser Personen lassen positive Werte auf Pilz-Gräser-/Getreidepollen - und Milbenallergene erkennen. Ohne Beteiligung von anderen Sensibilisierungen sinkt die Anzahl der auf P-G-M (Pilze, Gräser/Getreide, Milben)

sensibilisierten Patienten auf 13%. 60% der auf mindestens drei Allergengruppen sensibilisierten Probanden entfallen jeweils auf die Gruppe Pilz-, Gräser-/Getreide- und Baumpollenallergene sowie die Gruppe Pilz-, Milben- und Baumpollenallergene. Betrachtet man nur die Dreierkonstellation, so verbleibt für die letztgenannte Kombination ein Anteil von 7%.

Gruppe der Tierepithelallergene

Allgemeines

Folgende Tierepithelien werden im Rahmen der Allergiediagnostik im Zeitraum dieser Studie getestet: Katze (e1), Hund (e5) und Schafwolle (e81). Von den 3021 Testungen zeigen 168 Testläufe serologisch positive Werte.

Monovalenzen sind in 25 Fällen nachweisbar, was 13% des monovalent sensiblen Patientenkollektives entspricht.

Katzenepithelien (e1)

157-mal lassen sich positive Werte bei der Bestimmung der spezifischen IgE-AK messen. Innerhalb des Cut-off der 78 Patienten weist die CAP-Klassen-Bestimmung einen Mittelwert von 2,82 auf. Die Standardabweichung liegt bei 1,07. 23 Patienten sind monovalent auf Katzenepithelien sensibilisiert. Somit nimmt diese Gruppe mit 12% am Gesamtanteil aller Monovalenzen die dritte Position, nach den Sensibilisierungen auf Roggen und Lieschgras, ein. 4% der Probanden zeigen oligovalente Sensibilisierungen. 81% der 157 Patienten sind polyvalent sensibilisiert.

Durchschnittlich sind die 157 zu 80% männlichen Personen 32 Jahre alt.

Kreuzreaktionen

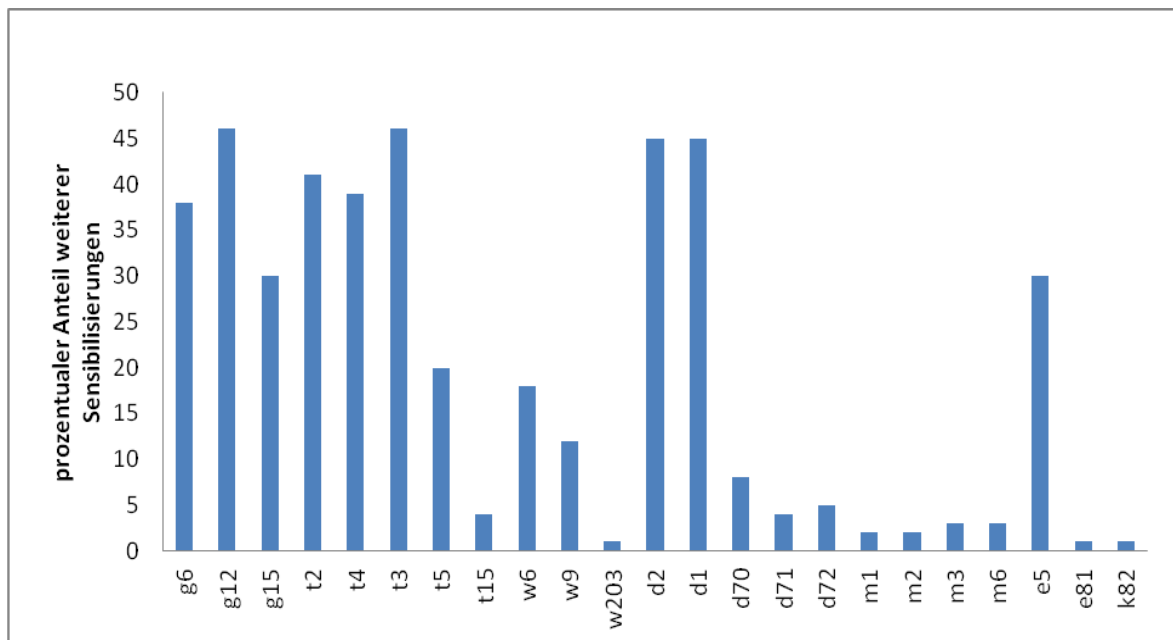


Abbildung 54: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 157 auf Katzenepithelien sensibilisierten Patienten; n=157 Patienten

Mit 46% liegen Roggen und Birke auf der Spitzenposition der weiteren Sensibilisierungen. Beide in dieser Studie getesteten Hausstaubmilbenspezies liegen gleichauf an zweiter Position mit jeweils 45% der positiven Reaktionen.

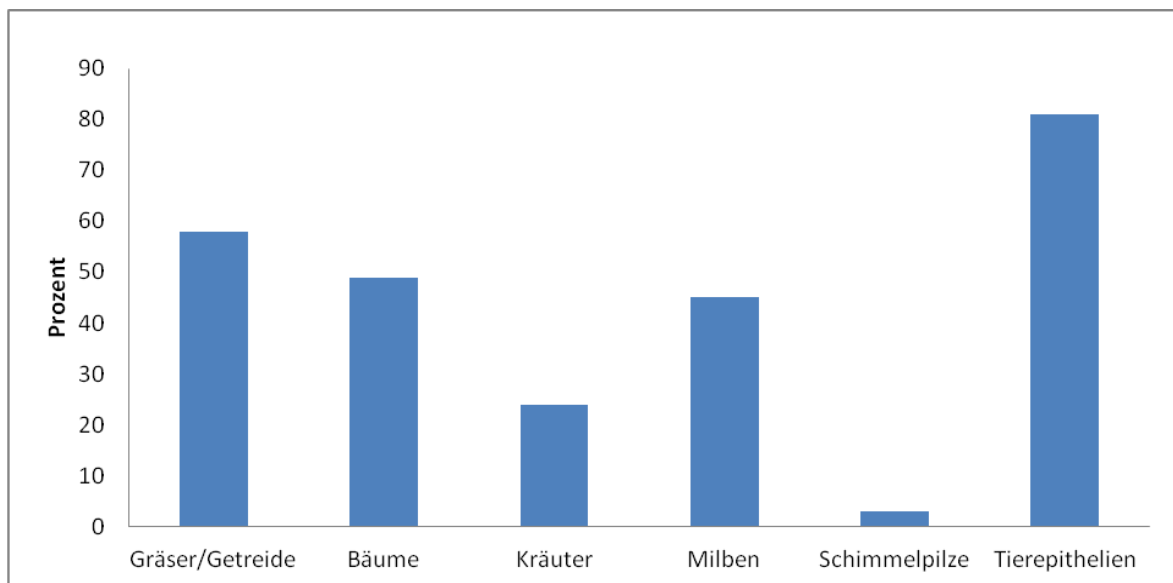


Abbildung 55: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Katzenepithelien sensibilisierten Patienten; n=157 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 33% der auf Katzenepithelien sensibilisierten Patienten. Darunter liegt der Anteil der auf g213 nachweisbaren Sensibilisierungen bei 92%, der für g214 bei 17%. 65% der positiven Resultate lassen sich t215 zuordnen. Auf das Minorallergen der Bäume reagieren 21% der Probanden.

Auf Gräsermarkerallergene zeigen 49 Personen positive IgE-Werte. Das Majorallergen liegt mit 82% an Einzelsensibilisierungen vor einer gleichzeitigen Sensibilisierung auf g213 und g214 mit 16%. Für einen Probanden lässt sich eine singuläre Positivreaktion auf das Gräserminorallergen detektieren.

Sensibilisierungen auf Baummarkerallergene zeigen sich bei 39 Patienten. Dabei dominiert die Sensibilisierung nur auf das Majorallergen in 72% der Fälle. Die gleichzeitige Reaktion auf sowohl t215 als auch auf t221 liegt mit 15% knapp vor der singulären Sensibilisierung bei 13% der Probanden auf das Minorallergen der Bäume.

Hundeepithelien (e5)

In 58 Fällen ergeben sich positive Testresultate. Innerhalb des Cut-off liegen die Werte von 17 Patienten. Die CAP-Klasse beträgt im Mittel 2,53, die Standardabweichung liegt bei 1,04.

2 Patienten reagieren monovalent auf e5. 12% der Probanden sind oligovalent und 84% polyvalent sensibilisiert.

Durchschnittlich liegt das Alter der zu 69% männlichen Patienten bei 31 Jahren.

Kreuzreaktionen

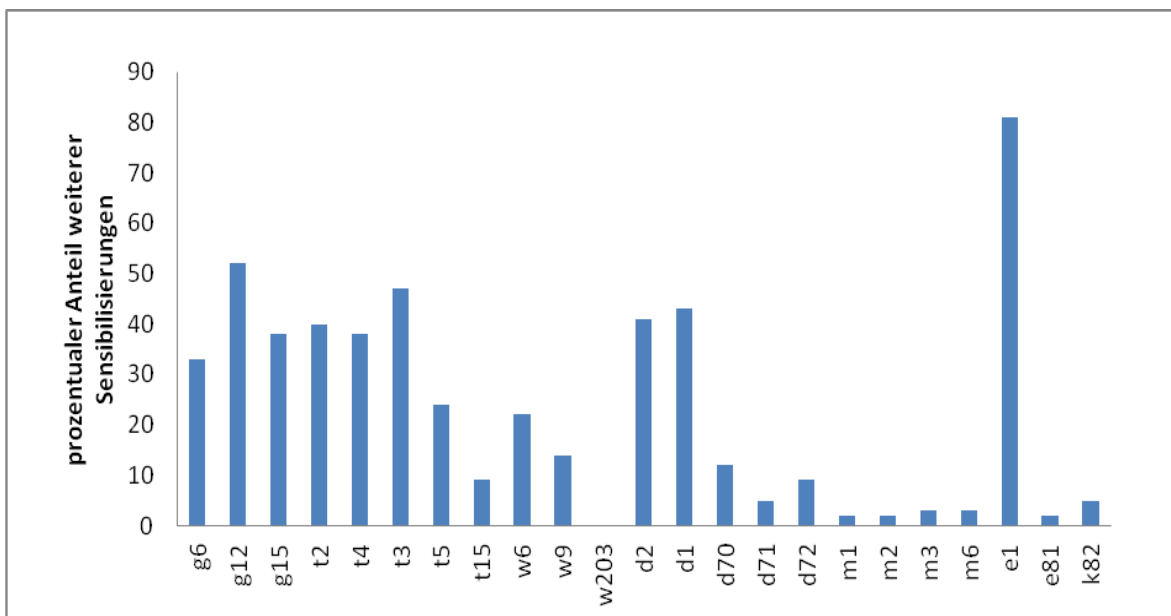


Abbildung 56: Darstellung aller weiteren Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) in Prozent gemessen an der Gruppe der 58 auf Hundeepithelien sensibilisierten Patienten; n=58 Patienten

