

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. h.c. T. Ruzicka

Verlauf von Entzündungsparametern während der Initialphase  
der Hyposensibilisierung mit Hymenopteregift

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Armin Jürgen Schenn

aus  
Hermannstadt/Rumänien

Jahr  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. F. Ruëff

Mitberichterstatter: PD Dr. med. S. Krauss-Etschmann  
PD Dr. med. H. Starz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2009

*Meinen Eltern gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1. Reaktionen auf Hymenopterenstiche</b> .....	<b>7</b>
1.1.1. Epidemiologie anaphylaktischer Stichreaktionen .....	9
<b>1.2. Diagnose der Hymenoptereingiftallergie</b> .....	<b>10</b>
1.2.1. Mediatorfreisetzung bei akuten anaphylaktischen Reaktionen .....	10
1.2.2. Hauttests .....	11
1.2.3. In-vitro-Tests .....	11
<b>1.3. Bienen- und Wespengift</b> .....	<b>12</b>
1.3.1. Bienengift .....	12
1.3.2. Wespengift .....	13
<b>1.4. Allergie vom Soforttyp</b> .....	<b>14</b>
1.4.1. Pathogenese .....	14
1.4.2. Akutversorgung der Anaphylaxie .....	15
<b>1.5. Hyposensibilisierung</b> .....	<b>16</b>
1.5.1. Indikationen zur Hyposensibilisierung .....	16
1.5.2. Kontraindikationen gegen die Hyposensibilisierung .....	17
1.5.3. Hyposensibilisierungstherapie .....	17
1.5.4. Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung .....	19
<b>2. Zytokine und Akute-Phase-Proteine</b> .....	<b>20</b>
<b>3. Ziel der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Patienten und Methoden</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1. Patienten und Kontrollgruppe</b> .....	<b>22</b>
4.1.1. Patienten .....	22
4.1.2. Kontrollgruppe .....	22
<b>4.2. Atopie und SIRS</b> .....	<b>23</b>
4.2.1. Definition der Atopiekriterien .....	23
4.2.2. Definition des Systemic Inflammatory Response Syndrome .....	23
<b>4.3. Methoden</b> .....	<b>23</b>
4.3.1. Patientengruppen und Kontrollgruppe .....	23

4.3.2. Hyposensibilisierungsextrakte .....	24
<b>4.4. Laboruntersuchungen .....</b>	<b>24</b>
4.4.1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren .....	24
4.4.2. C-reaktives Protein im Serum .....	25
4.4.3. Leukozyten .....	25
4.4.4. Eosinophile Granulozyten .....	25
4.4.5. Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum .....	26
4.4.6. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum .....	26
4.4.7. Interleukin-6 im Serum .....	26
4.4.8. Interleukin-10 im Serum .....	27
4.4.9. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum .....	27
4.4.10. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 im Serum .....	27
4.4.11. Lösliches CD-14 im Serum .....	28
4.4.12. Mastzelltryptase im Serum .....	28
<b>4.5. Statistische Auswertung .....</b>	<b>29</b>
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>5.1. Patienten.....</b>	<b>30</b>
<b>5.2. Laborergebnisse .....</b>	<b>32</b>
5.2.1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren .....	32
5.2.2. C-reaktives Protein im Serum .....	33
5.2.3. Leukozyten .....	34
5.2.4. Eosinophile Granulozyten .....	35
5.2.5. Mastzelltryptase im Serum .....	36
5.2.6. Komplementfaktore C3 im Serum .....	37
5.2.7. Komplementfaktore C4 im Serum .....	38
5.2.8. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum .....	39
5.2.9. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum .....	40
5.2.10. Interleukin-6 im Serum .....	41
5.2.11. Interleukin-10 im Serum .....	42
5.2.12. Lösliches CD-14 im Serum .....	43
5.2.13. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 im Serum .....	44

<b>6. Diskussion .....</b>	<b>45</b>
<b>6.1. Patientengruppen .....</b>	<b>45</b>
<b>6.2. Laborergebnisse .....</b>	<b>45</b>
6.2.1. Blutkörperchensenkung nach Westergren .....	45
6.2.2. C-reaktives Protein im Serum .....	46
6.2.3. Leukozyten .....	48
6.2.4. Eosinophile Granulozyten .....	48
6.2.5. Mastzelltryptase im Serum .....	50
6.2.6. Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum .....	51
6.2.7. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum .....	53
6.2.8. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum .....	53
6.2.9. Interleukin-6 im Serum .....	54
6.2.10. Interleukin-10 im Serum .....	55
6.2.11. Lösliches CD-14 im Serum .....	56
6.2.12. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 im Serum .....	57
<b>6.3. Wertung der Laborergebnisse .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>9. Verzeichnis der Abkürzungen .....</b>	<b>77</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>78</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>79</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Reaktionen auf Hymenopterenstiche

Weibliche Stechimmen gehören zur Klasse der Insekten und Ordnung der Hymenopteren (Hautflügler). Sie besitzen einen Wehrstachel, durch den je nach Gattung unterschiedlich zusammengesetzte Gifte in die Haut injiziert werden. Wehrstiche durch Stechimmen, wie beispielsweise durch Bienen oder Wespen ereignen sich in den gemäßigten Klimazonen bei Temperaturen über 12 Grad Celsius. Auslöser sind insbesondere die europäische Honigbiene (*Apis mellifera*; im Folgenden als Biene bezeichnet) sowie Faltenwespen (*Vespula germanica* und *Vespula vulgaris*; im Folgenden als Wespe bezeichnet). Seltener kommt es zu allergischen Stichreaktionen durch Hummeln, Hornissen bzw. Dipteren wie Ameisen, Bremsen oder Mücken (84, 85, 86, 91).

Schmerz und umschriebene Rötung sind zwar eine unwillkommene, aber normale Reaktion auf die Injektion von Hymenopterengift in die Haut. Solche lokalen Reaktionen sind die häufigsten Symptome nach Hymenopterenstichen und treten in der Mehrzahl der Fälle auf. Die Symptome klingen in der Regel spontan innerhalb weniger Stunden ab. Manche Patienten zeigen ausgedehnte Lokalreaktionen mit Durchmesser über 10 cm und einer Persistenz von mehr als 24 Stunden. Der genaue Pathomechanismus dieser verstärkten örtlichen Reaktionen ist noch nicht geklärt. Bei ungünstiger Lokalisation (im Mund-, Rachenraum) kann es zu einer lebensbedrohlichen Obstruktion der Atemwege kommen (30, 32, 83, 86).

Toxische Allgemeinreaktionen sind sehr selten und sind erst bei einer sehr großen Anzahl von Stichen (meist mehr als 100 Stiche, bei Kleinkindern oder älteren Personen auch weniger) zu erwarten. Die Giftwirkung kann zu Rhabdomyolyse, Hämolyse, Niereninsuffizienz, zerebralen Störungen und Leberparenchymschäden führen (7, 83, 86). Klinische Symptome einer toxischen Reaktion können Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, Synkopen oder Diarrhoen sein.

Es gibt auch ungewöhnliche Reaktionen auf Stiche, deren Pathomechanismus weitgehend unklar ist. Diese können sich in Form von Enzephalitis, Serumkrankheit, Gerinnungsstörungen, Neuronitis oder Vaskulitis manifestieren (84, 86).

Bedeutsame Reaktionen manifestieren sich in erster Linie in Form einer allergischen Allgemeinreaktion (Anaphylaxie).

Tatsächlich stellen Insektenstiche eine der häufigsten Ursachen einer anaphylaktischen Reaktion dar (35). Klinische Beschwerden treten meist innerhalb von wenigen Minuten nach dem Stich auf. Die Symptome einer Soforttypallergie manifestieren sich im Wesentlichen an der Haut, dem kardiovaskulären System und dem Gastrointestinaltrakt. Es kommt zu einer raschen Permeabilitätserhöhung der Kapillaren mit verstärkter vaskulärer Exsudation. Klinisch imponieren verschiedene Symptome beginnend mit reinen Haut- und Schleimhautsymptomen wie Urtikaria, Flush oder Quincke Ödem über gastrointestinale Beschwerden, Dyspnoe aufgrund einer IgE-vermittelten Bronchokonstriktion, Tachykardien und Hypotonie bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Herz-/Kreislaufstillstand (85, 89).

Wird ein Patient von einem Insekt gestochen und zeigt Symptome einer systemischen allergischen Reaktion, ist ein häufiges Problem, dass der Betreffende zwar zuverlässig angeben kann, dass vor der Reaktion ein Stich stattfand, jedoch fällt es vielen Patienten schwer, das Insekt sicher zu identifizieren.

Die Berücksichtigung der Umstände beim Stichereignis kann Hinweise auf das auslösende Insekt geben. So überwintern Bienen als Völker und können auch während des Winters an warmen Tagen zahlreich ausschwärmen. Stiche erfolgen allerdings meist in der Zeit vom Frühjahr bis Herbst. Wespen bauen erst ab ca. April größere Kolonien auf, so dass mit Stichen eher im Spätsommer bis Herbst zu rechnen ist. Ferner sind Bienen weniger aggressiv und stechen im Allgemeinen nur bei Bedrohung, wie zum Beispiel in der Nähe von Bienenstöcken und beim Barfußlaufen über Wiesen. Wespen hingegen sind aggressiver und stechen oftmals im Vorbeiflug ohne Provokation. Stiche erfolgen oft in der Nähe von Abfällen, Nahrungsmitteln, Obst oder Getränken. Während der Bienenstachel meist in der Haut verbleibt, ist dies bei der Wespe eher selten der Fall (41, 83, 85).

Tabelle 1 soll eine Hilfestellung zur möglichen Unterscheidung von Bienen- und Wespenstichen geben. Als diagnostisches Mittel steht weiter der Nachweis von Insektengift-spezifischen IgE-Antikörpern im Serum sowie Hauttestreaktionen gegen Insektengift zur Verfügung (30, 85, 86).

Ist die Diagnose gesichert, ist die wirksamste Prophylaxe einer erneuten systemischen Stichreaktion die Hyposensibilisierung. Sie wird am häufigsten, nach Ausschluss etwaiger Kontraindikationen, als stationäre Schnellhyposensibilisierung durchgeführt. Hierbei wird dem Patienten das entsprechende Insektengift subkutan in steigender Dosierung bis zum Erreichen einer Erhaltungsdosis verabreicht. Die Therapie sollte



mindestens drei bis fünf Jahre fortgeführt werden. In aller Regel kann die Behandlung dann beendet werden, wenn während der Therapie keine systemischen Nebenwirkungen aufgetreten sind und eine Stichprovokation mit dem krankheitsverursachenden Insekt optimal vertragen wurde (30, 83, 84, 85, 88, 90)

<b>Biene</b>	<b>Wespe</b>
Eher friedlich (Stich nur bei Bedrohung) Ausnahme: unmittelbare Nähe zum Bienenstock	Eher aggressiv (z.B. Stich im Vorbeiflug)
Flugzeit: Frühjahr bis Spätherbst	Flugzeit: vorwiegend Sommer bis Herbst
Stachel verbleibt oft in der Haut	Stachel verbleibt selten in der Haut
In Umgebung von Blüten, Barfußlaufen in blühendem Klee, Nähe zu Bienenstöcken	Bei Essen und Trinken im Freien, Nähe zu Abfallkörben oder Fallobst, Küchenarbeit, Tätigkeit an Obststand, Bäckerei usw.

Tabelle 1: Unterscheidungsmerkmale von Bienen- und Wespenstichen (84)

### 1.1.1. Epidemiologie anaphylaktischer Stichreaktionen

Systemische Reaktionen werden von 0,8-5 % der Bevölkerung der nördlichen Hemisphäre angegeben (86, 114). In der Bundesrepublik Deutschland versterben jährlich etwa 20 Menschen an einer anaphylaktischen Reaktion auf Hymenopterenengifte, wobei die Mehrzahl der Todesopfer ein höheres Lebensalter aufweist. Darüber hinaus muss bei plötzlichen, unklaren Todesfällen im Freien die Möglichkeit einer Hymenopterenengiftüberempfindlichkeit in Betracht gezogen werden, da viele Todesfälle, die als Hitzschlag oder Myokardinfarkt interpretiert wurden, in Wirklichkeit auf Insektenstiche zurückzuführen sind. Bei so Verstorbenen fanden sich signifikant häufiger als in der Normalbevölkerung spezifische IgE-Antikörper gegen Hymenopterenengifte sowie erhöhte Spiegel der Mastzelltryptase (83, 86, 101).

Systemische allergische Reaktionen können in jedem Alter auftreten. Am häufigsten sind Männer unter 20 Jahren betroffen. Dieses dürfte an der stärkeren Exposition

durch mehr Freizeitaktivitäten dieser Gruppe liegen (119). Zudem zeigt sich, dass auch Patienten mit einer erhöhten basalen Serumtryptasekonzentration vermehrt zu anaphylaktischen Reaktionen neigen (39, 87). Zwischen Atopie und IgE-vermittelter Hymenoptereingiftallergie besteht kein Zusammenhang (86).

## **1.2. Diagnose der Hymenoptereingiftallergie**

Nach Erheben der Stichanamnese und bei typischen klinischen Symptomen sowie einem typischen Ablauf für eine systemisch allergische Stichreaktion erfolgt die klinisch technische Untersuchung durch Haut- und in-vitro-Tests.

### **1.2.1. Mediatorfreisetzung bei akuten anaphylaktischen Reaktionen**

Während der akuten Symptomatik können zur Bestätigung einer anaphylaktischen Reaktion die Bestimmung des Plasmahistaminspiegels sowie der Mastzelltryptasekonzentration im Serum dienen. Somit können Differentialdiagnosen wie vago-vasale Reaktionen, kardiogener Schock oder ein Karzinoid-Syndrom abgegrenzt werden (89).