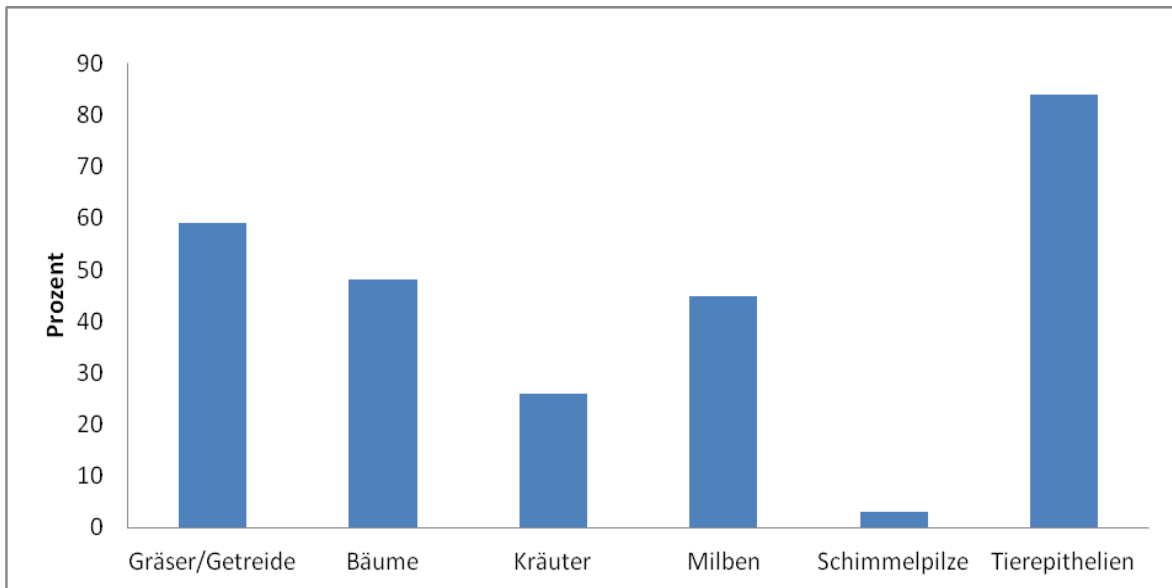


Abbildung 57: Prozentuale Darstellung der polyvalenten Sensibilisierungen der Patienten mit Verdacht auf Allergie (Bundeswehrkrankenhaus Ulm (2002 – 2007)) verteilt auf die einzelnen Allergengruppen ausgehend von der Gruppe der auf Hundeepithelien sensibilisierten Patienten; n=58 Patienten

Auf Markerallergene reagieren 28% der 58 Patienten. Bei jeder dieser Sensibilisierungen sind positive Reaktionen auf g213 vertreten. Der Anteil positiver Testergebnisse auf g214 liegt bei 19%, der für t215 misst 69%. 25% der Patienten dieser Subgruppe zeigen Sensibilisierungen auf t221.

Auf Gräsermarkerallergene reagieren 16 Personen. Die Einzelsensibilisierung auf das Majorallergen ist mit 81% am häufigsten. 19% der Sensibilisierungen richten sich gegen beide Gräsermarkerallergene.

Für 12 Probanden lassen sich positive Testwerte auf Baummarkerallergene nachweisen. Auch hier dominiert mit zwei Dritteln die singuläre Sensibilisierung auf das Majorallergen. Sowohl auf t215 als auch auf t221 reagieren 25% der Patienten. Eine Person zeigt eine Einzelsensibilisierung auf das Baumminorallergen.

Schafwolle (e81)

Bei 2 Patienten liegt eine Sensibilisierung vor, jeweils ohne klinische Symptome.

Einer der Patienten ist oligovalent, der andere polyvalent sensibilisiert.

Ihr Altersdurchschnitt beträgt 38 Jahre.

Die Tierepithelienallergengruppe im Vergleich zu anderen Allergengruppen

168 Patienten im Alter von 9 bis 73 Jahren zeigen Sensibilisierungen auf Tierepithelienallergene. Der Altersmittelwert beträgt 32, der Median liegt bei 27

Jahren. Dabei sind 60% der als sensibilisiert detektierten Personen auch auf mindestens ein Gräser-/Getreidepollenallergen sensibilisiert. 49% reagieren auf Baumpollenallergene, 47% auf Milbenallergene. Auf Kräuterpollenallergene zeigen 25% der Personen positive Testresultate. Am seltensten treten auch hier Reaktionen auf Pilzallergene bei 2% der Patienten auf. In dieser Gruppe spiegelt sich annähernd die Gesamtbetrachtung hinsichtlich der Verteilung der weiteren fünf Allergengruppen.

Ausgehend von den 168 Patienten zeigen 58% Reaktionen auf mehr als zwei Allergengruppen. Das entspricht 98 Personen. Ihr Altersmittelwert beträgt 31, der Median liegt bei 26 Jahren. 59% dieser Patienten lassen positive Werte auf Tierepithelien, Gräser-/Getreide- und Baumpollenallergene erkennen. Ohne Beteiligung von anderen Sensibilisierungen sinkt die Anzahl der auf T-G-B (Tierepithelien, Gräser/Getreide, Bäume) sensibilisierten Patienten auf 9%. 51% der auf mindestens drei Allergengruppen sensibilisierten Probanden gehören der Gruppe Tierepithelien-, Gräser-/Getreidepollen- und Milbenallergene an. Betrachtet man nur die Patientengruppe mit dieser Dreierkonstellation verbleibt ein Anteil von 13%. Die Kombination von Tierepithelien-, Baum- und Milbenallergensensibilisierungen umfasst einen Anteil von 49% zusammen mit anderen Sensibilisierungen. Nur auf diese drei Allergengruppen sensibilisierte Personen ergeben einen Anteil von 12%.

Latex (k82)

Von 160 untersuchten Patienten reagieren 2 monovalent und 11 Probanden polyvalent. Die Werte eines Patienten liegen innerhalb des Cut-off.

Kreuzreaktionen

Eine mögliche Kreuzreaktion auf Pfirsich lässt sich anamnestisch eruieren. Dieser männliche 21 jährige Patient zeigt ein polyvalentes Sensibilisierungsmuster und gibt Tabakkonsum an.

3.3.2 Verteilung der saisonalen versus der perennialen Allergene

Es wird weiterhin differenziert zwischen Sensibilisierungen, die saisonal, ausgelöst durch Pflanzenpollen, auftreten, und solchen, die perennial auftreten und in der Mehrzahl durch Milben, Tierepithelien und Pilzsporen hervorgerufen werden sowie Mischformen. Unter den 1254 Patienten mit Sensibilisierungen finden sich zu über

46% Personen, die eine rein saisonale Sensibilisierung aufweisen. Etwas mehr als einem Viertel der Sensibilisierten können aufgrund der Serologie perenniale Allergene zugeordnet werden. 28% der untersuchten Allergiker zeigen Sensibilisierungen auf sowohl saisonal als auch perennial auftretende Allergene. Als saisonal werden hierbei ausschließlich Pollen betrachtet; die Reaktionen auf Tiere und ihre Epithelien, Schimmelpilze und Latex der Gruppe der perennialen Allergene zugeordnet.

3.3.3 Bezugnahme zum zeitlichen Verlauf

Von Juni 2002 bis Dezember 2002 stellten sich 373 Patienten in der Allergologie der HNO des Bundeswehrkrankenhauses Ulm vor. Im Jahre 2003 wurden dort 499 Patienten mit Verdacht auf Allergien untersucht. Ihre Anzahl stieg im folgenden Jahr 2004 auf 541. In 2005 durchliefen 516 Patienten die genannten Allegietestverfahren. Im darauffolgenden Jahr ließen 707 Patienten Untersuchungen auf mögliche Sensibilisierungen in der HNO des BwKrhs Ulm vornehmen. Bis einschließlich Juni des Jahres 2007 wurden 368 Patienten auf Allergieverdacht hin umfassend getestet.

Vergleicht man die über die Monate und Jahre innerhalb des oben genannten Testzeitraumes gesammelten Daten, so ergibt sich ein positiver Trend hinsichtlich der Anzahl vorstelliger Patienten, der Anzahl der nachgewiesenen Sensibilisierungen, der Anzahl rein saisonaler Sensibilisierungen sowie der Anzahl der Mischsensibilisierten. Die Anzahl der rein perennialen Sensibilisierungen liegt über die Jahre etwa auf einem Niveau. Berechnet man die Differenz aus der Zahl der saisonalen und der Zahl der perennialen Sensibilisierungen, dann wird ein starker Anstieg der im BwKrhs Ulm nachgewiesenen saisonalen Empfindlichkeiten ersichtlich.

In 64% der reinen Pollenpolyvalenzen, was 292 Testläufen entspricht, reagieren Patienten positiv auf das Markerallergen t3 (Birkenpollen). Bei etwa 54% reiner Pollenpolyvalenzen zeigt sich eine Reaktion jeweils auf Erlen- und Roggenpollenallergene, was je 246 positiven Testläufen entspricht. Auch IgE-AK gegen Haselpollen lassen sich in 235 Testungen nachweisen. Das entspricht 52% aller Pollenpolysensibilisierungen. Reaktionen gegen die Majorallergene g213 und t215 stellen sich im Vergleich zu den Minorallergenen g214 und t221 je etwa fünf- und viermal häufiger dar.

4 Diskussion

Der große Krankheitskomplex der Inhalationsallergien spielt in der modernen Patientenversorgung eine enorme Rolle. Durchschnittlich sind 30% der Bundesbürger betroffen [78]. Diese enorme Zahl an Patienten zeigt die Notwendigkeit auf, diesen nicht nur eine hervorragende Therapie zur Verfügung zu stellen, sie macht auch eine hoch sensitive und sensible Diagnostik notwendig. Bisher nur unzureichend mit Daten belegt ist die Häufigkeit von speziellen Inhalationsallergien in Deutschland. Insbesondere mangelt es an Untersuchungen hinsichtlich des Auftretens und der Verteilung von Sensibilisierungen bezüglich der einzelnen Allergene und Allergengruppen innerhalb eines größeren Patientenkollektivs. Im internationalen Schrifttum finden sich nur wenige vergleichbare und aussagekräftige Studien. Das Ziel dieser Arbeit liegt in der Darstellung der Sensibilisierungsverteilungen einer über einen fünf-Jahreszeitraum untersuchten Patientengruppe eines großen Krankenhauses im süddeutschen Raum, um diese bisher für Deutschland bestehende Lücke zu schließen.