Der Histaminspiegel im Serum erreicht typischerweise 5 bis 15 Minuten nach Beginn einer anaphylaktischen Reaktion ein Maximum und fällt dann in etwa 60 Minuten auf seinen Ausgangswert zurück. Dieses liegt an der raschen Verstoffwechslung von Histamin zu N-Methylhistamin und anschließend zu N-Methylimidazol. Der Histaminspiegel scheint mit der Schwere der anaphylaktischen Reaktion zu korrelieren, jedoch ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit eine rasche Bestimmung erforderlich. Ein weiterer Ansatz ist die Bestimmung der Metabolite im Urin. Diese Tests sind jedoch weniger spezifisch (53, 56).

Der Spiegel der Mastzelltryptase sollte idealerweise innerhalb der ersten drei Stunden nach einer anaphylaktischen Reaktion bestimmt werden. Im Zeitverlauf erhöhte Spiegel mit einem Abfall auf den Basalwert innerhalb von 12 bis 24 Stunden deuten auf eine Aktivierung von Mastzellen hin (56).

### 1.2.2. Hauttests

Die Hauttests sollten zeitnah, jedoch nicht vor dem Ablauf von zwei Wochen nach dem letzten Stichereignis durchgeführt werden, da es nach der Anaphylaxie eine Refraktärperiode geben kann, die zu falsch negativen Ergebnissen durch Interaktionen mit der zur Notfallversorgung verabreichten Medikation führt.

Bei schweren Stichreaktionen in der Vorgeschichte (anaphylaktischer Schock) wird eine stationäre Nachbeobachtung nach dem Hauttest empfohlen.

Die Tests werden mit ansteigenden Konzentrationen des Hymenopterengifts bis zum Erreichen der Reaktionsschwelle schrittweise durchgeführt. Die Schwellenkonzentration ist diejenige Konzentration, bei der eine eindeutige Soforttypreaktion auftritt. Kommt es beim Pricktest zu keiner Reaktion, werden Intrakutantests vorgenommen. Bei intrakutan durchgeführten Tests wird eine im Vergleich zum Pricktest um den Faktor 100 – 1000 geringere Giftkonzentration verwendet (27, 84, 85)

### 1.2.3. In-vitro-Tests

Auch In-vitro-Tests sollten rasch, aber nicht vor einer Woche nach dem Stichereignis erfolgen. Die Konzentration der Insektengift-spezifischen IgE-Antikörper kann unmittelbar nach dem Stich abfallen, jedoch kommt es durch die Allergenexposition zu einem Boostereffekt mit einem Anstieg der IgE-Antikörper innerhalb der folgenden Wochen. Diese erhöhten Serumspiegel können ein wertvolles diagnostisches Mittel zu Identifizierung des verursachenden Insekts sein.

Weitere in-vitro-Tests sind nur indiziert, wenn bei wiederholten Bestimmungen keine Hymenopterengift spezifische IgE-Antikörper nachweisbar sind. Möglich sind zusätzlich zelluläre Tests, bei denen Aktivierungsmarker auf Zelloberflächen oder die Freisetzung von Mediatoren aus Basophilen nach Stimulation mit Bienen- bzw. Wespengift gemessen werden. Hier stehen der Histamin- oder Leukotrienfreisetzungstest und der Basophilenaktivierungstest zur Verfügung (27, 85).

### 1.3. Bienen- und Wespengift

Hymenopterengifte sind komplexe Gemische aus biogenen Aminen, Peptiden sowie Proteinen mit Enzymeigenschaften. Biogene Amine und Hyaluronidasen wirken als „spreading factor“. Durch Hydrolyse von Mukopolysacchariden im Gewebe begünstigen sie die Ausbreitung des Toxins. Peptide und Phospholipasen wirken zytotoxisch und neurotoxisch (38). Bei einem Bienenstich werden etwa 30-150 µg, bei einem Wespenstich etwa 3-10 µg des Toxins abgegeben (84). Zum einen enthält der Giftsack der Biene im Durchschnitt eine größere Giftmenge als derjenige der Wespe. Ein anderer Grund liegt darin, dass Bienen ihren Stachel samt Giftsack beim Stich verlieren und dieser bis zu seiner Entfernung weiterhin Gift abgibt, während Wespen den Stachel zurückziehen und mehrfach stechen können. Die Menge und genaue Zusammensetzung des Toxins hängt auch vom Alter und der Herkunft des Insekts ab (83, 84).

Eine starke Antigengemeinschaft besteht zwischen Bienen- und Hummelgift einerseits sowie zwischen Wespen- und Hornissengift andererseits (84). Zwischen Bienen- und Wespengift bestehen geringere Ähnlichkeiten. Durch zusätzliche Laborverfahren („RAST-Inhibition“) lässt sich nachweisen, dass kreuzreagierende Antikörper vorliegen, die an strukturähnliche Antigene binden (7). Ebenso kann ein Glykoprotein aus der Tier- oder Pflanzenwelt die Bildung von IgE-Antikörpern induzieren, die mit Hymenopterengift kreuzreagieren können (1, 46, 83)

#### 1.3.1. Bienengift

Bienengift kann durch Elektrostimulation in relativ reiner Form gewonnen werden (21). Die klinisch bedeutendsten Allergene von Bienengift sind Phospholipase A<sub>2</sub>, Hyaluronidase, sowie die saure Phosphatase und Allergen C. Seltener wirken auch Mellitin und andere Giftbestandteile allergen (21, 41, 47, 84). Die Toxinwirkung der Phospholipase A<sub>2</sub> führt zu einer Zerstörung struktureller Phospholipide in biologischen Membranen, zudem spaltet sie Lecithin zu Lysolecithin, was zu Mizellenbildung und Gewebsauflösung führt (38).

Mellitin, ein Peptid aus 26 Aminosäuren, stellt mit 50 % des Trockengewichts den Hauptanteil des Toxins dar. Mit einem hydrophoben N-terminalen und einem stark

basischen, hydrophilen C-terminalen Teil weist Mellitin die Struktur einer Invertseife auf und setzt die Oberflächenspannung herab. Hierdurch kommt es zur Permeabilitätserhöhung der Membran mit konsekutiver Zytolyse und Hämolyse. Zusätzlich führt Mellitin zur Freisetzung von Serotonin aus Thrombozyten, Histamin aus Mastzellen und Phosphaten sowie Kaliumionen aus der quergestreiften Muskulatur (38, 79). Apamin ist mit 18 Aminosäuren das kleinste bekannte neurotoxische Polypeptid. Das Mastzell-degranulierende Peptid steigert die Kapillarpermeabilität und degranuliert Mastzellen (38, 117).

### 1.3.2. Wespengift

Wespengift kann wegen dann entstehenden Verunreinigungen des Toxins mit Faeces der Tiere nicht durch Elektrostimulation gewonnen werden. Darüber hinaus sondern Wespen beim Stich Pheromone ab, die weitere Wespen zum Stich stimulieren und so Personen gefährden würden, die das Gift gewinnen. Daher müssen die Giftsäcke der mit Lachgas narkotisierten Tiere entnommen und das Gift daraus aufbereitet werden (69, 70).

Die wesentlichen Allergene des Wespengiftes sind Phospholipasen, Hyaluronidasen und Antigen 5, seltener auch die saure und alkalische Phosphatase und Proteasen (58, 84). Die bekanntesten Inhaltsstoffe sind in Tabelle 3 aufgeführt. Katecholamine (Adrenalin/Noradrenalin) führen zur Gefäßverengung und sensibilisieren die Schmerzrezeptoren. Des Weiteren werden Histamin, Serotonin und Acetylcholin als niedermolekulare Substanzen abgegeben (38).

<b>Bienengift</b>	<b>Wespengift</b>
<p><b><i>Proteine</i></b>  Phospholipase A<sub>2</sub>  Hyaluronidase  Saure Phosphatase  Allergen C</p> <p><b><i>Peptide</i></b>  Mellitin  Apamin  Mastzell degranulierendes Peptid  Secapin  Verschiedene Peptide</p> <p><b><i>Niedermolekulare Substanzen</i></b>  Histamin  Leukotrien B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub></p>	<p><b><i>Proteine</i></b>  Phospholipase  Hyaluronidase  Antigen 5  Protease  Cholinesterase  Histidindecaboxylase  DNase  Poly- / Disaccharidase  Saure / alkalische Phosphatase</p> <p><b><i>Peptide</i></b>  Kinin  Mastzell degranulierendes Peptid  Verschiedene Peptide</p> <p><b><i>Niedermolekulare Substanzen</i></b>  Acetylcholin  Serotonin  Katecholamine  Histamin  Leukotrien B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>  Histamin</p>

Tabelle 2: Inhaltsstoffe von Bienen- und Wespengift (38, 83)

## 1.4. Allergie vom Soforttyp

### 1.4.1. Pathogenese

Systemisch allergische Reaktionen beruhen auf einer durch IgE vermittelten Typ I-Reaktion vom Soforttyp (nach Coombs und Gell). Dabei werden nach einem Antigenkontakt zunächst IgE-Antikörper gegen Proteine und Peptide des Toxins gebildet (Sensibilisierungsphase). Diese Antikörper haben eine hohe Affinität zu Zellrezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten, an die sie binden. Im Falle eines erneuten Sticks kann das Allergen an die spezifischen IgE-Moleküle binden. Kommt es dabei zu einer Brückenbildung zwischen dem Allergen und zwei membrangebundenen IgE-Molekülen, folgt die Aktivierung der Mastzelle (Induktionsphase). Hierbei

kommt es zur Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Leukotrien, Prostaglandin, Mastzelltryptase und chemotaktischen Faktoren, die dann über Reaktionen an Zellen Symptome wie Urtikaria, Ödeme, Dyspnoe und kardiovaskuläre Reaktionen vermitteln (69). Es scheint durch IgG- oder IgM-Antikörper vermittelt eine ähnliche Symptomatik auslösbar zu sein. Bei Immunkomplexanaphylaxien werden zirkulierende Immunkomplexe gebildet und die Reaktion läuft unter Komplementverbrauch ab (89).

Oft schwierig abzugrenzen sind psychovegetative Dysregulationen wie Schwindel, Nausea, vagovasale Synkope oder Hyperhydrosis (83, 89). Diese sind jedoch nicht IgE- vermittelt.

Die Einteilung des Schweregrades der systemischen Reaktion erfolgt nach Ring und Messmer (Tabelle 3).

Grad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-/Kreislauf System
I	Juckreiz	Nausea		
II	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Dyspnoe	Tachykardie (>20/min) Hypotension
III	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation		Herz-/Kreislaufstillstand

Tabelle 3: Schweregradeinteilung zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Messmer (81, 83, 89))

#### 1.4.2. Akutversorgung der Anaphylaxie

Anaphylaktische Symptome nach Insektenstich oder während der Hyposensibilisierung werden dem Schweregrad entsprechend behandelt. Neben der (soweit möglichen) Entfernung des auslösenden Agens (z.B. durch Entfernung des Stachels), weiter durch eine Sicherung der Atemwege und Vitalfunktionen sowie großzügige Oxygenierung und Volumensubstitution. Üblicherweise werden zunächst H1-Rezeptorblocker verabreicht. Eine kombinierte H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptorblockade scheint jedoch eine stärkere Wirkung als die alleinige H<sub>1</sub>-Rezeptorblockade zu haben. Glu-

kokortikoide spielen aufgrund ihres späten Wirkungseintritts eine untergeordnete Rolle in der Akuttherapie. Jedoch sind sie zur Prävention eines biphasischen Verlaufs unerlässlich. 250-500 mg Methylprednisolon als Einmalgabe scheinen suffizient zu sein. Im anaphylaktischen Schock ist Adrenalin das Mittel der Wahl (59, 89, 106, 108).

Eine stationäre Aufnahme mit Kreislauf- und Sauerstoffsättigungsmonitoring ist ratsam, da es trotz eines initialen Behandlungserfolges innerhalb von 24 Stunden zur Entwicklung eines biphasischen Verlaufs kommen kann (59). Zudem muss beachtet werden, dass es im Verlauf einer anaphylaktischen Reaktion zu einer plötzlichen und nicht absehbaren Zunahme des Schweregrades kommen kann. Daher ist eine Überwachung auch bei Reaktionen von initial niedrigem Schweregrad grundsätzlich immer indiziert.

Patienten, die bereits an einer Hymenopteren Giftallergie leiden, müssen ein Notfallset bestehend aus einem Antihistaminikum, einem Kortikosteroid sowie einem Adrenalinpräparat mit sich führen (85).

## **1.5. Die Hyposensibilisierung**

### 1.5.1. Indikationen zur Hyposensibilisierung

Da die Allergenkarrenz gegenüber Hymenopterenstichen nicht sicher gewährleistet werden kann und die Wirkung des Notfallsets nicht verlässlich ist, ist die Hyposensibilisierung mit Insektengift grundsätzlich bei allen systemischen allergischen Reaktionen angezeigt (24, 30, 48, 85, 86).

Systemische Stichreaktionen bei Schwangeren sind auch für den Fötus mit einem erheblichen Risiko verbunden. Daher sollte bei bekannter Sensibilisierung gegen Hymenopteregifte eine Hyposensibilisierung vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgen. Eine bereits begonnene Therapie kann in der Schwangerschaft fortgeführt werden (24, 48, 102).

Die gesteigerte örtliche Reaktion gilt nicht als Indikation zur Hyposensibilisierung (84).



### 1.5.2. Kontraindikationen gegen die Hyposensibilisierung

Trotz der hohen Effektivität der guten Verträglichkeit und fehlender Langzeitnebenwirkungen existiert eine Reihe von Kontraindikationen gegen die Hyposensibilisierung (Tabelle 4). Beim Vorliegen einiger Kontraindikationen kann die Behandlung, nach gewissenhafter individueller Nutzen-Risikoabwägung, dennoch durchgeführt werden, wenn eine dringliche Indikation besteht (42, 48).