Seit einigen Jahrzehnten sehen wir uns mit einer stetigen Zunahme von Inhalationsallergien weltweit konfrontiert. Die Wissenschaft reagierte auf diesen Trend mit zahlreichen Studien über Ätiologie, Pathophysiologie, Epidemiologie, etc. Viele wichtige und interessante Erkenntnisse über Allergien und deren Auslöser konnten dabei gewonnen werden. Zum Beispiel weiß man heute, dass Pollen windbestäubender Samenpflanzen in erster Linie verantwortliche Auslöser von Typ I-Allergien weltweit sind [32]. In den vergangenen 25 Jahren gelang es, molekularbiologisch viele Informationen über Allergene zu gewinnen. Viele Pollenallergene ließen sich strukturell analysieren und charakterisieren [4]. Von besonderer Bedeutung sind bei der Analysierung der Allergene und deren einzelner Sequenzen die Proteinstrukturen.

Radauer et al. vergleichen in ihrer Studie von 2006 die in verschiedenen Datenbanken gespeicherten Erkenntnisse und arbeiten u.a. dabei heraus, dass Pollenallergene sich nur auf 29 von mehreren tausend Proteinfamilien verteilen. Expansine, Profilin und Calcium-bindende Proteine (CBP) stellen dabei die bedeutendsten Pollenallergenfamilien dar [73]. Es wird herausgestellt, dass CBP

und Profiline in vielen verschiedenen Pflanzen vorkommende IgE-reaktive Verbindungen darstellen und somit als Panallergene bezeichnet werden [87]. Patienten, die auf Profiline oder CBP positiv reagieren, haben nachweislich ein höheres Risiko multiple Sensibilisierungen auf Pollen zu entwickeln [56]. Mittels biotechnologischer und bioinformatischer Hilfsmittel ist es gelungen, allergene Proteine nach gemeinsamen dreidimensionalen Strukturen und Aminosäuresequenzen zu klassifizieren. So lässt beispielsweise die strukturelle bioinformatische Analyse erhaltener äußerer Hauptketten sowie Aminosäureseitenketten kreuzreaktiver Bet v 1-Homologer einen höheren Grad an Übereinstimmung mit nichtspezifischen Lipidtransportproteinen erkennen, als bei einem einfachen Sequenzvergleich. Das Birkenmajorallergen Bet v 1 ist nicht zuletzt auch von wesentlicher Bedeutung bei der Ausbildung von allergischen Kreuzreaktionen. Zahlreiche Vertreter der Bet v 1-Familie sind in pflanzlichen Nahrungsmitteln zu finden. Allein durch eine vorangegangene Sensibilisierung mit dem ursprünglichen Birkenpollenallergen Bet v 1 kann der Kontakt mit einem entsprechenden Lebensmittel zu einer Kreuzallergie führen [44]. Auch Graspollenallergene bergen bis auf wenige Ausnahmen ein hohes Potential zur Auslösung von Kreuzreaktivitäten [2,58].

Um dem immer bedeutsamer werdenden Krankheitskomplex der Inhalationsallergien wirkungsvoll begegnen zu können, ist es unerlässlich, eine hoch sensitive und sensible Diagnostik zu betreiben. Dazu zählen neben klinischer Untersuchung und Anamnese als wesentlicher Bestandteil vor allem Haut- und Labortestverfahren. Diese bieten u.a. den Vorteil, den Schweregrad einer Sensibilisierung oder allergischen Erkrankung quantitativ zu ermitteln und Kontrolle hinsichtlich Spezifität und Sensitivität zu ermöglichen.

Für die Serumtestung in dieser Arbeit findet das ImmunoCAP-System Anwendung, bei dem, anders als bei herkömmlichen Allergietestungen, mittels Einzelallergenkomponenten die im Serum befindlichen spezifischen IgE-Antikörper quantitativ erfasst werden. Hierbei ergeben sich Analysemöglichkeiten der Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung körperlicher allergiebezogener Beschwerden. Es ergeben sich ebenso Möglichkeiten der Diagnose von Kreuzreaktionen sowie die Ermittlung der Wirkungswahrscheinlichkeit und der Indikation einer SIT. Nicht zuletzt die reproduzierbare Genauigkeit der detaillierten Wertebestimmung sowie die sorgfältige und automatisierte Dokumentation mit einer Minimierung von

Fehlerwahrscheinlichkeiten, u.a. durch integrierte und elektronische Datenerfassung, begründen die Anerkennung dieser Methode in der Wissenschaft [45].

Obwohl sich zunehmend epidemiologische Studien finden, in denen die Häufigkeit von Symptomen und Symptomkomplexen verschiedener Populationen nicht nur in einzelnen Ländern sondern auch vergleichend in verschiedenen Staaten dargestellt werden, sind Studien, die die Verteilung auf die einzelnen Allergene und Allergengruppen darstellen, rar.

Die “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” und die “European Community Respiratory Health Survey” beschäftigen sich unter anderem mit den epidemiologischen Aspekten der Allergieverteilungen. Es ist uns jedoch keine deutsche Studie bekannt, die die Verteilung der einzelnen Allergene so umfassend darstellt wie in der vorliegenden Arbeit.

Die stetige Zunahme an Inhalationsallergien gibt den Wissenschaftlern, trotz seit Jahrzehnten intensiver wissenschaftlicher Bemühungen um das Verständnis über die Wirkungsweise und dem wirkungsvollen Entgegenwirken und Eindämmen von Allergien, ständig neue Fragen auf.

Diese Arbeit spiegelt den über den Untersuchungszeitraum aktuellen Bestand an Sensibilisierungen auf Inhalationsallergene wider.

Das Spektrum des Patientenkollektives dieser Studie umfasst zu knapp einer Hälfte Soldaten aus dem gesamten Bundesgebiet. Etwas mehr als die Hälfte der etwa 3000 untersuchten Patienten setzt sich aus gesetzlich und privat versicherten Personen hauptsächlich des Großraumes Ulm zusammen, die sich im Zeitraum Juni 2002 bis Juni 2007 im Bundeswehrkrankenhaus Ulm auf das Vorliegen von Inhalationsallergien untersuchen ließen.

Durch das vergleichbar hohe Patientenaufkommen dieser Klinik und die damit verbundenen großen Mengen an gewonnenen Datensätzen ergeben sich Aussagen und Trends zur Verteilung von Sensibilisierungen, die auch über die Grenzen Süddeutschlands hinweg Gültigkeit besitzen dürften.

Regionale Unterschiede, sowie sich jährlich ändernde Bedingungen haben, wie Buters et al. in ihrer Studie von 2008 beschreiben, u.a. großen Einfluss auf die Menge der freigesetzten Bet v 1-Proteine [22]. Ebenso gibt es auch Varianzen von Baum zu Baum sowie klimatisch bedingte Unterschiede der Pollenflugzeiten. Nicht

zuletzt jedoch trägt das große Einzugsgebiet der im Bundeswehrkrankenhaus Ulm behandelten Patienten diesen Einflussgrößen weitgehend Rechnung.

Bezugsquellen zur Wiedergabe der Allergenhäufigkeit stellen im internationalen Schrifttum häufig Auswertungen von Fragebögen und Patientenangaben dar [3,20,29,40,54].

In der vorliegenden Studie dienen die klinisch- apparativen Befunde als Ausgangspunkt der Untersuchung.

Durch sehr verschiedene Studiendesigns stellt sich der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Quellen als recht komplex dar. Es wird hier der Versuch unternommen, Arbeiten mit verschiedenen Fragestellungen, aber genauer Datenbeschreibung erneut zu untersuchen und vergleichbare Ergebnisse herauszustellen. Diese werden dann entsprechend der möglichen Unterschiede beleuchtet und diskutiert. Obwohl die Datenlage im internationalen Schrifttum bezüglich der regionalen Allergenverteilung der verschiedenen Einzelallergene äußerst dünn ist, wird der Versuch unternommen, zu jedem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Allergen internationale Vergleichswerte zu finden. Die Verteilung der einzelnen Allergien auslösenden Substanzen in den verschiedenen Regionen variiert naturgemäß massiv und ist der wichtigste Punkt regionaler Unterschiede. Aber auch Lebensgewohnheiten und sozioökonomische Umstände tragen deutlich zur unterschiedlichen Verteilung und Häufigkeit von Allergien bei.

Eine Reihe von zum Vergleich herangezogenen Arbeiten bedient sich für den Nachweis von Sensibilisierungen ausschließlich der Prick-Testung. In der vorliegenden Arbeit werden hingegen beide Methoden eingesetzt. Laut dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie aus dem Jahre 2004 sind die serologische Bestimmung des spezifischen IgE und die Hauttestung zur Diagnostik von Allergien als gleichwertig zu betrachten. Jedoch scheint laut Ciprandi et al. die Serum-IgE-Messung geeigneter zu sein als die Prick-Testung [25]. Diese italienische Studie aus 2010 bezieht ihre Ergebnisse zwar nur auf polysensibilisierte Patienten. Dennoch zeigt auch in der vorliegenden Arbeit ein

überwiegender Anteil von 87% der Patienten, gemessen an der Gesamtzahl der positiv getesteten Probanden, Polysensibilisierungen.

Die vorliegende Arbeit stützt sich daher besonders auf die Ergebnisse der serologischen Ermittlung zur Bestimmung von Sensibilisierungen. Gemessene Prick-Werte haben bei ihrer Auswertung ergänzenden Charakter oder führen zum Ausschluss bei der Anlage der Maßstäbe des Cut-off. Auffällige Prick-Werte sind außer bei eindeutig zuzuordnender Klinik Grundlage zur Bestimmung des spezifischen IgE.

Nichtsdestotrotz folgt eine vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse beider in dieser Arbeit verwendeten Testmethoden beginnend mit der Darlegung der Häufigkeiten positiver Prick-Werte.

Die Gruppe der Gräser- und Getreidepollenallergene stellt in Deutschland eine sehr bedeutsame Gruppe der Allergie auslösenden Substanzen dar. Im Vergleich mit den anderen Allergengruppen liegen in dieser Studie für die genannte Gruppe die meisten positiven Prick-Befunde vor. Die Spitzenposition der Gräser wird auch durch die paneuropäische GA2LEN Hautteststudie I von Heinzerling et al. aus dem Jahre 2009 bestätigt [42].

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich unter allen getesteten Allergenen die meisten Hautreaktionen auf das Lieschgrasallergen. Dies wird durch mehrere andere Arbeiten bestätigt. So stellen unter anderem Bousquet et al. heraus, dass die Lieschgrassensibilisierung unter den verschiedenen getesteten Pollenspezies dominiert [17,27]. Dem folgen Reaktionen auf Roggen- und Weizenpollenallergene.

Mit einigem Abstand zeigen sich positive Prick-Reaktionen auf Baumpollenallergene, hier geführt von Birkenallergenen, danach in absteigender Reihenfolge auf Hasel-, Erlen-, Buchen- und Eschenallergene. Zwar liegen in den Untersuchungen von Heinzerling et al. die Gräser- und Baumpollenallergengruppen hinsichtlich der Sensibilisierungsrate dichter beieinander, jedoch lässt sich auch dort die Abfolge Birke vor Hasel vor Erle wiederfinden [42].

Sensibilisierungen auf Birke sind in Nord- und Mitteleuropa, darunter Deutschland, mit am häufigsten vorkommend [17].

Weniger oft ergeben sich Hautquaddeln auf das Einpricken der Kräuterallergene von Beifuß, Wegerich und Raps in absteigender Reihenfolge.

Wöhrl et al. von der Medizinischen Universität Wien zeigen in ihrer 2006 veröffentlichten Arbeit einen ähnlichen Trend der Sensibilisierungshäufigkeit wie er sich in dieser Studie darstellt. Mit jeweils 62% liegen in beiden Arbeiten Sensibilisierungen auf Graspollen an erster Position, gemessen am Anteil der sensibilisierten Patienten. Positive Reaktionen auf Birke treten bei 41% der Patienten in der österreichischen und bei 40% der Probanden in der vorliegenden Studie auf. Der Anteil der auf Beifuß sensibilisierten Personen dieser Arbeit liegt mit 26% gegenüber 22% leicht über dem der Wiener Studie [97].

Die Anzahl der Pollensensibilisierten im Vergleich zur Gesamtzahl der Sensibilisierungen liegt in dieser Arbeit bei 74%. Peternel et al. kommen in Ihrer Studie in Zagreb / Kroatien mit 78% zu einem ähnlichen Ergebnis, was die Bedeutung der Pollensensibilisierungen hervorhebt. Allerdings bedienen sich die kroatischen Wissenschaftler ausschließlich der Prick-Testung zur Detektion der sensibilisierten Patienten, während in der vorliegenden Arbeit beide Methoden eingesetzt werden. Den Schwerpunkt stellt aufgrund höherer Präzision und Aussagekraft in dieser Arbeit die serologische Untersuchung dar, wodurch abweichende Ergebnisse im Vergleich zur kroatischen Studie erklärt werden können. In Zagreb liegt die Zahl der u.a. auf Birkenpollen Sensibilisierten bei 33%. Der Anteil der im Bundeswehrkrankenhaus Ulm nachgewiesenen Sensibilisierungen auf Birkenpollen im Vergleich zur Gesamtzahl der positiv auf Pollenallergene reagierenden Patienten beträgt 65% und ist damit fast doppelt so groß. Regionale Varianzen der Verbreitung der Allergene sowie die bereits genannten Unterschiede der Testmethode sind mögliche Ursachen dieser auseinanderliegenden Werte. Die Häufigkeit der Sensibilisierung auf andere Inhalationsallergene, z.B. Milben, Pilze und Tierepithelien wird bei Peternel et al. mit 22% für die Region Zagreb / Kroatien angegeben. Dieser Wert kann bei den aus dem Großraum Ulm stammenden Patienten mit 26% nahezu reproduziert werden [74].

Innerhalb der Milbengruppe treten positive Prick-Ergebnisse am häufigsten bei der Testung auf *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1) auf. Es folgt die Reaktionshäufigkeit auf die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides farinae* (d2). Auch

Heinzerling et al. stellen in ihrer Arbeit die Dominanz von d1 gegenüber d2 heraus [42]. Weniger als halb so oft ergeben sich positive Hautreaktionen auf die Vorratsmilben *Acarus siro* und weiter in absteigender Reihenfolge auf *Lepidoglyphus destructor* und *Tyrophagus putrescentiae*.

Im Verhältnis zu den 1235 sensibilisierten Patienten dieser Studie beträgt der Anteil der auf d2 positiv getesteten Patienten 39%, derjenigen der auf d1 positiv reagierenden Patienten 40%. Demgegenüber können Yuen et al. in ihrer Arbeit, für die nahezu im gleichen Zeitraum Patienten aus Hong Kong / China untersucht wurden, einen Prozentsatz von 94 für Milbensensibilisierungen der Arten d2 und d1 nachweisen, gemessen an der Gesamtzahl der detektierten Sensibilisierungen [100]. In einer ebenfalls im Untersuchungszeitraum dieser vorliegenden Arbeit entstandenen Gesamt-Chinesischen Studie von Li et al. ergeben sich im Vergleich immer noch sehr hohe Werte von 59% bezogen auf die Sensibilisierungen auf d2. Am zweithäufigsten liegen laut Li et. al. in ihrer Arbeit positive Prick-Reaktionen auf d1 mit 57,6% vor. Deutlich seltener sind Sensibilisierungen auf andere Allergene [53].

Mit 14% belegen in China Sensibilisierungen auf Hundepithelien den dritten Rang, vor Katzenepithelien, Schimmelpilzmischungen, der Gräser- und der Baumpollenmischung [53]. Hausstaubmilbenallergene stellen somit die mit Abstand bedeutendste Quelle der Sensibilisierungen von Patienten mit Asthma und/oder Rhinitis in China dar. Besonders betroffen sind die Menschen in den südwestlichen Regionen und dem südlichen Küstenbereich Chinas. Diese subtropischen und tropischen Klimazonen zeichnen sich durch ganzjährig hohe Temperaturen und hohe Luftfeuchtigkeit aus – den idealen Lebensbedingungen für Milben. Untersuchungen von Staubproben aus Klimaanlageanlagen ergeben laut Bai et al. signifikant höhere Konzentrationen an Fragmenten von Hausstaubmilben in eben diesen südlichen Regionen Chinas [7]. Es wird vermutet, dass die Innenraumkonzentration an Hausstaubmilben im Süden und in den Küstenregionen Chinas höher als im übrigen Teil des Landes ist und sich aufgrund dessen auch die deutlich höhere Prävalenz an Sensibilisierungen auf Hausstaubmilben in diesen wärmeren und feuchteren Regionen erklären lässt [53]. Dies ist ein typisches Beispiel für das regional sehr unterschiedliche Auftreten von speziellen Allergien. Gleichzeitig zeigt es damit auch die Notwendigkeit auf, Klimaanlageanlagen nicht nur als Reservoir von Bakterien und Pilzstämmen und damit

als Krankheitserregerverteiler sondern auch als potentiell gefährliche Allergenquelle zu betrachten und entsprechend zu warten. Bei Allergiebeschwerden im Rahmen einer Allergenkarenzempfehlung ist zu prüfen, ob diese hier als Auslöser in Betracht kommen. Gerade die Autoklimaanlage, die zumeist einen Pollenfilter vor der Ansauganlage der Frischluft aufweist, kann hier trotz intaktem Filter eine Allergenquelle darstellen und sollte im Rahmen der Allergiediagnostik mit betrachtet werden.

Bei den Pilzmischungen dieser Arbeit zeigt sich, dass die positiven Prick-Resultate auf die Pilzmischung I eineinhalb-mal so häufig auftreten, wie auf die Mischung II.

Reaktionen im Rahmen des Prick-Tests auf Katzenepithelien (e1) sind dreimal so häufig wie positive Ergebnisse auf Hundepithelien (e5) und acht- bis neunmal so häufig wie Schafepithelien. Sensibilisierungen auf Katzenepithelien belegen nach denen auf Pollen und Milben den dritten Rang in dieser Studie. Bergmann et al., deren Arbeit die Auslöser von Atemwegsallergien näher beleuchtet, ermitteln den größten Anteil für die Pollenallergene mit über 85%. Dem folgen mit 38% Milben, danach an dritter Stelle mit 28% Katzenepithelien. Erst mit 14% schließen sich Schimmelpilze an, dicht gefolgt von Hundepithelien mit einer Häufigkeit von 13% [11]. Alle genannten Mengenverhältnisse lassen sich durch die hier vorgelegte Arbeit reproduzieren.

Eine Studie von Heinzerling et al. von 2009 weicht in einigen Punkten davon ab. So belegt in der GA2LEN Hautteststudie I die Allergengruppe der Tierepithelien nach den Pollen den zweiten Rang. Dort liegt die Sensibilisierungsrate bei 28,1% für e1, dicht gefolgt von 27,4% für e5. Dieser letzte Wert für die Sensibilisierung auf Hundepithelien erscheint sehr hoch. In der vorliegenden Arbeit liegt die Häufigkeit der Sensibilisierung auf e5 bei 6,8%. Ein Vergleich mit den Daten von Bergmann et al. deutet auf die Validität der hier in Ulm ermittelten Werte hin. Diese starke Divergenz lässt sich vermutlich durch die Struktur der an der Studie beteiligten Patienten erklären. So finden sich in der vorliegenden Arbeit viele Soldaten. Aufgrund von Lehrgängen, Versetzungen und Auslandseinsätzen fällt der Anteil an Tierhaltern unter diesen Patienten vermutlich deutlich geringer aus als in der von Heinzerling et al. zugrunde liegenden Patientenstruktur. Auch dominiert dort der Frauenanteil leicht. Sensibilisierungen auf Milben treten erst mit

einigem Abstand auf Hundepithelien auf. Ziel der Studie war es, ein europaweit einheitliches Procedere für den Prick-Test anzuregen und zu etablieren. Vermutlich liegen im Versuchsaufbau auch zu dieser Studie Unterschiede vor, die die o.g. sinnvolle Intention nochmals unterstreichen [42].

Auch zu der Studie von Wöhrl et al. ergibt sich ein größerer Unterschied bei der Betrachtung der Sensibilisierungen auf Katzenepithelien. Während in der vorliegenden Studie 17% der sensibilisierten Probanden auf e1 reagieren, können die Wiener Wissenschaftler einen fast doppelt so großen Anteil von 30% nachweisen. Der Grund liegt hier in der deutlich erhöhten Katzendichte pro Haushalt im Großraum Wien im Vergleich zum Großraum Ulm, wie Statistiken des Industrieverbandes Heimtiere (IVH) aus den Jahren 2006 und 2009 belegen.