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- schwere immunpathologische Erkrankungen (Kollagenosen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Immundefekterkrankungen)</li><li>- maligne Neoplasien</li><li>- schwere psychische Erkrankungen</li><li>- Therapie mit Betablockern oder ACE-Hemmern</li><li>- Schutzimpfungen zur selben Zeit (mind. 1-2 Wochen Abstand)</li><li>- Therapie mit Immunsuppressiva</li><li>- Alter &lt; 5 Jahre</li><li>- Schwangerschaft (begonnene Behandlung kann fortgeführt werden)</li></ul> |
|--|

Tabelle 4: Kontraindikationen der Hyposensibilisierung (42, 48, 74, 85, 102)

### 1.5.3. Hyposensibilisierungstherapie

Die ersten Behandlungsversuche wurden vor etwa 70 Jahren mit Ganzkörperextrakten durchgeführt. Später zeigte sich jedoch, dass die Behandlung nicht wirksamer als die mit Placebo war. Seit ungefähr 30 Jahren wird die Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und Wespengift durchgeführt. Liegen sowohl eine Bienen- als auch eine Wespengiftallergie vor oder besteht bei gleichzeitiger Sensibilisierung gegen beide Gifte Unklarheit darüber, ob ein Bienen- oder Wespenstich ursächlich für die systemische Reaktion war, so muss mit beiden Giften hyposensibilisiert werden (24, 30, 84).

Üblicherweise wird die initiale Dosissteigerung als stationäre Schnellhyposensibilisierung eingeleitet. Die Erhaltungsdosis wird nach vier bis sechs Tagen erreicht. Alternative Dosissteigerungsschemata sind möglich, in denen die Erhaltungsdosis in

wenigen Stunden (Ultra-Rush) oder mehreren Wochen (konventionelle Steigerung) erreicht wird. Die Giftapplikation erfolgt subkutan an den Oberarmstreckseiten. Die nach der Phase der Dosissteigerung üblicherweise verabreichte Erhaltungsdosis beträgt 100 µg Insektengift. Die Therapie sollte für 3-5 Jahre fortgeführt werden, wobei die Erhaltungsdosis alle vier bis sechs Wochen appliziert werden soll (28, 30, 52, 74, 84, 85, 86).

Die Erfolgsquote der Behandlung wird mit 80 % bis nahezu 100 % angegeben (42, 84). Bei fehlendem Therapieerfolg sowie erhöhtem Risiko oder besonderer Exposition kann der Therapieerfolg mit Dosen von 150-250 µg nahezu in 100 % erreicht werden. Bei Wespengiftallergien wird durch die Standarddosis häufiger ein Schutz erreicht als bei Bienengiftallergie. Daher wird bei Bienengiftallergie und Risikofaktoren empfohlen, bereits von Beginn an eine Erhaltungsdosis von 200 µg zu verabreichen (30, 86, 93).

Die Überprüfung des Therapieerfolges anhand von Laborparametern ist nicht möglich. Aussagen über den Eintritt einer Schutzwirkung durch die Hyposensibilisierung können nur nach einer Stichprovokation oder einem Feldstich mit einem lebenden Insekt getroffen werden. Eine Stichprovokation wird üblicherweise zwölf Monate nach Beginn der Therapie vorgenommen (1, 69, 82, 85, 91). Bei einer erneuten systemischen anaphylaktischen Reaktion sollte die Erhaltungsdosis gesteigert werden.

Nach Absetzen der Therapie besteht ein Rezidivrisiko von 10-20 %. In diesem Fall ist eine erneute Hyposensibilisierung angezeigt (86). Das Risiko, einen Rückfall zu erleiden, ist bei Patienten, die eine schwere systemische Reaktion während der Hyposensibilisierung erlitten hatten, erhöht (29). Besteht die Vorgeschichte einer sehr schweren Reaktion (Herz/Kreislaufstillstand), liegt eine erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder eine Mastozytose vor, sowie auch bei anderen besonderen Risikofaktoren ist sicherheitshalber eine lebenslange Fortführung der Therapie angezeigt (84, 86, 87).

Zwar sind einige physiologische Reaktionen der Hyposensibilisierungsbehandlung mittlerweile gut bekannt, jedoch ist bislang unklar, welche dieser immunologischen Reaktionen den Eintritt der gewünschten Wirkung vermittelt. Zielzellen der Therapie scheinen die T-Lymphozyten zu sein. Die Schutzwirkung erklärt man sich einerseits durch die Aktivierung regulatorischer CD 4-T-Zellen, die Interleukin-10 produzieren und Immuntoleranz vermitteln, als auch durch die Induktion einer verminderten Reaktionsbereitschaft mit abnehmender Zytokinproduktion und Proliferation nach Sti-

mulation über den T-Zell-Rezeptor (2, 6, 48, 71). Langfristig kommt es hierdurch zu einer Reduktion der  $T_H2$ -Antwort zugunsten einer stärkeren  $T_H1$ -Antwort (6, 48). Ferner verändert sich die Immunglobulinproduktion der B-Lymphozyten durch Bildung allergen-spezifischer, blockierender IgG-Antikörper. Effektorzellen wie Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten werden in ihrer Funktion gehemmt. Die Effektivität des Schutzes scheint jedoch weder mit dem spezifischen IgG- noch IgE-Spiegel im Serum zu korrelieren (8, 74, 85, 95). Zudem zeigte sich, dass Patienten mit systemischer Reaktion bei einem neuerlichen Stich sogar höhere IgG-Spiegel aufwiesen als solche mit guter klinischer Verträglichkeit des Stiches (85).

#### 1.5.4. Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung

Die häufigsten Nebenwirkungen der Hyposensibilisierungstherapie mit Insektengiften treten in der Dosissteigerungsphase auf und sind meist allergischer Natur. Dabei muss zwischen gesteigerten örtlichen Reaktionen an der Injektionsstelle sowie systemischen anaphylaktischen Reaktionen unterschieden werden. Letztere treten im Patientengut der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie durchschnittlich bei 10 % der Patienten auf. Diese allergischen Allgemeinreaktionen sind in der Regel mild und stehen der Fortführung der Therapie nicht im Wege. Meistens sind diese Ereignisse einmalig.

Ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen besteht bei Patienten mit Mastozytose, Schilddrüsenerkrankungen oder allergischem Asthma bronchiale (30, 86, 87). Weitere Risikofaktoren scheinen ein höheres Lebensalter, die Behandlung mit Bienengift, ein höherer Schweregrad der aufgetretenen Stichreaktion, eine erhöhte Konzentration der basalen Serumtryptase, eine niedrige Hauttestschwelle und weibliches Geschlecht zu sein (84, 85, 90, 92, 112).

Auch unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Parästhesien, Juckreiz, Hitzegefühl, Schwindel, Synkopen oder Übelkeit kommen vor. Sie sind möglicherweise über proinflammatorische Zytokine vermittelt. Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob diese allergisch vermittelt sind oder ob es sich um eine andere, nicht IgE-vermittelte Genese (z.B. vagovasale Reaktion) handelt (89, 92).

## 2. Zytokine und Akute-Phase-Proteine

Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus Zellen und Proteinen, das einen Schutz sowohl gegen externe Bedrohungen wie Bakterien, Viren oder Toxine als auch gegen interne Bedrohungen wie die maligne Transformation von Zellen bietet. Die Akute-Phase-Reaktion ist eine frühe Antwort auf Gewebsschäden, Infektionen oder Entzündungen. Das entscheidende Merkmal einer Akuten-Phase-Reaktion ist die Induktion von Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen. Diese werden hauptsächlich von der Leber synthetisiert.

Zytokine sind hormonähnliche Proteine, die bei der Kommunikation immunkompetenter Zellen mitwirken und eine entscheidende Rolle bei der Initiierung, Fortführung und schließlich auch beim Abklingen einer Immunreaktion spielen. Sie scheinen sowohl proinflammatorische als auch protektive Effekte zu haben (12). Hierzu zählen unter anderem lösliche Zytokin-Rezeptoren oder Rezeptor-Antagonisten (68).

Zytokine werden sowohl von immunkompetenten als auch von nicht immunkompetenten Zellen gebildet. Sie haben eine hohe Affinität zu ihren jeweiligen spezifischen Rezeptoren auf Zelloberflächen. Die Nomenklatur der Zytokine ist aus historischen Gründen und, da eine Substanz oft mehrfach benannt wurde, eher verwirrend. Ursprünglich wurden Zytokine die von Lymphozyten gebildet wurden Lymphokine genannt, während diejenigen, die von Monozyten und Makrophagen gebildet wurden Monokine genannt wurden. Da sukzessive bekannt wurde, dass diese Substanzen von mehreren Zellen produziert werden, war diese Nomenklatur nicht mehr haltbar und es wurde der Begriff Zytokine eingeführt. Die Einführung des Begriffs Interleukin verbesserte die systematische Benennung der Zytokine erheblich. Als Akute-Phase-Proteine werden Proteine bezeichnet, deren Serumkonzentration bei entzündlichen Prozessen um mindestens 25 % ansteigt (12, 51).

Eine prolongierte und überschießende Ausschüttung von Zytokinen kann aber auch schädliche Wirkungen haben, sodass auch Mechanismen zum Einsatz kommen, die die Aktivität von Zytokinen reduzieren. Es wird vermutet, dass es auch im Rahmen von generalisierten allergischen Reaktionen zu systemischen, durch verschiedene Mediatoren wie Akute-Phase-Proteine und Zytokine vermittelten und beeinflussten Entzündungsreaktionen kommt. Diese können sowohl eine zelluläre als auch eine humorale Immunantwort nach sich ziehen (51).

### **3. Ziel der Arbeit**

Dieser Arbeit lag als Hypothese zugrunde, dass im Rahmen der Initialphase einer Hyposensibilisierung mit Insektengift allergiespezifische wie auch unspezifische Vorgänge erfolgen.

Es sollten dazu folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Welchen zeitlichen Verlauf zeigen Entzündungsparameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Initialphase der Hyposensibilisierung?
- Welche Parameter ändern sich im Verlauf der Initialphase der Hyposensibilisierung?
- Wie sind sich im zeitlichen Verlauf der Hyposensibilisierung ändernde Entzündungsparameter mit dem klinischen Verlauf (Verträglichkeit der Behandlung) verbunden?

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1. Patienten und Kontrollgruppe**

#### 4.1.1. Patienten

Es wurden konsekutive Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München in die Untersuchung eingeschlossen, bei denen eine Hyposensibilisierung mit Hymenopterengift eingeleitet wurde.

Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Untersuchung war, dass der Patient ansonsten gesund sein und eine wiederholte Blutabnahme medizinisch vertretbar sein musste. Patienten mit Anämie oder sehr ängstliche Patienten wurden ausgeschlossen. Ausschlusskriterium war weiter die Einnahme bestimmter Arzneistoffe (Antihistaminika, Kortikosteroide).

Die Patienten wurden vor der ersten Blutabnahme über die Studie aufgeklärt und bestätigten ihr Einverständnis mittels Unterschrift. (Antragsnummer der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität München: 066/02)

Bei Patienten, bei denen eine Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen- und Wespengift vorgenommen wurde, wurden unabhängig von dem jeweils dafür gewählten Gift nur einmal Laborparameter im Verlauf untersucht (jeweils bei der ersten Behandlungseinleitung).

#### 4.1.2. Kontrollgruppe

Die Patientengruppe wurde anschließend mit einer Kontrollgruppe verglichen. Diese bestand aus Individuen, die gesund waren, keine Anamnese bezüglich allergischer Erkrankungen hatten und bei denen aktuell keine Insektengifthyposensibilisierung oder eine andere Immuntherapie durchgeführt wurde.

## **4.2. Atopie und Systemic Inflammatory Response Syndrome**

### 4.2.1. Definition der Atopiekriterien

Eine atopische Diathese wurde bei Vorliegen einer Anamnese von allergischem Asthma bronchiale, Rhinoconjunctivitis allergica sowie atopischem Ekzem und/oder durch Vorliegen einer Testreaktion im Hautpricktest auf mindestens eines der getesteten Aeroallergene (Katze, Hausstaubmilbe, Gräserpollen) festgestellt.

### 4.2.2. Definition des Systemic Inflammatory Response Syndrome

Ein Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) liegt vor, wenn im Rahmen einer generalisierten Entzündungsreaktion ohne Erregernachweis mindestens zwei der folgenden klinischen Bedingungen erfüllt werden (73):

- Körpertemperatur  $> 38\text{ °C}$  oder  $< 35\text{ °C}$
- Herzfrequenz  $> 90$  Schläge/Minute
- Atemfrequenz  $> 20$  Atemzüge /Minute oder  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- Leukozyten  $> 12\ 000\ \text{Zellen/mm}^3$  oder  $< 4\ 000\ \text{Zellen/mm}^3$  oder  $> 10\%$  unreife Leukozyten

## **4.3. Methoden**

### 4.3.1. Patientengruppen und Kontrollgruppe

Bei einem Teil der Patienten (Gruppe A) erfolgten die Blutabnahmen vor der Behandlung (Tag 0), zur Mitte der Behandlung (üblicherweise Tag 3 nach Beginn der Therapie) sowie bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie (7-14 Tage nach Erreichen der Erhaltungsdosis).

Bei den anderen Patienten (Gruppe B) erfolgten die Blutabnahmen vor der Behandlung, nach Erreichen der Erhaltungsdosis (üblicherweise Tag 5 nach Beginn der Behandlung) sowie bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie.

Bei der Kontrollgruppe (Gruppe C) erfolgten zwei Blutabnahmen. Einmal zu Beginn, entsprechend dem Beginn der Behandlung der Patientengruppe, und nach 14 Tagen, entsprechend der ersten ambulanten Erhaltungsdosis.

Den Patienten wurde zu den Untersuchungsterminen venöses Blut aus einer Ellenbeugvene in 3ml EDTA-Röhrchen, 10ml Serum-Röhrchen sowie in ein Blutkörperchensenkungsröhrchen abgenommen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils am Vormittag.

#### 4.3.2. Hyposensibilisierungsextrakte

Die Hyposensibilisierung wurde mit Bienengift oder Wespengift ALK-lyophilisiert SQ<sup>®</sup> (ALK Abello, Hamburg) durchgeführt. Es besteht aus einer Trockensubstanz, die mit einem Lösungsmittel verdünnt ist. Die Trockensubstanz beinhaltet gefriergetrocknetes Bienen- oder Wespengift und Glycin. Das Lösungsmittel enthält humanes Serumalbumin, Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Phenol und Wasser für Injektionszwecke.

### 4.4. Laboruntersuchungen

#### 4.4.1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren

Hierbei werden 1,6 ml Vollblut mit Zusatz von 3,4 %iger Natriumcitratlösung als Antikoagulans in eine mit einer Millimetergraduierung versehene Halterung bis zu einer Höhe von 200 mm fixiert. Die zellulären Bestandteile des Blutes sinken dabei nach unten. Diese Absenkung wird nach einer, manchmal zusätzlich nach zwei Stunden, abgelesen.

Der Normwert beträgt bei Männern 15 mm in der ersten sowie 20 mm in der zweiten Stunde, bei Frauen 20 mm in der ersten und 30 mm in der zweiten Stunde. In dieser Untersuchung wurde der Wert nach einer Stunde verwendet.



#### 4.4.2. C-reaktives Protein im Serum

Das CRP wurde mittels Tina-quant® CRP (Boehringer Mannheim, Deutschland), einem immunologischen Trübungstest zur In-vitro-Bestimmung von humanem CRP im Serum, gemessen. Hierbei kommt es zu einer Reaktion zwischen CRP-Antigenen in der Probe und einem Anti-Human-CRP-Ziegenserum. Die entstehende Trübung durch die Antigen/Antikörperkomplexe wird anschließend turbidimetrisch gemessen. Der Messwert für das CRP beträgt, in Abhängigkeit von der höchsten Standardkonzentration, ca. 0,3-22 mg/dl. Der Referenzwert, der 95 % der in der Bevölkerung gemessenen Stichproben umfasst, liegt bei unter 0,5 mg/dl.

#### 4.4.3. Leukozyten

Die Anzahl der Leukozyten im Serum wird mit dem Coulter® MAXM einem vollautomatischen Hämatologie-Analysesystem durchgeführt.

Hierbei wird die Anzahl der Leukozyten, nach Lyse der Erythrozyten, nach cytochemischer Färbung, photometrisch gemessen.

Der Normwert für Leukozyten in der Normalbevölkerung liegt zwischen 4000-10000 Zellen/ $\mu$ l.

#### 4.4.4. Eosinophile Granulozyten

Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten wurde durch eine dreidimensionale Leukozytendifferenzierung mit Coulter® MAXM, einem quantitativen, automatischen Blutanalysator durchgeführt.

Hierbei werden simultan Volumen, Leitfähigkeit und Laserlichtstreuung der Zellen gemessen und diese durchflusszytometrisch anhand von vorgegebenen Normwerten Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen, neutrophilen oder basophilen Granulozyten zugeordnet.

Der Normwert für eosinophile Granulozyten im Plasma liegt bei 100-350 Zellen/ $\mu$ l beziehungsweise bei 2-4 % der Gesamtleukozytenzahl.

#### 4.4.5. Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum

Die Konzentration der Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum wurde durch die Methode der Nephelometrie (Streulichtmessung) vollautomatisch mit dem BN 100 Dade Behring, Deutschland gemessen.

Die in menschlichen Körperflüssigkeiten enthaltenen Proteine bilden in einer immun-histochemischen Reaktion Komplexe mit spezifischen Antikörpern, an denen das Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch den Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der Normwert von C3 liegt bei 0,9-1,8 g/l, der Normwert für C4 liegt bei 0,1-0,4 g/l.

#### 4.4.6. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum

Die Konzentration der zirkulierenden Immunkomplexe wurde ebenfalls nephelometrisch mit dem BN 100 Dade Behring, Deutschland gemessen. Hierbei erfolgte die Bindung der Immunkomplexe an C1q.

Der Normwert für zirkulierende Immunkomplexe im Blut liegt bei 0,00-4,55 µg/ml.

#### 4.4.7. Interleukin-6 im Serum

Interleukin-6 im Serum wurde quantitativ mittels des in-vitro CELL COM IL-6 ELISA (Beckman Coulter™, Immunotech, France) gemessen.

Hierbei reagieren an den Boden der Mikrotiter-Platte gebundene anti-IL-6-Antikörper mit dem Interleukin-6 der Patientenprobe. Ein zweiter mit Acetylcholinesterase verbundener anti-IL-6-Antikörper erkennt die gebundenen Komplexe und bindet an diese. Nach mehreren Waschgängen wird ein fluoreszierendes Substrat hinzugefügt und bei 405nm fotometrisch gemessen. Die Stärke der Fluoreszenz ist proportional zu der IL-6-Konzentration im Serum.

Die Nachweisgrenze liegt bei 3 pg/ml. Der Referenzwert, der 95 % der in der Bevölkerung gemessenen Stichproben umfasst, liegt unter 48 pg/ml.

#### 4.4.8. Interleukin-10 im Serum

Interleukin-10 im Serum wurde quantitativ mittels des in-vitro CELL COM IL-10 ELISA (Beckman Coulter™, Immunotech, France) gemessen.

Hierbei reagieren an den Boden der Mikrotiter-Platte gebundene anti-IL-10-Antikörper mit dem Interleukin-10 der Patientenprobe. Ein zweiter mit Streptavidin-Peroxidase verbundener monoklonaler anti-IL-10-Antikörper erkennt die gebundenen Komplexe und bindet an diese. Nach mehreren Waschgängen wird ein fluoreszierendes Substrat hinzugefügt und bei 450 nm fotometrisch gemessen. Die Stärke der Fluoreszenz ist proportional zu der IL-10-Konzentration im Serum.

Die Nachweisgrenze liegt bei 5 pg/ml. Der Referenzwert, der 95 % der in der Bevölkerung gemessenen Stichproben umfasst, liegt unter 10 µg/ml.

#### 4.4.9. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum

Der lösliche Interleukin-2-Rezeptor im Serum wurde quantitativ mittels des in-vitro CELL COM sIL-2R ELISA (Beckman Coulter™, Immunotech, France) gemessen.

Hierbei reagieren an den Boden der Mikrotiter-Platte gebundene anti-sIL-2R-Antikörper mit dem löslichen IL-2-Rezeptor der Patientenprobe. Ein zweiter mit alkalischer Phosphatase verbundener monoklonaler anti-sIL-2R-Antikörper erkennt die gebundenen Komplexe und bindet an diese. Nach mehreren Waschgängen wird ein fluoreszierendes Substrat hinzugefügt und bei 405 nm fotometrisch gemessen. Die Intensität der Fluoreszenz ist proportional zu der Konzentration von sIL-2R im Serum.

Die Nachweisgrenze liegt bei 5 pmol/l. Normbereich von sIL-2R im Serum liegt bei 70±45 pmol/l.

#### 4.4.10. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 im Serum

Das lösliche sICAM-1 im Serum wurde quantitativ mittels des in-vitro CELL COM sICAM-1 ELISA (Beckman Coulter™, Immunotech, France) gemessen.

Hierbei reagieren an den Boden der Mikrotiter-Platte gebundene anti-sICAM-1-Antikörper mit dem sICAM-1 der Patientenprobe. Ein zweiter mit Biotin beschichteter, monoklonaler anti-sICAM-1-Antikörper erkennt die gebundenen Komplexe und bindet an diese. Anschließend wird Streptavidin-Peroxidase hinzugegeben, die an den biotingebundenen Komplex bindet. Nach mehreren Waschgängen wird ein fluoreszierendes Substrat hinzugefügt und bei 450 nm fotometrisch gemessen. Die Intensität der Fluoreszenz ist proportional zu der Konzentration von sICAM-1 im Serum.

Die Nachweisgrenze liegt bei 100 pg/ml. Der Normbereich von sICAM-1 im Serum liegt bei 0-410 ng/ml.

#### 4.4.11. Lösliches CD-14 im Serum

Das lösliche CD-14 im Serum wurde quantitativ mittels des in-vitro CELL COM sCD-14 ELISA (Beckman Coulter™, Immunotech, France) gemessen.

Hierbei reagieren an den Boden der Mikrotiter-Platte gebundene anti-sCD-14-Antikörper mit dem sCD-14 der Patientenprobe. Ein zweiter mit Biotin beschichteter, monoklonaler anti-sCD-14-Antikörper erkennt die gebundenen Komplexe und bindet an diese. Anschließend wird Streptavidin-Peroxidase hinzugegeben, die an den biotingebundenen Komplex bindet. Nach mehreren Waschgängen wird ein fluoreszierendes Substrat hinzugefügt und bei 450 nm fotometrisch gemessen. Die Intensität der Fluoreszenz ist proportional zu der Konzentration von sCD-14 im Serum.

Die Nachweisgrenze liegt bei 2 ng/ml. Der Normbereich von sCD-14 im Serum liegt bei 1400-4400 ng/ml.

#### 4.4.12. Mastzelltryptase im Serum

Der Mastzelltryptasespiegel im Serum wurde mit dem UniCAP™ Tryptase Fluoreszenzymimmunoassay (Pharmacia & Upjohn AB, Uppsala, Schweden) mit dem automatisierten Uni-CAP-100 Gerät bestimmt.

Hierbei reagiert eine an Immuno-CAP gebundene Anti-Tryptase mit der Tryptase im Serum der Patientenprobe. Die entstandenen Komplexe werden mit einer Entwickler-Lösung inkubiert und anschließend die Fluoreszenz des Eluats gemessen. Zur Aus-

wertung wird die Fluoreszenz der Patientenprobe mit einer Kalibrierungskurve verglichen.

Der Messbereich dieser Methode beträgt 1-200 µg/l. Die 90. und 95. obere Perzentile beträgt 9,8 bzw. 11,4 µg/l.

#### **4.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von Microsoft® Windows XP, Microsoft Excel® sowie SPSS 14.0.

Zur Anwendung kamen die Berechnung des arithmetischen Mittelwertes, die Berechnung von Medianen sowie der zweiseitige Wilcoxon Test für verbundene Stichproben.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde bei einem Wert kleiner 0,05 als signifikant beurteilt. Bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 wurde ein statistischer Trend angenommen.

Es wurde zunächst getestet, ob zwischen Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie Unterschiede bestanden. Nachdem sich keine Unterschiede zeigten, wurden die Gruppen zusammengelegt und ausgewertet.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Patienten**

Es wurden insgesamt 49 Patienten (25 Frauen, 24 Männer) im Alter von 23 bis 77 Jahren in die Untersuchung eingeschlossen. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen war nicht signifikant.

Gruppe A bestand aus 23 Patienten im Alter von 23-77 Jahren (11 Frauen, 12 Männer; Durchschnittsalter 47,5 Jahre). 8 Patienten litten an einer atopischen Diathese.

Gruppe B bestand aus 26 Patienten im Alter von 27-68 Jahren (14 Frauen, 12 Männer; Durchschnittsalter 47,7 Jahre). 8 Patienten litten an einer atopischen Diathese.

Zwei Patienten erhielten eine Doppelhyposensibilisierung mit Bienen- und Wespengift. In die Untersuchung ging nur die Hyposensibilisierung mit Wespengift ein.

Die Kontrollgruppe (Gruppe C) wurde aus 10 Personen im Alter von 42-87 Jahren (6 Frauen, 4 Männer; Durchschnittsalter 52,3 Jahre) gebildet.

Die Therapie wurde überwiegend gut vertragen. 46 Patienten zeigten lediglich Lokalreaktionen. Bei drei Patienten kam es zu generalisierten Reaktionen (Schweregrad I nach Ring und Meßmer). Hierbei handelt es sich um drei Frauen im Alter von 37-74 Jahren. Zwei davon wurden mit Wespengift behandelt, eine mit Bienengift. Alle drei Patientinnen stammten aus Gruppe A. Eine dieser Patientinnen war sowohl gegen Wespen- als auch gegen Bienengift allergisch und wurde einer Doppelhyposensibilisierung unterzogen. Die Reaktion trat bei der Behandlung mit Wespengift auf. Schwere anaphylaktische Reaktionen traten nicht auf.

<p>Gruppe A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten: 23 (11 Frauen, 12 Männer)</li> <li>- Alter: 23-74 Jahre (Mittelwert 47,5)</li> <li>- 2 Behandlungen mit Bienengift</li> <li>- 21 Behandlungen mit Wespengift</li> <li>- 8 Patienten mit atopischer Diathese</li> </ul>
<p>Gruppe B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Patienten: 26 (14 Frauen, 12 Männer)</li> <li>- Alter: 27-68 Jahre (Mittelwert 47,7)</li> <li>- 18 Behandlungen mit Bienengift</li> <li>- 8 Behandlungen mit Wespengift</li> <li>- 8 Patienten mit atopischer Diathese</li> </ul>

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten (Gruppen A und B)

<p>Kontrollgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Individuen: 10 (6 Frauen, 4 Männer)</li> <li>- Alter: 42-78 Jahre (Mittelwert 53,3)</li> </ul>
---

Tabelle 6: Charakteristika der Kontrollgruppe (Gruppe C)

## 5.2. Laborergebnisse

### 5.2.1. Blutkörperchensenkung nach Westergren

Bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren zeigte sich ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,001$ ) zwischen den Werten, die vor Beginn und vor erster Erhaltungstherapie der Insektengifthyposensibilisierung gewonnen wurden, während bei der Kontrollgruppe kein solcher Unterschied festgestellt wurde ( $p = 0,8$ ).

Vor Beginn der Behandlung lag bei zwei Patienten eine Beschleunigung der BKS über den Normwert hinaus vor. Diese tolerierten die Behandlung mit milden Lokalreaktionen. Bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie war die BKS bei elf Patienten über die Norm erhöht. Der höchste Wert an Tag 14 (44 mm/h) trat bei einer Patientin auf, die während der Behandlung eine generalisierte allergische Reaktion zeigte. Bei den beiden anderen Patientinnen mit generalisierten Reaktionen lag keine über den Normwert erhöhte BKS bei der ersten Erhaltungstherapie vor.