Grundlage der Einteilung von Wöhrl et al. in die Kategorie „positiv“ waren eindeutige anamnesticke Hinweise auf das Vorliegen einer Sensibilisierung in Verbindung mit einem positiven Prick-Test [97]. Obwohl die österreichische Arbeit auf einer wesentlich geringeren Zahl an untersuchten Patienten basiert, lassen sich große Ähnlichkeiten der Verteilung der Sensibilisierungen insbesondere auf Pollen erkennen.

Innerhalb des untersuchten Kollektivs fallen 1% Latexsensibilisierungen im Prick-Test auf. Im internationalen Schrifttum wird jedoch eine deutlich höhere Prävalenz angenommen, da Latex eher als Kontaktallergen, jedoch nicht so häufig als Inhalationsallergen auftritt. In selektiertem Patientengut, wie zum Beispiel Krankenhauspersonal, findet man wiederum wesentlich höhere Prävalenzen als unter dem Bevölkerungsdurchschnitt [9,81]. Dies zeigt, dass auch das Arbeitsumfeld und die Arbeitsumgebung sowie das individuelle Allergenaufnahmemuster hinweisgebend für eine bestimmte Allergiemanifestation sein können und innerhalb der Allergiediagnostik mit betrachtet werden müssen.

In Betrachtung der Einzelallergene fällt der Prick-Durchschnittswert der rauchenden Patienten geringer aus als bei der jeweiligen Gesamtpatientenzahl. Dieser Trend setzt sich auch im Vergleich der Raucher zu den nicht-, ehemals- und passiv Rauchenden fort. Schon 1996 konnten Baldacci et al. nachweisen, dass junge Leute und solche, die niemals geraucht haben, größere Prävalenzraten hinsichtlich der Haut-Prick-Testreaktionen aufweisen [8]. Die

italienischen Wissenschaftler zitieren auch eine Studie von Mensinga et al., in der eine inverse Assoziation zwischen positivem Haut-Prick-Test und Zigarettenkonsum beschrieben wird [63]. Eine Signifikanz ließ sich dort nur bei Männern erkennen. In Anlehnung an die Literatur konnten demnach die erwarteten niedrigeren Prick-Mittelwerte der rauchenden Patienten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, begründet aus den Daten eines vorwiegend männlichen und relativ jungen Patientenguts.

Bei der **serologischen** Untersuchung nehmen Pollensensibilisierungen den ersten Rang ein. In dieser Arbeit liegt ihr Anteil bezogen auf die Anzahl der sensibilisierten Patienten bei 74%. Auch in einer 2005 groß angelegten spanischen Studie weisen Navarro et al. auf die Dominanz der Pollensensibilisierungen mit einem dortigen Anteil von 51% hin [67].

In der serologischen Einzeltestung auf spezifische IgE-Antikörper dominieren in dieser Arbeit diejenigen gegen Birkenpollenallergene. Knapp 19% der Patienten, die im beschriebenen 5-Jahres-Zeitraum wegen allergischer Beschwerden in der Abteilung für HNO-Heilkunde des Bundeswehrkrankenhauses Ulm vorstellig wurden, zeigen Antikörpermengen mindestens der CAP-Klasse 2. Unter Vernachlässigung derer, die keine Sensibilisierung aufweisen, liegt die Quote sogar bei über 44%.

B. Wüthrich weist in seiner Arbeit von 2009 auf die hohe Allergenität der Birkenpollen im Zusammenhang mit den sich verändernden Umweltverhältnissen, wie erhöhter Luftverschmutzung und Ozonbelastung, hin. Durch die Zunahme der Erderwärmung blühen die Pflanzen nicht nur früher, auch die Pollenanzahl ist wesentlich höher und die Oberflächenstruktur der Pollen verändert sich dahingehend, dass sich die allergene Potenz steigert. Diese Phänomene korrelieren ebenso mit der regionalen Luftschadstoffbelastung [98].

D'Amato et al. beschreiben die Birkenpollen auch als die allergisch wirksamsten und bedeutsamsten Baumpollen und betonen, neben den klimatischen Veränderungen und deren Auswirkungen auf die Pollenflugzeiten, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten gestiegene Beliebtheit der Birke für die Gestaltung von Parkanlagen, öffentlichen Plätzen und Gärten [31].

Am zweithäufigsten vertreten sind innerhalb der serologischen Testung Sensibilisierungen gegen die europäische Hausstaubmilbe, *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1), die in dieser Studie 17% des genannten Patientenkollektivs betrifft. In der 2005 von Navarro et al. durchgeführten spanischen Studie wird dieser Wert noch übertroffen. Dort stellt d1 das Einzelallergen mit der höchsten Prävalenz innerhalb der Studie mit einem Anteil von 39% dar [67].

In Japan nehmen ebenfalls Hausstaubmilben, die Prävalenz betreffend, die erste Position innerhalb der Inhalationsallergene ein, wie Masuda et al. in ihrer Studie von 2008 erklären [60]. So liegt in Japan bei der Mehrheit der Patienten mit perennial auftretender allergischer Rhinitis eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben vor [51,61]. Ebenso wie in China scheint hier die Benutzung von Klimaanlage ursächlich für das deutlich erhöhte Allergierisiko gegen Milben.

Nahezu ebenso häufig wie auf d1 lassen sich in der vorliegenden Studie entsprechende Reaktionen auf das Roggenallergen feststellen.

Aufgeschlüsselt nach Einzelallergenen nehmen somit Vertreter der Pollenallergene in dieser Arbeit den ersten und dritten Rang ein. Das unterstreicht die immense Bedeutung der Pollenallergene als Ursache von Sensibilisierungen.

D'Amato et al. beschreiben in ihrer Arbeit die Gräserpollen als die europaweit bedeutsamste Ursache für Pollinosis [31]. Einen Artikel von Emberlin et al. zitierend, werden Häufigkeiten von 8% bis 35% für Sensibilisierungen auf Gräserpollen unter jungen Erwachsenen der Europäischen Gemeinschaft genannt [34]. Innerhalb der 2928 Untersuchten dieser Arbeit liegt der Anteil der bis einschließlich 30-Jährigen bei 1315 Patienten oder 45%. Bei diesem Teilkollektiv liegt der Anteil der Sensibilisierungen auf Gräserpollen bei 12%. Die hier gewonnenen Zahlen lassen sich demnach bestätigen.

Am vierthäufigsten richten sich in dieser Studie Sensibilisierungen gegen *Dermatophagoides farinae* (d2). 14,5% der 2928 in dem 5-Jahres-Untersuchungszeitraum getesteten Patienten sind auf Hasel sensibilisiert, 12,5% entfallen auf Lieschgras. In absteigender Reihenfolge von 10% bis 5% liegen die Häufigkeiten der Sensibilisierungen auf Weizen, Buche, Beifuß und Katzenepithelien, dicht gefolgt von knapp 5% der vorstelligen Patienten mit Sensibilisierungen auf Wegerich. Reaktionen auf die Majorallergene von Lieschgras (Phl p 1 + 5) und Birke (Bet v 1) liegen bei 10,5% und 8,5%.

Vergleicht man die Markerallergen-Profiluntersuchungen von Patienten mit Lieschgras- und Birkenpollensensibilisierungen mit der Arbeit von Mühlmeier et al., so zeigen sich bei dieser Studie nur etwa halb so große Anteile von polyvalent sensibilisierten Patienten mit entsprechenden Reaktionen auch auf Minorallergene [65]. IgE-Antikörper gegen die Nebenallergene der Birke bei fehlendem Hauptallergen können hier nur bei 9% der Patienten nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung könnte ein Zeitversatz der Untersuchungen darstellen. Die Zahl der auf Markerallergene untersuchten Patienten nimmt schon innerhalb dieser Studie jährlich zu mit gleichzeitigem Anstieg der Positivtestungen. Bei der von Mühlmeier et al. 2009 veröffentlichten Arbeit kann bei späteren Auswertungen ein umfangreicheres Patientenkollektiv zugrunde gelegen haben. Die stetige Zunahme an Inhalationsallergikern kann zudem eine Rolle auch bei der Verteilung der Markerallergensensibilisierungen spielen.

In Betrachtung dieser Arbeit lassen sich Kreuzreaktionen vor allem innerhalb der entsprechenden Allergengruppen herausstellen. Niederberger et al. gelangen in ihrer Studie über u.a. Bet v 1 homologe Allergene der Gruppe der Fagalenpollen (Buchenartigen) zu ganz ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Kreuzreaktivitäten innerhalb einer auf Birke sensibilisierten Kohorte. In Abhängigkeit ihrer taxonomischen Verwandtschaftsbeziehungen liegen die Kreuzreaktionen dort auf Erle mit 94% vor denen der Hasel mit 89% [68]. Die Werte der vorliegenden Studie messen 81% für Erle und 76% für das Haselallergen t4. Die im Vergleich geringeren Prozentsätze dieser Arbeit lassen sich auf das jeweilig verschiedene Studiendesign zurückführen. Der österreichischen Studie liegt eine deutlich geringere Zahl an Patientenseren aus insgesamt vier verschiedenen Nationen zugrunde. Der Cut-off definiert sich nach u.a. positivem SPT (Skinpricktest) und einer CAP-Klasse 1 und ist damit niedriger angelegt als in der vorliegenden Arbeit.

In der Einzelbetrachtung der Allergengruppen der drei häufigsten Quellen für Sensibilisierungen liegt der Anteil der auf Gräserpollen sensibilisierten Patienten bei über 50%, gemessen an der Gesamtzahl der 1235 sensibilisierten Probanden aus dem genannten Untersuchungszeitraum.

47% der Sensibilisierten weisen positiv gewertete Mengen an spezifischen IgE-Antikörpern gegen Baumpollenallergene auf. Was die Milbenallergene betrifft, so zeigen sich bei 44% der Sensibilisierten positive Testresultate.

In der Studie von Navarro et al. reflektiert sich der Anteil an Hausstaubmilbenallergikern mit 42% [67]. Matricardi et al. untersuchen den Einfluss von Inhalationsallergenen auf Kinder mittels spezifischer IgE-Antikörperbestimmung ebenfalls durch die ImmunoCAP-Methode der Firma Phadia. Für diese in 2009 veröffentlichte deutsche Studie wurden von 273 Kindern jeweils im Alter von 2, 5, 7 und 10 Jahren spezifische IgE-Antikörperkonzentrationen für die Allergene *Dermatophagoides pteronyssinus*, Katzen- und Hundepithelien, Birke und ein Gräserpollenmix ermittelt. Neben der Aussage, dass die Prävalenz der Sensibilisierungen auf jedes der Allergene während der Kindheit ansteigt, lässt sich ab dem 5. Lebensjahr auch eine bestimmte Abfolge innerhalb der Verteilungshäufigkeit der Sensibilisierungen erkennen [62]. Die von Matricardi et al. mit Gräser > Birke > Milbe > Katze > Hund herausgearbeitete Hierarchie lässt sich durch die hier vorliegende Studie bestätigen. Dem gegenüber stellt eine auch von Matricardi et al. zitierte neuseeländische Studie aufgrund größerer dortiger Milbenexposition eine höhere Prävalenz an Sensibilisierungen auf Innenraumallergene im Vergleich zu Pollensensibilisierungen heraus [6,62]. Dies zeigt, dass die Exposition eine entscheidende Auswirkung auf die Prävalenz einer Sensibilisierung hat.

Das monovalent mit Abstand dominierende Allergen dieser Studie ist das Roggenpollenallergen (g12). Jede fünfte monovalente Sensibilisierung richtet sich gegen dieses Getreideallergen. Es folgen mit 14% Monovalenzen auf Katzenepithelien, dicht dahinter mit 13% liegen monovalente Sensibilisierungen auf die europäische Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1).

Der Anteil der monovalent auf Birkenpollen sensibilisierten Patienten ergibt in dieser Arbeit 1,8%. Damit konnte die Zahl von 2,7% aus der Studie von Peternel et al. aus Kroatien nicht ganz reproduziert werden [72].

Die Verteilung der Monosensibilisierungen innerhalb des Patientenkollektivs von Hong Kong unterscheidet sich ebenfalls deutlich von der des deutschen Patientenguts. Aus den Werten von Yuen et al. geht hervor, dass bei über 50%

der positiv getesteten Chinesen Einzelsensibilisierungen vorliegen. Für den Großraum Ulm kann in dieser Studie ein Anteil von gerade 13% herausgestellt werden. Das Verteilungsmuster beschreibend belegen in Deutschland Monosensibilisierungen gegen Pollenallergene mit über 50% den ersten Rang. Einzelsensibilisierungen gegen Milben machen ein Viertel der Monosensibilisierungen in Ulm aus. Positive Einzelreaktionen auf Tierepithelien lassen sich mit 15% in dieser deutschen Studie nachweisen, wovon 96% der Sensibilisierungen auf Katzenepithelien vorliegen. 7% der Monosensibilisierungen lassen sich der Gruppe der Schimmelpilze zuordnen. Für die chinesischen Patienten kann zu 92% eine Monosensibilisierung gegen Hausstaubmilben nachgewiesen werden, 3% reagieren nur auf Schimmelpilze, 2% zeigen positive Reaktionen auf Katzenepithelien und bei jeweils einem Prozent lassen sich Einzelsensibilisierungen gegen Pollen und Hundepithelien nachweisen [100]. Der doch immense Anteil an Sensibilisierungen auf Hausstaubmilben unter den getesteten Patienten aus Hong Kong deutet auf eine starke Korrelation zu den Lebensgewohnheiten hin. Das Leben in dieser Metropole scheint sich vorwiegend in geschlossenen Räumen abzuspielen, sowohl im Beruf, als auch in der Freizeit. Gärten und Natur scheinen aufgrund der vernachlässigbaren Reaktionen auf Pollen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Besonders interessant erscheinen die oben genannten Werte, da die Alters- und Geschlechtsstruktur des Patientenkollektivs beider Studien ähnlich ist.

Die Bedeutung der routinemäßigen Untersuchung auf IgE-Antikörper gegen Eschenpollenallergene, so wie es auch seit Jahren im Bundeswehrkrankenhaus Ulm praktiziert wird, stellen Bossert et al. in ihrem Artikel heraus. Eine relativ hohe Zahl der Monovalenzen findet sich auch in dem hier untersuchten Kollektiv. Die von Bossert et al. genannte Zahl von 16% kann hier mit einem Monovalenzanteil von nur 6% nicht ganz reproduziert werden [16].

Begründet wird die erhöhte Rate der Monovalenzen durch den Ordnungsunterschied. Eschen gehören zur Familie der Ölbaumgewächse (Oleaceae) innerhalb der Ordnung der Lippenblütlerartigen (Lamiales). Alle anderen hier untersuchten Bäume gehören der Ordnung der Buchenartigen (Fagales) an.

Eine Zunahme an Polysensibilisierungen lässt sich in der Zeitachse beobachten. Ließen sich in den letzten Dekaden noch recht häufig Mono- oder Oligosensibilisierungen finden, zeigt sich, dass in der letzten Zeit die Zahl an Polysensibilisierungen ansteigt.

In dieser Arbeit liegt der Anteil an Polysensibilisierungen verglichen mit der Zahl der insgesamt positiv reagierenden Probanden bei 87%.

Bereits im Jahr 2001 erklären Aalberse et al., dass ein Großteil der allergischen Patienten auf mehr als ein Allergen reagiert [1]. In der Studie von Yuen et al. lässt sich ein stark davon abweichender Wert von 49% ermitteln. Dies ist zu erklären durch den unterschiedlichen Lebensraum, Metropole versus Großstadt mit weitem ländlichen Einzugsgebiet des untersuchten Patientenguts sowie die verschiedenen Lebensgewohnheiten der Menschen. Des Weiteren spielen unterschiedliche Vegetationen eine Rolle. Bezüglich des Studiendesigns liegen den Aussagen von Yuen et al. ausschließlich Prick-Testungen zugrunde, während in der hier vorliegenden Arbeit sowohl Prick- als auch serologische Testungen zur Bestimmung der Messwerte der spezifischen IgE-Antikörper beitragen. Die hier zum Vergleich herangezogenen Daten ergeben sich aus den in dieser Studie priorisierten Werten des spezifischen IgE, was ebenfalls zu der aufgezeigten Diskrepanz der verglichenen Werte führen kann [100].

In der von Navarro et al. verfassten spanischen Studie unter Mitwirkung von nahezu 5000 Patienten ergibt sich ein Anteil von 31% Polysensibilisierungen, der sich in der hier vorliegenden Studie mit 37%, bezogen auf die Gesamtzahl der Studienteilnehmer, nahezu bestätigen lässt [67].

Es finden sich Diskrepanzen zwischen den Messergebnissen der Prick- und Serum-IgE-Testungen.

Solche Diskrepanzen werden auch von Twardosz-Kropfmüller et al. in 2010 beschrieben [89]. Dort wird vermutet, dass die Diskrepanzen durch verschiedene Herstellerfirmen der verwendeten Extrakte ihren Ursprung finden. Auch in der vorliegenden Studie werden die benötigten Extrakte von unterschiedlichen Herstellern bezogen aber jeweils konstant für die Prick-Testung und die IgE-Bestimmung. Des Weiteren werden unterschiedliche Verarbeitungen der Allergenquellen als Erklärung für unterschiedliche Zusammensetzungen der Allergene und ihrer Extrakte diskutiert [89].

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine Überschätzung der Prick-Testwerte gegenüber denen des spezifischen IgE. Dies zeigt sich mit einer gewissen Konstanz hindurch über alle hier untersuchten Allergengruppen. Daher scheint diese Diskrepanz nicht spezifisch auf bestimmte Allergene vorzuliegen, sondern ein den Untersuchungstechniken zugrundeliegendes Phänomen zu sein. Ursachen hierzu können vielfältig sein. Neben dem Phänomen der Inter- und Intraobservervariability kommen auch Varianzen bei dem Einbringen der Testsubstanzen in die Haut, erstens durch verschiedene Personen und zweitens durch unterschiedliches Niveau des Applizierens zustande. Weitere Faktoren sind die Einbringung von Prick-Testsubstanzen, die aus einem Allergengemisch bestehen, gegenüber der Messung von IgE-Antikörpern gegen eine spezifische, typische Komponente eines Allergens. Hierdurch werden bei der Prick-Testung Allergengemische einer Komponente getestet, bei der IgE-Messung jedoch ein spezifisches Protein einer Allergenkomponente.

In ihrer 2009 veröffentlichten Arbeit weisen O'Driscoll et al. nach, dass sich in 23% der auf Pilze sensibilisierten Patienten Diskrepanzen zwischen Prick-Testergebnissen und IgE-Spiegeln ergeben [71]. Dabei wird eine erhöhte Anzahl an positiven Serologietestungen gegenüber den entsprechenden Hautreaktionen herausgestellt. Dies trifft sowohl auf Probanden mit nur einer Pilzsensibilisierung als auch auf Patienten mit mindestens einer solchen Sensibilisierung zu. Die britischen Wissenschaftler weisen jedoch darauf hin, dass - im Gegensatz dazu - in den meisten vorangegangenen Studien eine höhere Anzahl positiver Hauttestungen, verglichen mit den Testresultaten auf spezifisches IgE, auffallen. Erklärungen für diesen Trend lassen sich zum einen im technischen Fortschritt der letzten Jahre und Jahrzehnte finden, in denen die Sensitivität der Labortestungen gesteigert werden konnte. Zum anderen kann ein möglicher Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Ausprägungsgraden atopischer Erkrankungen einzelner Individuen oder Populationen bestehen. So zeigen beispielsweise Studien aus Kenia, dass ländlich wohnende afrikanische Kinder weniger Hautreaktionen auf die Prick-Testung entwickeln als afrikanische Stadtkinder [71]. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns ist ein direkter Vergleich der in dieser Studie vorliegenden Ergebnisse mit der Arbeit von O'Driscoll et al. nicht möglich. Tendenziell beobachteten wir jedoch den Trend, dass die

Prickergebnisse den IgE-Wert überschätzen. Das zeigt aus unserer Sicht, dass der Pricktest trotz seiner hohen Sensitivität im Hinblick auf die Spezifität dem jeweils spezifischen IgE-Wert unterlegen ist. Die verschiedenen Ursachen sind bereits oben ausführlich erörtert worden.

Was die Sensibilisierung auf Pollenallergene betrifft, fällt im Vergleich zu der Arbeit von O'Driscoll et al. ein entgegengesetzter Trend auf. Die häufig positiven Hautreaktionen im Prick-Test korrelieren mit zum Teil niedrigen IgE-Spiegeln. Auch andere Studien, die auf einen Vergleich von Prick- und IgE-Testungen ausgerichtet sind, zeigen derartige Diskrepanzen auf. Beispielhaft sei an dieser Stelle die Arbeit von Mari über Sensibilisierungen auf Lieschgras erwähnt [55]. Diese Beobachtung wird auch durch die vorliegende Arbeit unterstützt.