Zeitpunkt	Tag 0	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A + B
n	49	49
MIN	2	2
MAX	26	44
Standardabweichung	5,95	9,60
Mittelwert	9,04	12,49
Median	8	10

Tabelle 7: Änderung der BKS im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	2	1
MAX	20	16
Standardabweichung	5,50	4,80
Mittelwert	5,40	5,20
Median	4	3

Tabelle 8: Änderung der BKS bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)



### 5.2.2. C-reaktives Protein im Serum

Die CRP-Konzentration zeigte keinen signifikanten Anstieg zwischen Beginn und Tag 3 der Behandlung ( $p = 0,141$ ), jedoch kam es zwischen dem Beginn und Tag 5 der Behandlung zu einem deutlichen Anstieg des Signifikanzniveaus ( $p < 0,001$ ). Zwischen den vor Beginn und bei der ersten Erhaltungstherapie gewonnenen Werten war wiederum kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ( $p = 0,189$ ).

Vor Beginn der Behandlung war die CRP-Konzentration bei drei Patienten über den Normwert erhöht. An Tag 3 war eine Erhöhung über den Normwert bei fünf Patienten, unter anderem bei zwei Patienten, die eine generalisierte Reaktion zeigten, messbar. An Tag 5 sowie bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie war die Erhöhung über die Norm bei acht Patienten messbar. Insgesamt zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der CRP-Spiegel von vor Beginn bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis.

Bei der Kontrollgruppe wurden keine statistisch signifikanten Änderungen der CRP-Konzentration im Zeitverlauf gefunden ( $p = 0,285$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	0	0	0	0
MAX	1,8	4,7	4,1	0,8
Standardabweichung	0,36	1,01	1,01	0,24
Mittelwert	0,24	0,53	0,89	0,24
Median	0,1	0,2	0,5	0,2

Tabelle 9: Änderung des CRP im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	0,1	0,1
MAX	0,4	0,3
Standardabweichung	0,13	0,08
Mittelwert	0,18	0,15
Median	0,1	0,1

Tabelle 10: Änderung des CRP bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.3. Leukozyten

Bei den Leukozyten zeigte sich ein signifikanter Anstieg zwischen den Werten vor Beginn der Behandlung bis Tag 3 ( $p = 0,015$ ) sowie bis Tag 5 ( $p = 0,007$ ). Bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie waren keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert mehr nachweisbar ( $p = 0,759$ ).

Eine echte Leukozytose mit über 10 000 Zellen pro ml Blut war vor Beginn der Therapie bei zwei Patienten messbar, unter anderem bei einer Patientin, die während der Behandlung eine generalisierte Reaktion zeigte. Bei dieser Patientin lag bei allen drei Messzeitpunkten eine Leukozytose vor. Während der Behandlung traten insgesamt vier Leukozytosen auf.

Bei der Kontrollgruppe ließen sich im Verlauf keine signifikanten Unterschiede nachweisen ( $p = 0,44$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	3	4,4	4	3,4
MAX	11	14	11,9	11,8
Standardabweichung	1,66	2,05	1,93	1,95
Mittelwert	6,60	7,03	7,69	6,65
Median	6,5	6,5	7,35	6,3

Tabelle 11: Änderung der Leukozyten im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	3,8	3,6
MAX	9,1	10,6
Standardabweichung	1,73	2,47
Mittelwert	5,94	6,35
Median	5,35	5,35

Tabelle 12: Änderung der Leukozyten bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

#### 5.2.4. Eosinophile Granulozyten

Bei den eosinophilen Granulozyten wurde ein signifikanter Anstieg von den Ausgangswerten bis Tag 3 ( $p = 0,004$ ) sowie von den Ausgangswerten bis Tag 5 ( $p < 0,001$ ) nachgewiesen. Vom Erreichen der Erhaltungsdosis bis zur ersten ambulanten Erhaltungstherapie zeichnete sich wieder ein leichter Rückgang ab. Dennoch lag die Zahl der eosinophilen Granulozyten statistisch signifikant über derjenigen vor Beginn der Therapie ( $p < 0,001$ ).

Eine echte Eosinophilie mit mehr als 350 Zellen pro  $\mu\text{l}$  Blut lag vor Beginn der Behandlung bei keinem Patienten vor. Während der Behandlung fielen zwei Patienten mit erhöhten Eosinophilenzahlen auf. Bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie hatten drei Patienten erhöhte Eosinophilenzahlen. Insgesamt zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Eosinophilenzahl von vor Beginn der Therapie bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis.

Bei der Kontrollgruppe war kein signifikanter Anstieg der eosinophilen Granulozyten nachweisbar ( $p = 0,44$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	23,4	26,4	19,5	37,1
MAX	318,2	416	351	542,7
Standardabweichung	65,90	101,86	76,10	113,39
Mittelwert	112,54	147,60	163,15	172,78
Median	104	122,2	158,85	147,9

Tabelle 13: Änderung der eosinophilen Granulozyten im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	66,3	61,2
MAX	195	167,4
Standardabweichung	39,76	31,83
Mittelwert	114,25	107,21
Median	105	102,4

Tabelle 14: Änderung der eosinophilen Granulozyten bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.5. Mastzelltryptase im Serum

Bei der Mastzelltryptase zeigte sich eine signifikante Änderung mit einem Abfall der Konzentration von vor Beginn der Therapie bis Tag 3 der Behandlung ( $p = 0,03$ ). Anschließend kommt es zwischen dem Beginn der Behandlung bis Tag 5 zu einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,001$ ). Von Tag 5 bis zur ersten Erhaltungsdosis ist ein erneuter Rückgang nachweisbar. Jedoch war die Konzentration der Mastzelltryptase im Vergleich zu den Werten vor Beginn der Behandlung immer noch signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ).

Vor Beginn der Behandlung lagen erhöhte Mastzelltryptasespiegel bei drei Patienten vor. Während der Behandlung waren bei sechs Patienten erhöhte Spiegel messbar. Bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie lagen erhöhte Mastzelltryptasespiegel bei vier Patienten vor. Alle diese Patienten tolerierten die Behandlung gut.

Bei der Kontrollgruppe war keine signifikante Änderung der Mastzelltryptase nachweisbar ( $p = 0,38$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	1	1	2,23	1
MAX	18,2	15,8	20,6	21,1
Standardabweichung	3,66	3,51	4,71	4,00
Mittelwert	5,38	5,02	6,98	5,88
Median	4,53	4,35	5,78	4,98

Tabelle 15: Änderung der Mastzelltryptase im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	3,64	3,59
MAX	14,5	13,5
Standardabweichung	3,18	2,99
Mittelwert	6,95	6,70
Median	6,555	6,455

Tabelle 16: Änderung der Mastzelltryptase bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.6. Komplementfaktor C3 im Serum

Bei dem Komplementfaktor C3 zeigte sich lediglich ein statistischer Trend zwischen den Ausgangswerten und Tag 3 der Behandlung ( $p = 0,075$ ). Zwischen Beginn und Tag 5 ( $p = 0,14$ ) sowie zwischen Beginn und erster ambulantem Erhaltungstherapie ( $p = 0,37$ ) waren keine signifikanten Änderungen nachweisbar.

Über den Normwert erhöhte Werte wurden im Verlauf der Behandlung bei drei Patienten gemessen. Alle tolerierten die Behandlung gut.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen ( $p = 0,76$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
n	49	23	26	49
MIN	0,744	0,939	0,752	0,82
MAX	1,765	2,058	1,554	1,735
Standardabweichung	0,23	0,29	0,21	0,21
Mittelwert	1,20	1,30	1,28	1,22
Median	1,189	1,245	1,334	1,23

Tabelle 17: Änderung des Komplementfaktors C3 im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
n	10	10
MIN	0,683	0,648
MAX	1,22	1,17
Standardabweichung	0,17	0,17
Mittelwert	0,98	0,97
Median	0,985	1,017

Tabelle 18: Änderung des Komplementfaktors C3 bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.7. Komplementfaktor C4 im Serum

Bei dem Komplementfaktor C4 zeigte sich keine signifikante Änderung zwischen den Ausgangswerten und Tag 3 der Behandlung ( $p = 0,157$ ). Zwischen Beginn und Tag 5 lässt sich ein Trend ( $p = 0,06$ ) nachweisen. Zwischen Beginn und erster ambulanter Erhaltungstherapie waren keine signifikanten Änderungen nachweisbar ( $p = 0,64$ ).

Über den Normwert erhöhte Werte wurden im Verlauf der Behandlung bei zwei Patienten gemessen. Bei einem Patienten waren die Werte zu allen drei Messzeitpunkten erhöht. Alle tolerierten die Behandlung gut.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen ( $p = 0,24$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	0,088	0,156	0,095	0,089
MAX	0,432	0,827	0,561	0,545
Standardabweichung	0,08	0,14	0,10	0,09
Mittelwert	0,23	0,27	0,25	0,24
Median	0,225	0,239	0,2265	0,214

Tabelle 19: Änderung des Komplementfaktors C4 im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	0,146	0,139
MAX	0,354	0,332
Standardabweichung	0,07	0,06
Mittelwert	0,22	0,22
Median	0,2115	0,2125

Tabelle 20: Änderung des Komplementfaktors C4 bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.8. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum

Bei dem zirkulierenden Immunkomplexen zeigten sich weder zwischen Beginn und Tag 3 ( $p = 0,12$ ) noch zwischen Beginn und Tag 5 der Behandlung ( $p = 0,62$ ) signifikante Änderungen. Die Änderungen zwischen Beginn und erster ambulanter Erhaltungstherapie ( $p = 0,24$ ) waren ebenfalls nicht signifikant.

Über den Normwert erhöhte Werte wurden im Verlauf der Behandlung bei drei Patienten gemessen. Alle tolerierten die Behandlung gut.

Auf die Untersuchung der Kontrollgruppe wurde hier verzichtet.

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	42	23	19	42
MIN	0,5	0,6	0,5	0,5
MAX	7,8	7,2	4,3	7,6
Standardabweichung	1,65	1,63	1,04	1,59
Mittelwert	1,74	1,69	1,36	1,64
Median	1,3	1,1	1,1	1

Tabelle 21: Änderung der zirkulierenden Immunkomplexe im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

### 5.2.9. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum

Beim sIL-2R zeigte sich lediglich ein statistischer Trend zwischen den Ausgangswerten und Tag 3 der Behandlung ( $p = 0,09$ ). Zwischen Beginn und Tag 5 ( $p = 0,83$ ) sowie zwischen Beginn und erster ambulanter Erhaltungstherapie ( $p = 0,34$ ) waren keine signifikanten Änderungen nachweisbar.

Über den Referenzbereich erhöhte Werte wurden nicht gemessen.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen ( $p = 0,64$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	10,989	12,088	18,459	12,5
MAX	99,307	60,092	88,875	98,084
Standardabweichung	19,49	13,39	21,17	18,56
Mittelwert	39,89	32,26	45,81	40,37
Median	36,679	30,538	41,108	38,095

Tabelle 22: Änderung des sIL-2R im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	37,912	40,842
MAX	90,228	89,086
Standardabweichung	17,68	12,98
Mittelwert	63,16	59,03
Median	61,2945	59,105

Tabelle 23: Änderung des sIL-2R bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)



### 5.2.10. Interleukin 6 im Serum

Hier zeigte sich ein statistischer Trend zwischen den Werten vor Beginn der Behandlung und Tag 3 ( $p = 0,087$ ). Zwischen Beginn der Therapie sowie Tag 5 sind die Änderungen signifikant ( $p = 0,02$ ). Zwischen den Ausgangswerten und den Werten bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar ( $p = 0,37$ ).

Während der Behandlung waren bei keinem Patienten über den Referenzwert erhöhte Spiegel messbar.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen ( $p = 0,51$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	0	0	0	0
MAX	26,414	17,694	43,816	20,533
Standardabweichung	4,96	4,85	8,31	4,35
Mittelwert	3,23	3,87	5,93	3,56
Median	0,568	2,104	4,6355	2,501

Tabelle 24: Änderung des IL-6 im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	0	0
MAX	3,476	33,47
Standardabweichung	1,21	10,19
Mittelwert	1,26	4,92
Median	1,604	1,7385

Tabelle 25: Änderung des IL-6 bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.11. Interleukin 10 im Serum

Beim IL-10 zeigten sich weder zwischen Beginn und Tag 3 ( $p = 0,12$ ) noch zwischen Beginn und Tag 5 der Behandlung ( $p = 0,16$ ) signifikante Änderungen. Die Änderungen zwischen Beginn und erster ambulanter Erhaltungstherapie ( $p = 0,44$ ) waren ebenfalls nicht signifikant.

Die IL-10-Spiegel im Serum waren vor Beginn der Therapie bei fünf Patienten über die Norm erhöht. Während der Behandlung wurden bei acht Patienten erhöhte Spiegel gemessen. Zur ersten ambulanten Erhaltungstherapie wiesen fünf Patienten über den Referenzwert erhöhte Spiegel auf. Alle diese Patienten tolerierten die Behandlung gut.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen ( $p = 0,81$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	0	0	0	0
MAX	15,179	34,124	38,655	53,947
Standardabweichung	4,14	7,97	8,78	9,55
Mittelwert	2,20	4,24	4,02	4,07
Median	0	0	0	0

Tabelle 26: Änderung des IL-10 im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	0	0
MAX	28,738	12,408
Standardabweichung	8,59	4,88
Mittelwert	5,09	5,22
Median	2,6125	2,449

Tabelle 27: Änderung des IL-10 bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

### 5.2.12. Lösliches CD-14 im Serum

Hier zeigten sich weder zwischen Beginn und Tag 3 ( $p = 0,33$ ) noch zwischen Beginn und Tag 5 der Behandlung ( $p = 0,22$ ) signifikante Änderungen. Die Änderungen zwischen Beginn und erster ambulanter Erhaltungstherapie ( $p = 0,63$ ) waren ebenfalls nicht signifikant.

Bei einem Patienten waren zu allen drei Messzeitpunkten die Werte über den Referenzwert erhöht. Er tolerierte die Behandlung gut.

Auf die Untersuchung einer Kontrollgruppe wurde hier verzichtet.