Es zeigt sich, dass im Großraum Süddeutschland / Ulm eine bestimmte, über den Untersuchungszeitraum recht konstante, Allergiehäufigkeitszusammensetzung existiert. Diese wird vermutlich, mit zu erwartenden leichten Abweichungen, für ganz Deutschland sowie für die unmittelbaren Nachbarländer zutreffen.

Im weiteren internationalen Bereich jedoch lässt sich ein deutlich größeres Spektrum verschiedener Allergien mit massiv differierender Häufigkeit nachweisen.

Ziel der weiteren wissenschaftlichen Arbeit sollte es sein, regionale Allergiehäufigkeitslisten zu erstellen, um bei vorhandenen allergietypischen Symptomen im Rahmen einer Kaskade der Diagnostik zunächst die regional typischen Allergien zu testen. Erst bei negativen Befunden könnten dann eher untypische allergieauslösende Allergene Berücksichtigung finden. Dies würde einerseits die Patientenbelastung reduzieren, andererseits würden so Ressourcen gespart werden können.

5 Zusammenfassung

Weltweit gewinnt der Krankheitskomplex der Allergien immer stärker an Bedeutung. In Deutschland leidet mittlerweile fast jeder zweite Einwohner an einer „überschießenden Immunreaktion“ auf harmlose exogene Substanzen. Eine tragende Rolle nehmen dabei die Aeroallergene ein, die meist kaum sichtbar über die Luft verteilt viele Menschen erreichen. Die über die Schleimhaut der Atemwege aufgenommenen Antigene können zu einer vermehrten Bildung von Immunglobulin E führen. Ein auf diese Weise sensibilisierter Organismus kann bei erneutem Allergenkontakt eine allergische Sofortreaktion in Form von Rhinitis, Konjunktivitis oder Asthma bronchiale zeigen.

Bisher nur mit wenigen und älteren Daten belegt sind Häufigkeiten und Verteilungen von Sensibilisierungen bezüglich einzelner Allergene und Allergengruppen innerhalb eines großen Patientenkollektivs. Dies stellt das Ziel der vorliegenden Arbeit dar, der Daten aus Anamnese, Prick-Test und serologischen Untersuchungen auf spezifische Immunglobulin E-Antikörper durch Fluorophotometrie mittels des UniCAP™ 100 (Firma Phadia) von 2928 Patienten, die sich von Juni 2002 bis Juni 2007 zur Allergiediagnostik in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Bundeswehrkrankenhaus Ulm vorstellten. Untersucht wurden Reaktionen auf Gräser-, Getreide-, Kräuter- und Baumpollen, Milben, Schimmelpilze, Tierepithelien und Latex. Neben Darstellung und Auswertung der nach verschiedenen Kriterien erstellten Allergenprofile ist der Stellenwert der wichtigsten Allergenkomponenten, der Markerallergene der Lieschgras- und Birkenpollen, von Interesse. Darüber hinaus wurden beide angewendeten Testverfahren verglichen sowie der Einfluss des Tabakkonsums untersucht.

In der Pricktestung waren am häufigsten Gräser-/Getreideallergene mit 62% vor Baumpollenallergenen mit 57% positiv. In der serologischen Bestimmung mit der CAP-Methode lagen Birkenpollen vor der Milbe *D. pteronyssinus* und den Roggenpollen, bei den Allergenmischungen Gräser- vor Baumpollen und Hausstaubmilben. Der Anteil an Pollensensibilisierungen innerhalb der serologisch auffälligen Patienten lag bei 75%.

Monovalente Sensibilisierungen richteten sich am häufigsten gegen Pollenallergene, insbesondere gegen Gräserpollen. Bei den polyvalenten Sensibilisierungen dominierten die Pollenallergene, angeführt von Birkenpollen.

Die meisten oligovalenten Sensibilisierungen bestanden gegen Milben.

Bei den serologischen Markerallergentestungen lagen die Majorallergene von Lieschgraspollen (Phl p 1 + 5) vor dem Majorallergen der Birke (Bet v 1), die Minorallergene Profilin (Phl p 12, Bet v 2) und Polcalcin (Phl p 7, Bet v 4) waren deutlich seltener nachzuweisen, gehäuft bei Patienten mit polyvalenter Pollensensibilisierung mit bis zu 25%. In dieser Gruppe tauchten Fälle mit einer scheinbaren Polysensibilisierung bedingt durch Profilin und/oder Polcalcin auf, die nur auf ein Pollenallergen eine originäre Sensibilisierung aufwiesen, gegen die anderen Pollen jedoch ausschließlich aufgrund von IgE-Antikörpern gegen Profilin bzw. Polcalcin, nicht aber durch deren Majorallergene. Bei Patienten mit Monosensibilisierungen waren Antikörper gegen Minorallergene sehr selten zu finden.

Im internationalen Vergleich kann gezeigt werden, dass die hier vorliegende Allergenverteilung vor dem Hintergrund sozioökonomischer und kultureller Unterschiede für diesen Kulturkreis typisches Verteilungsmuster aufweist. Mehrere europäische Studien, zum Beispiel von Navarro et al. stellen ähnliche Ergebnisse dar, wohingegen Arbeiten aus anderen Kontinenten zu deutlich differierenden Allergenprofilen gelangen.

Regional gültige Allergenprofile, wie hier für den süddeutschen Raum, stellen in der Allergiediagnostik eine effiziente Grundlage dar, vorhandene Ressourcen ergebnisorientiert, regional sensitiv und wirtschaftlich einzusetzen um so eine Überdiagnostik zu verhindern.

6 Literatur

- [1] Aalberse RC, Akkerdaas JH, van Ree R: Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 56: 478–490 (2001)
- [2] Aalberse RC: Clinically significant cross-reactivities among allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 99: 261–264 (1992)
- [3] Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL, Svartengren M, Hedlin G, Wickman M: Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 111: 800-806 (2003)
- [4] Andersson K, Lidholm J: Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 130: 87-107 (2003)
- [5] Annesi-Maesano I: Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthma. *Allergy* 54: 7-13 (1999)
- [6] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 368: 733-743 (2006)
- [7] Bai Y, Liu Z, Zhang H, Ji K, Lei C: Detection of the genes encoding house mite allergens Der f1 and Der p1 from the air-filters of air-conditioners. *Chinese Journal of Zoonoses* 23: 227-230 (2007)
- [8] Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, Pedreschi M, Vellutini M, Biavati P, Simoni M, Sagigni T, Viegi G, Paoletti P, Giuntini C: Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy. *Allergy* 51: 149-156 (1996)
- [9] Baur X, Allmers H: Anamnese und arbeitsplatzbezogener Expositionstest bei Latexallergie. *Dt Arztebl* 96: A-1351-1353 (1999)
- [10] Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N: Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105: 466-472 (2000)
- [11] Bergmann KC, Albrecht G, Fischer P: Atemwegsallergiker in Deutschland. Ergebnisse der Studie Allergy – Living & Learning. *Allergologie* 25:137-146 (2002)
- [12] Binder MM: Hochregulierung des Aktivierungsmarkers E-NPP3 (CD203c) auf der Oberfläche basophiler Granulozyten nach In-vitro-Stimulation mit definierten Bienen- und Wespengiftallergenen bei Insektengiftallergikern. Med Dissertation, Universität Tübingen (2005)
- [13] Björkstén B: Environmental risk factors for atopy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 15: 125-143 (1997)
- [14] Björkstén B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, Lis G, Pekkanen J, Priftanji A, Riiikjær MA: Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 12: 432-437 (1998)
- [15] Boral D, Chatterjee S, Bhattacharya K: The occurrence and allergising potential of airborne pollen in West Bengal, India. *Ann Agric Environ Med* 11: 45-52 (2004)
- [16] Bossert J, Grimm-Sachs V, Jaekel D, Thum-Oltmer S: Zur Bedeutung der Eschenpollenallergie. *Allergo J* 16: 58-61 (2007)

- [17] Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D: Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 62: 301-309 (2007)
- [18] Branco Ferreira M, Spínola Santos A, Pereira Santos MC, Palma Carsos ML, Pereira Barbosa MA, Palma Carsos AG: Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract. *Allergol Immunopathol* 33: 80-85 (2005)
- [19] Burge HA, Rogers CA: Outdoor allergens. *Environ Health Perspect* 108: 653-659 (2000)
- [20] Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E: The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 99: 314-322 (1997)
- [21] Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E: Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 64: 1452-1456 (1989)
- [22] Buters JTM, Kasche A, Weichenmeier I, Schober W, Klaus S, Traidl-Hoffmann C, Menzel A, Huss-Marp J, Krämer U, Behrendt H: Year-to-year variation in release of Bet v 1 allergen from birch pollen: evidence for geographical differences between West and South Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 145:122–130 (2008)
- [23] Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomés A: Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 106: 409-418 (2000)
- [24] Chew FT, Lim SH, Shang HS, Dahlia MD, Goh DY, Lee BW, Tan HT, Tan TK: Evaluation of the allergenicity of tropical pollen and airborne spores in Singapore. *Allergy* 55: 340-347 (2000)
- [25] Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, Marseglia GL: Comparison of serum specific IgE and skin prick test in polysensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23: 1293-1295 (2010)
- [26] Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA, Milanese M, Ciprandi G: Prevalence and treatment of allergic rhinitis in Italian conscripts. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 35: 204-207 (2003)
- [27] Clausen M, Kristjansson S, Haraldsson A, Björkstén B: High prevalence of allergic diseases and sensitization in a low allergen country. *Acta Paediatr* 97: 1216-1220 (2008)
- [28] Coca AF, Cooke RA: On the classification of the phenomena of hypersensitivity. *J Immunol* 8: 163-182 (1923)
- [29] Crestani E, Guerra S, Wright AL, Halonen M, Martinez FD: Parental asthma as a risk factor for the development of early skin test sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 113: 284-290 (2004)
- [30] D'Amato G, Cecchi L: Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 38: 1264-1274 (2008)
- [31] D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, Liccardi G, Popov T, van Cauwenberge P: Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 62: 976–990 (2007)
- [32] D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, Jäger S, Russo M, Kontou-Fili K, Nikkels H, Wüthrich B, Bonini S: Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 53: 567-578 (1998)