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	42	23	19	42
MIN	992,96	28,06	1268,48	1102,96
MAX	4864,24	3627,2	4215,12	5205,6
Standardabweichung	1.052,90	902,28	647,35	922,79
Mittelwert	2.455,70	1.838,81	2.656,50	2.410,85
Median	2346,8	1395,28	2559,92	2495,96

Tabelle 28: Änderung des sCD-14 im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

### 5.2.13. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 im Serum

Beim sICAM-1 zeigten sich weder zwischen Beginn und Tag 3 ( $p = 0,15$ ) noch zwischen Beginn und Tag 5 der Behandlung ( $p = 0,23$ ) signifikante Änderungen. Die Änderungen zwischen Beginn und erster ambulanter Erhaltungstherapie ( $p = 0,37$ ) waren ebenfalls nicht signifikant.

Über den Referenzwert erhöhte Werte lagen bei keinem Patienten vor.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen ( $p = 0,57$ ).

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 3	Tag 5	1. ambulante Erhaltungstherapie
Gruppe	A + B	A	B	A + B
n	49	23	26	49
MIN	1,801	2,362	2,844	2,291
MAX	9,068	8,19	9,093	11,331
Standardabweichung	1,56	1,38	1,50	1,65
Mittelwert	5,85	5,12	6,21	6,03
Median	5,882	4,808	5,985	5,843

Tabelle 29: Änderung des sICAM-1 im Verlauf der Initialphase der Insektengifttherapie bei Gruppe A und B

Zeitpunkt	Tag 0	Tag 14
Gruppe	C	C
n	10	10
MIN	4,005	4,091
MAX	8,962	10,524
Standardabweichung	1,32	1,81
Mittelwert	5,98	5,92
Median	5,708	5,4285

Tabelle 30: Änderung des sICAM-1 bei der Kontrollgruppe (Gruppe C)

## **6. Diskussion**

### **6.1. Patientengruppen**

Die Hyposensibilisierungsbehandlung wurde bei insgesamt 49 Patienten mit Bienen- oder Wespengift durchgeführt, wobei die Anzahl der mit Wespengift behandelten deutlich überwog. Da bei beiden Behandlungen eine ähnliche Aktivierung von Entzündungsparametern und Zytokinen zu beobachten war, wurden die Patienten in einer Gruppe zusammengefasst, wobei bei Gruppe A die Blutentnahmen vor Beginn (Tag = 0), zur Mitte (üblicherweise an Tag 3) sowie zur ersten ambulanten Erhaltungstherapie (Tag 7-14 nach Erreichen der Erhaltungsdosis) und bei Gruppe B die Blutabnahmen vor, nach Beendigung der Einleitungstherapie (üblicherweise Tag 5) und zur ersten ambulanten Erhaltungstherapie erfolgten. Somit liegen Daten von vor der Behandlung und zur ersten ambulanten Erhaltungstherapie für alle Patienten vor. Die Unterschiede der Alters- und Geschlechterverteilung in beiden Gruppen waren nicht signifikant.

46 Patienten tolerierten die Behandlung mit leichten Lokalreaktionen. Bei 3 Patienten der Gruppe A trat eine systemische anaphylaktische Reaktion (Schweregrad I nach Ring und Meßmer) auf.

### **6.2. Laborergebnisse**

#### **6.2.1. Blutkörperchensenkung nach Westergren**

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren ist eine einfache und günstige Labormethode, die bereits seit über 50 Jahren Verwendung findet und Hinweise auf pathologische Prozesse gibt. Hierbei macht man sich die Tatsache zunutze, dass das spezifische Gewicht der Erythrozyten höher als das des Plasmas ist, weswegen diese in ungerinnbar gemachtem Blut in einer stehenden Säule nach unten sinken. Eine Erhöhung der Blutkörperchensenkung ist insbesondere bei Entzündungen und bei vermehrtem Gewebszerfall, z.B. bei Tumorleiden zu erkennen. Hauptursache hierfür ist die Neigung der Erythrozyten sich zu größeren Aggregaten zusammenzufügen, wodurch der Strömungswiderstand bezogen auf das Volumen sinkt und sich

die Senkungsgeschwindigkeit somit erhöht. Beeinflusst wird die BKS vor allem durch Plasmaproteine. Während eine vermehrte Albuminkonzentration die BKS vermindert, kommt es bei einer erhöhten Konzentration von Fibrinogen, Immunglobulinen und Akute-Phase-Proteinen zu einer Senkungsbeschleunigung. Ein Kritikpunkt an der BKS ist ihre geringe Spezifität, sodass sie als alleiniger Marker einer Erkrankung nicht in Frage kommt (5, 97). Gezielte Untersuchungen der BKS im Bezug auf allergische Erkrankungen liegen nicht vor.

In unserem Patientenkollektiv konnten wir einen signifikanten Anstieg der Senkungsgeschwindigkeit im Verlauf der Initialtherapie der Hymenopterengiftthyposensibilisierung nachweisen. Dieser Befund steht gut im Einklang mit einer durch Insektengiftthyposensibilisierung verursachten Erhöhung der Konzentration der Akute-Phase-Proteine. Bei einer Patientin, die eine systemische anaphylaktische Reaktion zeigte, war der Wert bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie deutlich erhöht. Dies könnte auf eine besonders hohe Entzündungsaktivität bei dieser Patientin hindeuten.

### 6.2.2. C-reaktives Protein im Serum

CRP ist ein Akute-Phase-Protein, welches in den Hepatozyten produziert wird und bei systemischen Entzündungsreaktionen, sowohl infektiöser als auch nichtinfektiöser Art, deutlich erhöhte Serumspiegel aufweist und diese beeinflusst (51). Im Rahmen von Entzündungsreaktionen kann es bis auf das tausendfache seiner basalen Serumkonzentration ansteigen. Es wurde erstmals von Oswald Avery im Zusammenhang mit Pneumokokkenpneumonien beschrieben.

Es besteht aus fünf identischen, nicht kovalent aneinandergelagerten, ca. 23 kDa schweren Einheiten. Eine der Hauptfunktionen des CRP ist seine Fähigkeit, an Phosphocholine zu binden und dadurch das Erkennen körperfremder Antigene zu ermöglichen, insbesondere das von Phospholipidpartikeln aus Membranen beschädigter Zellen (9, 63). Wenn CRP an diese gebunden ist, vermittelt es die Aktivierung des Komplementsystems sowie die Detektion der beschädigten Zellen durch Phagozyten. Somit bestehen Interaktionen des CRP sowohl mit der humoralen als auch mit der zellulären Immunreaktion. Ferner stimuliert es die Produktion proinflammatorischer Zytokine (z.B. Interleukin-6) aus Monozyten, die ihrerseits wiederum die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in den Hepatozyten stimulieren (51). Ferner stimuliert es

die Monozyten zu einer vermehrten Synthese von Gewebsfaktor, was eine verstärkte Koagulabilität verursacht und somit zu vermehrten thrombembolischen Ereignissen führen kann (16).

Es wird zudem von durch CRP verursachten Gewebsschäden durch überschießende Entzündungsreaktionen berichtet. Diese werden vor allem durch die Aktivierung des Komplementsystems durch CRP verursacht. CRP scheint auch anti-inflammatorische Effekte zu haben. So zeigte sich im Tierversuch eine Verminderung der Entzündungsreaktion durch CRP bei einer künstlich induzierten Sepsis. Dieser Effekt wird wohl durch eine Verminderung der Fähigkeit neutrophiler Granulozyten am Endothel zu adhären verursacht (9, 51, 63). Die Schnelligkeit des CRP-Anstieges im Vergleich zu der langsameren Immunantwort durch die Antikörperproduktion impliziert, dass das CRP ein Teil der Sofortreaktion einer Immunantwort ist. Die Halbwertszeit von gebundenem CRP im Serum beträgt ca. 24 Stunden. Die Rolle von CRP bei allergischen IgE-vermittelten Reaktionen ist nicht klar. Es liegen wenige Studien hierzu vor. Szalai et al. zeigten, dass CRP den Beginn einer allergischen Enzephalomyelitis im Tierversuch verzögern konnte (113).

Die Analyse unserer Daten zeigte einen signifikanten Anstieg der CRP-Spiegel im Verlauf der Initialtherapie der Hymenoptereingiftthyposensibilisierung. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis kam es bis zur ersten ambulanten Erhaltungstherapie zu einem leichten Rückgang. Dieses impliziert, dass es mit zunehmender Giftkonzentration während der Aufsättigungsphase zu einer stärkeren Entzündungsreaktion kommt, und korreliert mit dem Verlauf der Interleukin-6 Spiegel, was sich wiederum durch die IL-6 vermittelte CRP-Synthese erklären ließe. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass das Interleukin-6 nicht das einzige für die Produktion Akuter-Phasen-Proteine verantwortliche Zytokin ist. Bei einer Patientin, die eine systemisch allergische Reaktion zeigte, wurde der höchste CRP-Anstieg während der Behandlung registriert, was auf eine besonders hohe Aktivität von Zytokinen hindeutet.

### 6.2.3. Leukozyten

Leukozyten sind kernhaltige, hämoglobinfreie Zellen, von denen sich 4000-10000 pro  $\mu\text{l}$  Blut finden lassen. Leukozyten sind keine einheitliche Zellgruppe, sondern werden nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten sowie nach dem Ort ihrer

Entstehung in Granulozyten (60 %), diese wiederum in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten (30 %) sowie Monozyten (10 %), unterteilt (98). Sie sind durch Phagozytose sowie Antikörperproduktion an der zellulären und humoralen Immunreaktion beteiligt. Leukozyten haben sich als einfach zu bestimmender Marker in der Diagnose von entzündlichen Prozessen bewährt.

Alle Leukozyten sind amöboid beweglich und können Wände und Blutgefäße im Prozess der Leukodiapedese durchdringen. Sie werden durch Chemotaxis an einen Infektions- oder Entzündungsfokus gelockt und binden an den Entzündungsfokus. Die Adhäsion am Endothel der entzündeten Region wird durch sogenannte Adhäsionsmoleküle vermittelt. Adhäsionsmoleküle, die nur an Leukozyten vorhanden sind, heißen Integrine. Sind sie sowohl an Leukozyten als auch am Endothel vorhanden, heißen sie Selektine. Adhäsionsmoleküle, die nur am Endothel vorhanden sind, gehören zur Familie der Immunglobuline (18, 57, 110).

In unseren Untersuchungen kam es bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis zu einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahl. Bis zum ersten ambulanten Auffrischungstermin lag die Leukozytenzahl bei unserem Patientenkollektiv wieder im Normbereich. Dieses lässt eine zunehmende entzündliche Reaktion bis zum Erreichen der maximal applizierten Giftdosis vermuten, die innerhalb von ca. sieben Tagen wieder abklingt. Eine echte Leukozytose mit über 10 000 Leukozyten/ $\mu$ l lag jedoch nur bei vier Patienten vor. Bei einer Patientin aus Gruppe A, die eine systemische allergische Reaktion zeigte, war über den ganzen Zeitraum der Behandlung eine Leukozytose nachweisbar. Dieses ist gut mit einer besonders hohen Entzündungsaktivität bei dieser Patientin vereinbar.

Welcher Mechanismus bei Insektengifthyposensibilisierung einen Leukozytenanstieg vermittelt, ist letztlich unklar.

#### 6.2.4. Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten machen etwa 3-5 % der Zellen des Differentialblutbildes aus und sind an der zellulären Immunabwehr beteiligt (100). Sie haben eine Halbwertszeit von 8-18 Stunden (80). Sie wurden zuerst vor ca. 120 Jahren von Paul Ehrlich beschrieben. Die Terminologie „eosinophil“ leitet sich von der Affinität der intrazellulären Granula für saure Farbstoffe wie zum Beispiel Eosin ab. Die Granula



enthalten Proteine, unter anderem das major basic Protein, eosinophile Peroxidase oder eosinophil cationic Protein (ECP), welche durch Exozytose an die Umgebung abgegeben werden und toxisch gegen Säugerzellen und Helminthen wirken. Ferner sind eosinophile Granulozyten zur Phagozytose befähigt. Als wesentliche Bestimmung der eosinophilen Granulozyten wird die Parasitenabwehr genannt (26). Der größte Anteil der eosinophilen Granulozyten befindet sich in der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt (80). Bei Aktivierung kommt es zur Migration der eosinophilen Granulozyten an den Wirkungsort, wo sie an Selektine binden und anschließend durch Diapedese zwischen Endothelzellen ihren Wirkungsort erreichen. Bei allergischen Reaktionen oder Parasitenbefall kann zudem die Freisetzung aus dem Knochenmark sowie die Zellreifung durch Interleukin-5 beschleunigt werden. Der auslösende Stimulus für die Granulafreisetzung erfolgt durch Immunglobuline der Klasse E (26, 121).

Die häufigsten Ursachen einer Eosinophilie im Blut in Industrienationen sind allergische Erkrankungen. In klinischen Studien zeigte sich ein proinflammatorischer Infekt der eosinophilen Granulozyten, in denen eosinophile Mediatoren wie das major-basic-Protein zu Schleimhautentzündungen und bronchialer Hyperreagibilität führen (10). Dieses ist insbesondere beim allergischen Asthma bronchiale von Bedeutung. Duez et al. beschreiben eine vermehrte Einwanderung eosinophiler Granulozyten in die Bronchialschleimhaut nach Allergenexposition (22). Matsumoto et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen (64). Hakansson et al. zeigen eine verstärkte Bindung der eosinophilen Granulozyten an Endothelzellen bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale, was zu einer Akkumulation in der Bronchialschleimhaut beitragen kann (40). Die Anzahl der peripheren Eosinophilen scheint nach Lemanske et al., aber auch bei anderen Autoren, mit der Schwere des Asthmas zu korrelieren (55). Auch beim atopischen Ekzem zeigte Leiferman eine periphere Eosinophilie, die mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren scheint (54).

Ursächlich für die Eosinophilie scheint jedoch nicht in jedem Fall allein eine vermehrte Bildung von eosinophilen Granulozyten zu sein, es wird auch ein antiapoptischer, Interleukin-3 vermittelter Effekt beobachtet.

Wir fanden bei unseren Patienten (analog dem Verlauf bei den Gesamtleukozyten) einen stetigen Anstieg der Bluteosinophilenzahl bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis, was eine zunehmende allergisch vermittelte entzündliche Reaktion in Korrelation mit der steigenden Giftdosis vermuten lässt. Bei der Verabreichung der ersten ambu-

lanten Erhaltungsdosis war die Zahl der eosinophilen Granulozyten wieder leicht rückläufig. Eine echte Eosinophilie mit mehr als 350 Zellen/ $\mu\text{l}$  lag im Verlauf der Behandlung bei vier Patienten vor. Bei den Patientinnen mit einer systemischen allergischen Reaktion trat während der Initialphase der Hyposensibilisierungstherapie keine Eosinophilie auf.

Das zeigt, dass die Eosinophilenzahl im Serum im Rahmen eines therapeutischen Allergenkontakts nicht notwendigerweise mit klinischen allergischen Reaktionen verbunden ist.

Interessant wäre eine zusätzliche Bestimmung der Eosinophilen 24 Stunden nach Verabreichung der Erhaltungsdosis, um zu überprüfen, ob es zu einem erneuten deutlichen Anstieg, wie von einigen Autoren beim allergischen Asthma bronchiale beschrieben, kommt.

#### 6.2.5. Mastzelltryptase im Serum

Die Mastzelltryptase ist eine neutrale Serinprotease, die aus vier 29-36 kD großen Untereinheiten besteht (80). Sie kommt fast ausschließlich in Mastzellen vor und ist somit ein selektiver Marker für die Mastzelldegranulation oder -vermehrung. In ca. 500mal geringerer Menge kommt sie jedoch auch in basophilen Granulozyten vor (14, 43). Die Mastzelltryptase kommt in reifer und unreifer Form vor. Die unreifen Formen, sogenannte Protryptasen (insbesondere die  $\alpha$ -Protryptase und die  $\beta$ -Protryptase), werden von nicht stimulierten Mastzellen permanent sezerniert und sind für den Grossteil der Tryptase im Serum Gesunder verantwortlich. Die reife  $\beta$ -Tryptase wird in den sekretorischen Granula der Mastzellen als enzymatisch aktiver Komplex mit Heparin gespeichert. Sie wird erst bei Aktivierung der Mastzellen freigesetzt und führt zur chemotaktisch vermittelten Leukozytenmigration, Gewebsschädigung und Schrankenstörung mit vaskulärer Exsudation sowie zur Freisetzung und Induktion weiterer proinflammatorischer Zytokine und Agentien wie Interleukin-8, vasointestinales Peptid, ICAM-1 oder Bradykinin (13, 104).

Somit kann anhand eines Anstiegs der Mastzelltryptase eine Beteiligung der Mastzellen an einer Immunreaktion nachgewiesen werden. Nach systemischen anaphylaktischen Reaktionen erreicht sie ein Maximum nach 1-2 Stunden mit einer Halbwertszeit von ungefähr zwei Stunden (103). In klinischen Studien hat sich die

Mastzelltryptase als diagnostischer Marker bei anaphylaktischen Reaktionen bewährt. Kucharewicz et al. beschreiben eine Korrelation zwischen basalen Serumtryptasewerten und der Schwere einer Insektenstichreaktion (50). Simons zeigte, dass es bis zu drei Stunden nach einer anaphylaktischen Reaktion zu deutlich erhöhten Tryptasespiegel kommt (107). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Golden und Coughy (15, 31).

Bei unseren Untersuchungen kam es nach Erreichen der Erhaltungsdosis zu einem signifikanten Anstieg der Mastzelltryptasespiegel im Serum, was vermuten lässt, dass es mit steigender Giftdosis zu einer zunehmenden Aktivierung von Mastzellen kommt. Bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie wurde ein leichter Rückgang der Tryptase gemessen.

Bei den Patientinnen die, eine anaphylaktische Reaktion zeigten, haben wir keine erhöhten Mastzelltryptasewerte beobachtet. Möglicherweise liegt dieses daran, dass die Bestimmung der Werte am Vormittag nach Abklingen der Reaktion vom Vortag erfolgte und somit die erhöhten Werte nicht gemessen wurden.

#### 6.2.6. Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum

Das Komplementsystem ist ein evolutionsbiologisch altes, proinflammatorisch und mikrobizid wirkendes System aus Plasma- und Zellmembranproteinen, das aus über zwanzig verschiedenen Komponenten besteht, die in Form ihrer Vorstufen als Proenzyme im Blut zirkulieren. Nach Antigenkontakt kommt es zur kaskadenartigen Aktivierung des Komplementsystems, im Rahmen derer die Komponenten in ihre enzymatisch aktive Form überführt werden.

Die Aktivierung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Der klassische Aktivierungsweg erfolgt durch Bindung von Antigenen an Antikörper als adaptive humorale Immunantwort. Beim alternativen Weg verläuft die Aktivierung spontan und antikörperunabhängig sowie durch Vermittlung durch Zytokine wie CRP. Zudem gibt es den über Mannose-bindendes Lektin aktivierten Lektin-Weg. Das gemeinsame Produkt aller drei Wege ist eine als C3-Konvertase bezeichnete Serin-Protease auf der Oberfläche der Zielzelle. Die von ihr ausgelöste Kaskade führt zur chemotaktischen Anlockung von Leukozyten, verstärkter Aktivität der Phagozyten und letztendlich zur Lyse der Zielzelle. Spaltprodukte der Komplementfaktoren C1-C5 wirken zusätzlich als

Anaphylatoxine und vermitteln eine Entzündungsreaktion. Sie wirken auch chemotaktisch auf eosinophile Granulozyten (26). Eine weitere Funktion des Komplementsystems ist die Eliminierung zirkulierender Immunkomplexe (11, 60, 61, 62, 116). Zudem wirkt das Komplementsystem aktivierend auf T- und B-Lymphozyten und soll auch pro- und antiapoptotische Effekte haben (11).

Das von uns gemessene C3 ist das Produkt aller Aktivierungswege und das quantitativ bedeutendste Komplementprotein im Plasma. Durch Aktivierung werden große Mengen des Spaltprodukts C3b an die Oberfläche der Zielzelle geheftet und dadurch das Signal für die Phagozytose gegeben. Das andere Spaltprodukt C3a wirkt als Anaphylatoxin und fördert die Degranulation von Mastzellen und Freisetzung von Mediatoren (114). Erhöhte Werte werden bei Akute-Phase-Reaktionen und zystischer Fibrose beschrieben. Yalcindag et al. untersuchten die Funktion von C3 bei allergischer Hautentzündung und systemischer Immunantwort nach epikutaner und intraperitonealer Sensibilisierung bei Mäusen. Es zeigte sich, dass es in Abwesenheit von C3 sowohl zu einer verminderten Expression von T<sub>H</sub>2-Zytokinen mit einer verminderten Immigration von eosinophilen Granulozyten in die Haut, als auch zu einer verminderten T<sub>H</sub>1-Antwort kommt. Somit zeigt sich, dass C3 sowohl die T<sub>H</sub>2- als auch die T<sub>H</sub>1-Antwort beeinflusst. Die T<sub>H</sub>2-Antwort blieb aber prädominant (124).

Komplementmangel ist auch mit Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden, Urtikaria und bullösem Pemphigoid assoziiert (116, 122).

C4 kommt nur bei der Aktivierung über den sogenannten klassischen Weg, d.h. bei Kontakt mit Mikroorganismen (z.B. Bakterien) vor. Erhöhte Spiegel werden ebenfalls bei Akute-Phase-Reaktionen gemessen. Erniedrigte Spiegel fanden sich ebenfalls bei Kollagenosen, Vaskulitiden, blasenbildenden Erkrankungen sowie Sepsis (116). Es wird auch eine Rolle beim hereditären Angioödem beschrieben, wobei die Höhe der C4-Spiegel nicht mit Schwere der Erkrankung korrelieren und auch nicht als alleiniges Diagnostikum verwendet werden können (36).

Die genaue Funktion des Komplementsystems bei allergischen Erkrankungen muss noch untersucht werden.

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich keine signifikante Änderung von C3 oder C4 während der Einleitung der Insektengift-hyposensibilisierung. Offensichtlich kommt es im Rahmen der Hyposensibilisierungsbehandlung nicht zu einer Komplementaktivierung, wie sie durch Bakterien oder Viren ausgelöst werden kann.

### 6.2.7. Zirkulierende Immunkomplexe im Serum

Immunkomplexe bestehen aus einem Antigen und einem komplementären Antikörper. Übersteigt die Menge der gebildeten Immunkomplexe die Aufnahmefähigkeit der Phagozyten, kann dieser „Überstand“ als zirkulierende Immunkomplexe im Serum nachgewiesen werden. Diese können sich an Gefäßwänden, Gelenken und Organen anlagern und dort zur Aktivierung des Komplementsystems führen, was wiederum zu einer Entzündungsreaktion führt.

Erhöhte Spiegel zirkulierender Immunkomplexe werden bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie dem systemischen Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Morbus Reiter oder Morbus Bechterew, aber auch bei bakteriellen und viralen Infektionen sowie bei Parasitosen gemessen. Der Nutzen der Bestimmung der cIC wird bei diesen Erkrankungen eher in der Verlaufsbeobachtung als in der Diagnosestellung gesehen (115). Im Rahmen von Hymenopterenstichen wurden auch Immunkomplexanaphylaxien und serumkrankheitsartige Symptome beschrieben. Hierbei kommt es zur Ablagerung von Immunkomplexen an die Basalmembranen kleiner Gefäße. Diese führt zur Komplementaktivierung und zur chemotaktischen Anlockung eosinophiler Granulozyten und Mastzellen, die eine allergische Reaktion vermitteln (69, 83).

Bei unseren Untersuchungen fanden wir keinerlei relevante Veränderungen der zirkulierenden Immunkomplexspiegel, was Hinweise darauf gibt, dass es im Rahmen der Initialphase der Hyposensibilisierung nicht zu einem überschießenden Anstieg von Antikörpern kommt.

### 6.2.8. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor im Serum

Interleukin-2 wird von T-Lymphozyten produziert. Es vermittelt die Proliferation sowie Aktivierung insbesondere der T- aber auch der B-Lymphozyten und deren Transformation in Plasmazellen sowie die Aktivierung der natürlichen Killerzellen. Nicht aktivierte T-Lymphozyten reagieren jedoch auf diesen Stimulus nicht. Erst eine Antigenexposition führt zu einer Aktivierung und Proliferation der Zellen mit einer vermehrten Interleukin-2-Rezeptor-Expression auf B- und T-Lymphozyten, sowie auf

Monozyten (96). Der Interleukin-2-Rezeptor kommt in löslicher Form im Serum vor und kann dort gemessen werden.

Stelmach et al. zeigten, dass es bei Kindern mit Asthma bronchiale unter Behandlung mit Montelukast zu einem signifikanten Abfall von sIL-2R und eosinophilen Granulozyten kommt. Dieser korreliert mit einer deutlichen Besserung der klinischen Beschwerden (111). Shi bezeichnet sIL-2R als sensitiven Marker für die Aktivität von Asthma (105). Farag fand eine Korrelation zwischen Serum sIL-2R-Spiegeln und der Schwere einer atopischen Dermatitis (23). Die Studienlage lässt vermuten, dass bei Patienten mit allergischen Erkrankungen bei Allergenexposition erhöhte sIL-2R-Spiegel vorliegen, die mit der Krankheitsaktivität korrelieren können. Gezeigt wurde aber auch, dass bei effektiver Hyposensibilisierung kein Anstieg von sIL-2R auftritt (76, 77).

Czech et al. zeigten, dass sIL-2R im Serum von Patienten, die an einer Insektengiftallergie leiden, höher ist als bei gesunden Individuen. Nach Hyposensibilisierungsbehandlung kam es jedoch zu keiner statistisch relevanten Änderung des Spiegels (19). Insgesamt liegen wenige Studien zur Bedeutung von sIL-2R bei Hymenopterengiftallergie vor.

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigten sich im Verlauf der Behandlung keine signifikanten Änderungen der Serumspiegel von sIL-2R. Auch zeigten sich entgegen der oben genannten Untersuchung keine erhöhten sIL-2R-Spiegel vor Beginn der Therapie. Dieses impliziert, dass sIL-2R kein geeigneter prognostischer Parameter für die Verträglichkeit der Hyposensibilisierungstherapie ist. Möglicherweise ist der Serumspiegel von sIL-2R nur bei Patienten, die schwere anaphylaktische Reaktionen zeigen erhöht.

#### 6.2.9. Interleukin-6 im Serum

Interleukin-6 wird von verschiedenen Zellen wie T-Zellen, Makrophagen, B-Zellen und Fibroblasten gebildet. Es wirkt proinflammatorisch und vermittelt die klinischen Symptome eines SIRS wie z.B. Fieber, stimuliert aber auch Hepatozyten zur Synthese von Akute-Phase-Proteinen, die Aktivierung von B- und T-Lymphozyten sowie die Steigerung der Produktion von Immunglobulinen (51, 99). IL-6 wird seinerseits aber auch von Akute-Phase-Proteinen beeinflusst (44). Es unterliegt einem zirkadianen

Rhythmus mit einem Maximum um 01:00 sowie einem Minimum um 10:00 Uhr (109). Zudem findet es im klinischen Alltag zur frühzeitigen Diagnostik systemischer Entzündungsreaktionen Verwendung. Von den bekannten Sepsismediatoren ist der IL-6 Spiegel der bisher beste Parameter zur Feststellung der Schwere der Sepsis (25, 94). McHugh et al. zeigten erhöhte IL-6 Spiegel bei Patienten mit Hausstaubmilben-Allergie (65).

Die genaue Rolle des Zytokins bei allergischen Erkrankungen ist jedoch noch nicht geklärt.

In unseren Untersuchungen zeigten sich die höchsten Interleukin-6 Spiegel regelmäßig beim Erreichen der Erhaltungsdosis. Dieses lässt, analog zu den Ergebnissen beim CRP, möglicherweise darauf schließen, dass durch die Hymenopteren-gift-hyposensibilisierung eine systemische Entzündungsreaktion vermittelt wird und diese nach Erreichen der Erhaltungsdosis ihr Maximum erreicht. Die kurze Halbwertszeit von ca. 1 Stunde schließt einen Kumulationseffekt über die gesamte Dauer der Therapie aus. Dafür spricht ein Abfall der IL-6-Konzentration mehr als eine Woche nach Beendigung der Schnellhyposensibilisierung.