- [33] Di Felice G, Barletta B, Tinghino R, Pini C: Cupressaceae pollinosis: identification, purification and cloning of relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 125: 280-289 (2001)
- [34] Emberlin JC: Grass, tree and weed pollen. In: Kay B, editor. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Scientific S. 845–857 (1997)
- [35] Esch RE: Allergens II. *Clin Rev Allergy Immunol* 30: 71-72 (2006)
- [36] Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A: Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 59: 243-267 (2004)
- [37] Forth W, Henschler D, Rummel W: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer, München (2005)
- [38] Frei T, Gassner E: Climate change and its impact on birch pollen quantities and the start of the pollen season an example from Switzerland for the period 1969-2006. *Int J Biometeorol* 52: 667-674 (2008)
- [39] Gadermaier G, Dedic A, Obermeyer G, Frank S, Himly M, Ferreira F: Biology of weed pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 4: 391-400 (2004)
- [40] Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, Neaville WA, Carlson-Dakes K, Adler K, Hamilton R, Anderson E, Gilbertson-White S, Tisler C, Dasilva D, Anklam K, Mikus LD, Rosenthal LA, Ober C, Gangnon R, Lemanske RF Jr: Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 113: 307-314 (2004)
- [41] Guarner, F: Hygiene, microbial diversity and immune regulation. *Curr Opin Gastroenterol* 23: 667–672 (2007)
- [42] Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Burney P, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gjomarkaj M, Gramiccioni C, Haahtela T, Kowalski ML, Magyar P, Muraközi G, Orosz M, Papadopoulos NG, Röhnelt C, Stingl G, Todo-Bom A, von Mutius E, Wiesner A, Wöhrl S, Zuberbier T: GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 64: 1498–1506 (2009)
- [43] Janeway C, Travers P: *Immunologie*. Spektrum, Heidelberg Berlin Oxford (1995)
- [44] Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry PR, Breiteneder H, Mills EN: Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: An in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol* 115: 163-170 (2005)
- [45] Johansson, SGO: ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 4: 273-279 (2004)
- [46] Kaneko Y, Motohashi Y, Nakamura H, Endo T, Eboshida A: Increasing prevalence of Japanese cedar pollinosis: a meta-regression analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 136: 365-371 (2005)
- [47] Kersten W: Vergleich des AllergyScreen (MEDIWISS Analytic, Moers) mit dem Hauttest (HAL, Düsseldorf - in-vivo) und dem CAP-System (Pharmacia, Freiburg - in-vitro. *Allergologie* 25: 203-208 (2002)
- [48] KlugeF: *Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache*. (2009)
- [49] Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, Bursill LA: Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles:

- implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 27: 246-251 (1997)
- [50] Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F Jr, Puybonnieux-Texier V, Quénel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud JC, Sommer H: Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 356: 795-801 (2000)
 - [51] Kusunoki T, Korematsu S, Harazaki M, Ito M, Hosoi S: Recent pollen sensitization and its possible involvement in allergic diseases among children in a pediatric allergy clinic. *Arerugi* 48: 1166–1171 (1999)
 - [52] Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch CF: Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 104: 301-304 (1999)
 - [53] Li J, Sun B, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G, Wu J, Zhao H, Cao L, Zhong N: A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy* 64: 1083-1092 (2009)
 - [54] Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR: A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 110: 736-742 (2002)
 - [55] Mari A: Skin test with a timothy grass (*Phleum pratense*) pollen extract vs. IgE to a timothy extract vs. IgE to rPhl p 1, rPhl p 2, rPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p7, rPhl p11, and rPhl p 12: epidemiological and diagnostic data. *Clin Exp Allergy* 33: 43-51 (2003)
 - [56] Mari A: Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 125: 57-65 (2001)
 - [57] Marogna M, Falagiani P, Bruno M, Massolo A, Riva G: The allergic march in pollinosis: natural history and therapeutic implications. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 336-342 (2004)
 - [58] Martin BG, Mansfield LE, Nelson HS: Cross-allergenicity among the grasses. *Ann Allergy* 54: 99–104 (1985)
 - [59] Mothes N: Recombinant allergens for diagnosis of type I allergy. *LaboratoriumsMedizin* 29: 263-271 (2005)
 - [60] Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K: High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 19: 517–522 (2008)
 - [61] Masuda S, Takeuchi K, Yuta A, Okawa C, Ukai K, Sakakura Y: Japanese cedar pollinosis in children in our allergy clinic. *Arerugi* 47: 1182–1189 (1998)
 - [62] Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E, Wahn U, Lau S: Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy* 39: 1551–1557 (2009)
 - [63] Mensinga TT, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R: The relationship of eosinophilia and positive skin test reactivity to respiratory symptom prevalence in a community-based population study. *J Allergy Clin Immunol* 86: 99-107 (1990)
 - [64] Mothes N, Horak F, Valenta R: Transition from a botanical to a molecular classification in tree pollen allergy: implications for diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 357-373 (2004)

- [65] Mühlmeier G, Maier H: Einsatz von rekombinanten Allergenen in der allergologischen Diagnostik. *Allergologie* 33: 114-120 (2009)
- [66] Muehlmeier G, Maier H: Polysensitisation to pollen due to profilin and calcium-binding protein: distribution of IgE antibodies to marker allergens in grass and birch pollen allergic rhinitis patients in southern Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271: 719-725 (2014)
- [67] Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, Fernández-Parra B, Ibáñez MD, Lluch-Bernal M, Matheu V, Montoro J, Rontón C, Sánchez MC, Valero A: Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19: 7-13 (2009)
- [68] Niegerberger V, Pauli G, Grönlund H, Fröschl R, Rumpold H, Kraft D, Valenta R, Spitzauer S: Recombinant birch pollen allergens (rBet v 1 and rBet v 2) contain most of the IgE epitopes present in birch, alder, hornbeam, hazel, and oak pollen: a quantitative IgE inhibition study with sera from different populations. *J Allergy Clin Immunol* 102: 579-591 (1998)
- [69] Noon L: Prophylactic inoculation against hay-fever. *Lancet* 177: 1572-1573 (1911)
- [70] Pereira C, Valero A, Loureiro C, Dávila I, Martínez-Cócera C, Murio C, Rico P, Palomino R: Iberian study of aeroallergens sensitization in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 38: 186-194 (2006)
- [71] O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Niven RM, Miles JF, Vyas A, Denning DW: Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 39: 1677-1683 (2009)
- [72] Peternel R, Milanovic SM, Hrga I, Mileta T, Culig J: Incidence of Betulaceae pollen and pollinosis in Zagreb, Croatia, 2002-2005. *Ann Agric Environ Med* 14: 87-91 (2007)
- [73] Radauer C, Breiteneder H: Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 117: 141-147 (2006)
- [74] Rak S: Comparison of Efficacy and Safety of Depigoid Birch Pollen Extract with Placebo in Patients with Type - I Allergic Rhinoconjunctivitis. *EACCI 2007* .(Abstract)
- [75] Reed CE, Kita H: The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 114: 997-1008 (2004)
- [76] Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wüthrich B: Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87: 311-318 (2001)
- [77] Ring J, Fuchs T, Schulz-Werninghaus: *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 2. Auflage; Urban&Vogel (2004)
- [78] Ring J: Allergy and modern society: does 'Western life style' promote the development of allergies? *Int Arch Allergy Immunol* 113: 7-10 (1997)
- [79] Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J: *Allergologie-Handbuch*. Schattauer (2005)
- [80] Sampson HA: The immunopathic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 176: 34-37 (1992)
- [81] Schulze-Dirks A: Latexallergie. *Hautarzt* 51: 444-445 (2000)
- [82] Sibanda EN: Inhalant allergies in Zimbabwe: a common problem. *Int Arch Allergy Immunol* 130: 2-9 (2003)

- [83] Steen-Johnsen J, Bolle R, Holt J, Benan K, Magnus P: Impact of pollution and place of residence on atopic diseases among schoolchildren in Telemark County, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 6: 192-199 (1995)
- [84] Strannegard O, Strannegard IL: The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 56: 91-102 (2001)
- [85] Suphioglu C: Thunderstorm asthma due to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 116: 253-260 (1998)
- [86] Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM: Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 129: 1-18 (2002)
- [87] Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, Puggioni EM, Iacovacci P, Butteroni C, Afferni C, Mari A, Hayek B, Di Felice G, Focke M, Westritschnig K, Valenta R, Pini C: Molecular, structural and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 109: 314-320 (2002)
- [88] Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, Karg K, Wagner H, Ring J, Mueller MJ, Jakob T, Behrendt H: Pollen-associated phytoprostanes inhibit dendritic cell interleukin - 12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 201: 627-636 (2005)
- [89] Twardosz-Kropfmüller A, Singh MB, Niederberger V, Horak F, Kraft D, Spitzauer S, Valenta R, Swoboda I: Association of allergic patients' phenotypes with IgE reactivity to recombinant pollen marker allergens. *Allergy* 65: 296–303 (2010)
- [90] Valenta R, Vrtala S, Ebner C, Kraft D, Scheiner O: Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 97: 287–294 (1992)
- [91] Vieths S, Loranz AR: Charakteristika wichtiger Nahrungsmittelallergene. In: Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J (Hrsg) *Allergologie Handbuch, Grundlagen und klinische Praxis*, Schattauer Verlag Stuttgart, S. 144-149 (2006)
- [92] von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 358-364 (1994)
- [93] Warren CP, Holford-Strevens V, Wong C, Manfreda J: The relationship between smoking and total immunoglobulin E levels. *J Allergy Clin Immunol* 69: 370-375 (1982)
- [94] Weghofer M, Dall'Antonia Y, Grote M, Kneidinger M, Balic N, Krauth MT, Fernández-Caldas E, Thomas WR, van Hage M, Vieths S, Spitzauer S, Horak F, Svergun DI, Konarev PV, Valent P, Thalhamer J, Keller W, Valenta R, Vrtala S: Characterization of Der p 21, a new important allergen derived from the gut of house dust mites. *Allergy* 63: 758-767 (2008)
- [95] Weghofer M, Thomas WR, Pittner G, Horak F, Valenta R, Vrtala S: Comparison of purified *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens and extract by two-dimensional immunoblotting and quantitative immunoglobulin E inhibitions. *Clin Exp Allergy* 35: 1384-1391 (2005)
- [96] White JF, Bernstein DI: Key pollen allergens in North America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91: 425-436, 492 (2003)
- [97] Wöhrl S, Vigl K, Zehetmayer S, Hiller R, Jarisch R, Prinz M, Stingl G, Kopp T: The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy* 61: 633–639 (2006)

- [98] Wüthrich B: Epidemiologie allergischer Krankheiten – Pollenallergien, Klimaerwärmung und Luftverschmutzung. *Pipette* 2: 14-18 (2009)
- [99] Wüthrich B: Allergology: quo vadis? *Schweiz Med Wochenschr* 129: 905-914 (1999)
- [100] Yuen AP, Cheung S, Tang KC, Ho WK, Wong BY, Cheung AC, Ho AC: The skin prick test results of 977 patients suffering from chronic rhinitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 13: 131-136 (2007)
- [101] Zeiger R: Development and prevention of allergic diseases in childhood. *Allergy, principles and practice*: 1137-1171 (1993)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Appendix

Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.