#### 6.2.10. Interleukin-10 im Serum

Interleukin-10, oder früher Cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF), ist ein antiinflammatorisches Zytokin und wird vor allem vom Monozyten und T<sub>H</sub>2-Lymphozyten sezerniert. Es wirkt durch Verminderung der Antigenpräsentation, Deaktivierung von Makrophagen und Verminderung der T-Zellaktivierung suppressiv auf systemisch entzündliche Prozesse und verhindert so übersteigerte Abwehrreaktionen, die zu einem übermäßigen Zellschaden führen können (37). Ferner hat es Effekte auf die Differenzierung der B-Lymphozyten zu Plasmazellen die Mastzellproliferation und scheint auch zu einer Suppression der IgE-Ausschüttung zu führen (67).

Therapien mit IL-10 bei allergischen Erkrankungen stellen ein vielversprechendes Konzept für die Zukunft dar. Bisherigen Therapieversuchen war jedoch wenig Erfolg beschieden (3).

Nasser et al. beschreiben eine Erhöhung der IL-10-Spiegel in Hautbiopsaten von Patienten, die einer Hyposensibilisierungstherapie gegen Wespengift unterzogen wurden (72). Koya et al. zeigten in vitro und an Mäusen eine Suppression der T<sub>H</sub>2-Zytokine

und eine Abnahme der allergischen Entzündung, wenn dendritische Zellen mit Interleukin-10 behandelt wurden (49). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Oh et al., die eine Abnahme der Hyperreagibilität und der Schleimhautentzündung im Respirationstrakt unter Interleukin-10 Einfluss nachgewiesen hatten (75). Colavita et al. zeigten einen signifikant erhöhten Interleukin-10-Spiegel im Bronchialsekret von Asthmapatienten vor, 24 Stunden und eine Woche nach inhalativer Allergenexposition. Diese Veränderungen wurden bei gesunden Probanden nicht nachgewiesen (17).

Bei unseren Untersuchungen kam es zu keinerlei Veränderungen der Serumspiegel im Beobachtungszeitraum, sodass nicht von einer wesentlichen anti-inflammatorischen Reaktion während der Initialphase der Hyposensibilisierungsbehandlung ausgegangen werden kann.

Möglicherweise tritt eine Suppression der  $T_H2$ -Antwort erst im späteren Verlauf der Behandlung durch die wiederholten Injektionen der Erhaltungsdosis auf.

Hier wären weitere Bestimmungen des IL-10 im Verlauf der Behandlung interessant.

#### 6.2.11. Lösliches CD-14 im Serum

CD-14 ist ein Glykoprotein, das sich auf der Zelloberfläche reifer myeloischer Zellen befindet. Vor Bekannt werden seiner immunologischen Funktion wurde es als Differenzierungsmarker für Leukozyten verwendet. Seit Anfang der 1990er Jahre ist seine Bedeutung bei der durch bakterielle Endotoxine vermittelten Zellantwort bekannt. Es handelt sich um einen Oberflächenrezeptor der auf Monozyten, Makrophagen sowie auf neutrophilen Granulozyten vorkommt. Über das membrangebundene CD-14 (mCD-14) kommt es nach Antigenkontakt zur Produktion proinflammatorischer Zytokine, insbesondere von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  und Interleukin-1. Nach Antigenkontakt kann mCD-14 aus der Zellmembran gelöst werden, was zu einem Anstieg des löslichen CD-14 im Blut führt. Dieses „shedding“ wird durch eine Überaktivität proinflammatorischer Zytokine ausgelöst und erlaubt die Bindung von freien Endotoxinen an CD-14 (4, 123).

Jones et al. beschreiben ein erhöhtes Risiko für Kinder an einem atopischen Ekzem zu erkranken, wenn niedrige sCD-14-Spiegel im Amnion oder der Muttermilch vorliegen (45). Vercelli vermutet, dass eine verstärkte Expression von CD-14 in der Kindheit durch vermehrte bakterielle Lipopolysaccharidpräsentation lebenslang eine ver-



stärkte T<sub>H</sub>1-Antwort nach sich zieht. Im Umkehrschluss wird vermutet, dass erniedrigte CD-14-Spiegel zu einer vermehrten T<sub>H</sub>2-Antwort und damit allergischen Erkrankungen führen können (120).

Bei unserem Patientenkollektiv kam es zu keinerlei signifikanten Änderungen der sCD-14 Spiegel im Blut. Somit hat die Zufuhr von Hymenopterengift keinen vergleichbaren Effekt wie bakterielle Endotoxine.

#### 6.2.12. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1

Aus histologischer Sicht wird eine Entzündungsreaktion als Akkumulation von Leukozyten durch eine zielgerichtete Migration im Blutstrom zirkulierender Leukozyten in ein entzündetes Areal charakterisiert. Die Migration aus den Blutgefäßen wird durch den Kontakt der Leukozyten mit dem entzündeten Gefäßendothel vermittelt. Die molekularen Mechanismen der Leukozyten-Endothel Zelladhäsion wurden in den letzten 15 Jahren ausgiebig erforscht. Man weiß inzwischen, dass sowohl Leukozyten als auch Endothelzellen verschiedene Oberflächenproteine exprimieren, die eine Adhäsion ermöglichen (18).

ICAM-1 gehört zur Immunglobulin-Superfamilie und wird von Endothelzellen exprimiert (66). Es interagiert mit den Adhäsionsmolekülen der Leukozyten, den sogenannten Integrinen. Normalerweise befindet sich ICAM-1 in geringer Konzentration auf der Oberfläche von Endothelzellen. Kommt es jedoch zu einer Stimulation durch Zytokine wie Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  oder bakteriellen Endotoxinen, so steigt die Expression von ICAM-1 deutlich an und erreicht nach ca. 24 Stunden nach Stimulation ein Maximum (18). Neben dem membrangebundenen ICAM-1 wurde auch ein zirkulierendes ICAM-1 (sICAM-1) gefunden. Bei diversen Autoimmunkrankheiten wie der Rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematodes oder dem Asthma bronchiale, aber auch bei bakteriellen Infektionen wurden erhöhte Serum-Spiegel gemessen. Gorska-Ciebiada et al. beschreiben höhere sICAM-1-Spiegel bei Patienten mit einer chronischen allergischen Rhinitis und einer bronchialen Hyperreagibilität als bei alleinigem Vorliegen einer allergischen Rhinitis. Zudem fanden sie erhöhte Spiegel bei Patienten mit chronischem Asthma bronchiale (33, 34). Dean et al. fanden erhöhte sICAM-Spiegel in der Bronchiallavage asthmati-

scher Kinder (20). Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch Ohkawara et al. Im Bronchialgewebe von Asthmatikern (78).

Abzuzeichnen scheint sich jedoch, dass die Serumspiegel in der Akutphase der Erkrankungen höher sind als im stillen Intervall. Die genaue Produktion des sICAM-1 ist noch nicht geklärt. Es wird eine proteolytische Abspaltung von membrangebundenen ICAM-1 postuliert.

In unseren Untersuchungen fanden wir keine signifikanten Änderungen der Serumspiegel. Da es während der Hyposensibilisierung nicht zu einer wesentlichen Einwanderung der Leukozyten ins Gewebe kommt, ist dieser Befund gut vereinbar mit dem Verlauf bei Initialtherapie einer Insektengifthyposensibilisierung.

### **6.3. Wertung der Laborergebnisse**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es im Verlauf einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen- oder Wespengift, abhängig vom Zeitpunkt der Messung, zu Änderungen der Spiegel verschiedener Zytokine, Mediatoren oder immunkompetenter Zellen kommt. Dabei ließen sich vor allem bei Mediatoren, die antiinflammatorisch wirken, wie Interleukin-10, oder solchen, die hauptsächlich durch bakterielle oder virale Antigene aktiviert werden, wie die Komplementfaktoren, keine signifikanten Änderungen im Verlauf der Hyposensibilisierung nachweisen. Insbesondere bei proinflammatorisch wirkenden Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen zeigten sich deutlich höhere Spiegel bei zunehmender Erhöhung der applizierten Giftdosis. Der Anstieg der Zahl der eosinophilen Granulozyten sowie der Anstieg der Mastzelltryptase mit steigender Giftdosis sind Hinweise auf eine allergisch vermittelte systemische Entzündungsreaktion.

Insbesondere bei der BKS, dem CRP, den Leukozyten sowie den eosinophilen Granulozyten kam es zu signifikanten Veränderung und regelmäßig zum Überschreiten des Referenzwertes.

Auch eine der drei Patientinnen mit einer systemischen anaphylaktischen Reaktion zeigte diesen Verlauf. Für die Feststellung einer Entzündungsreaktion während der Behandlung sind diese Parameter somit durchaus geeignet. Diese führte allerdings in keineswegs allen Fällen zu klinischen Unverträglichkeitsreaktionen.

Wir sehen die Ergebnisse dieser Untersuchung als Pilotstudie an, die auch Hinweise für die Zeitpunkte geliefert hat, an denen am wahrscheinlichsten mit einer Veränderung des jeweiligen Parameters zu rechnen ist.

Es wäre wünschenswert, in einer weiteren Studie diese Ergebnisse anhand einer größeren Gruppe von Patienten zu verifizieren und zu untersuchen, ob bei den Parametern von Patienten mit systemischen anaphylaktischen Reaktionen ein anderer Verlauf zu beobachten ist als bei Patienten, die die Behandlung gut tolerieren. Dabei sollte bei allen Patienten zu allen Zeitpunkten eine Bestimmung vorgenommen werden, z.B. an Tag 0, Tag 3, Tag 5, bei der ersten ambulanten Erhaltungstherapie sowie einen Tag danach.

## 7. Zusammenfassung

Die Hyposensibilisierungsbehandlung (syn. spezifische Immuntherapie) ist grundsätzlich bei Allergie gegen Bienen- oder Wespengift indiziert. Es handelt sich um eine Immuntherapie, bei der das ursächliche Allergen zunächst in ansteigender Dosis verabreicht wird, später erfolgt über drei bis fünf Jahre eine Erhaltungstherapie. Ziel ist die Erzeugung einer Toleranz gegenüber dem Allergen. Bislang sind die Mechanismen, die die Wirkung der Hyposensibilisierung vermitteln, noch nicht geklärt.

Es wird vermutet, dass es während der Behandlung zu einer Entzündungsreaktion kommt, im Rahmen derer ein Zusammenspiel von Zytokinen und immunkompetenten Zellen, zu einer Verschiebung der  $T_H2$ -Antwort zugunsten einer  $T_H1$ -Antwort, führt.

Es war Ziel der Untersuchung, die Änderung solcher nicht allergen-spezifischer Parameter im Verlauf der Initialphase einer Hyposensibilisierung mit Insektengift zu untersuchen.

In die Untersuchung wurden Patienten mit Bienen- oder Wespengiftallergie eingeschlossen. Blutproben wurden vor Einleitung der Schnellhyposensibilisierung (Tag 0), an Tag 3, bei Erreichen der Erhaltungsdosis (Tag 5) und bei erster Erhaltungstherapie (Tag 7-14 nach Erreichen der Erhaltungsdosis) vorgenommen.

Gemessen wurden dabei die Blutkörperchensenkung nach Westergren, die Zahl der Leukozyten und eosinophilen Granulozyten, die Konzentrationen von Mastzelltryptase, CRP, sIL-2R, IL-6, IL-10, sICAM-1, sCD-14, zirkulierenden Immunkomplexen sowie der Komplementfaktoren C3 und C4.

Die Untersuchung wurde an insgesamt 49 Patienten (34 Behandlungen mit Wespengift, 8 Behandlungen mit Bienengift bei 25 Frauen und 24 Männern, 23-74 Jahre alt; Median: 45) vorgenommen. Bei 10 gesunden Individuen wurden an zwei vergleichbaren Zeitpunkten (Tag 0 und Tag 14) Blutproben untersucht.

Die Behandlung wurde von allen Patienten gut vertragen, es kam überwiegend zu Lokalreaktionen. Es traten lediglich drei leichte systemische Reaktionen auf.

Da keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Insektengiftes bestanden, wurden die Ergebnisse der Patienten mit Bienengiftallergie und Wespengiftallergie zusammen ausgewertet.

Es zeigte sich eine signifikante Beschleunigung der Blutkörperchensenkung im Verlauf der Behandlung. Ferner war ein Anstieg der CRP-Konzentration, der Interleukin-6-Konzentration, der Leukozyten und der eosinophilen Granulozyten mit einem Ma-

ximum an Tag 5 und einem Rückgang bis zum ersten ambulanten Auffrischungstermin nachweisbar. Die Mastzelltryptase im Serum stieg im Verlauf der Dosissteigerung an, fiel dann aber bis zur ersten ambulanten Auffrischungstherapie wieder ab. Eine signifikante Veränderung der IL-10-Spiegel wurde nicht nachgewiesen. Auch Komplementfaktoren, zirkulierende Immunkomplexe, sCD-14, sIL-2R und sICAM-1 zeigten während der Initialphase der Hyposensibilisierung keine statistisch signifikanten Änderungen ihrer Serumspiegel.

Die beschleunigte BKS kann als unspezifischer Marker einer Immunaktivierung gewertet werden. Die angestiegenen Interleukin-6-Spiegel können Ursache für die erhöhten CRP-Werte sein; ob noch andere Mechanismen die CRP-Erhöhung beeinflussen, ist nicht klar. Auch die Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl belegt eine Entzündungsreaktion, wobei eine echte Leukozytose nur bei wenigen Patienten nachgewiesen wurde. Bei den eosinophilen Granulozyten handelt es sich um einen spezifischeren zellulären Marker. Der Anstieg der Serumspiegel der Mastzelltryptase mit steigender Giftdosis lässt eine Mastzellaktivierung im Rahmen der Hyposensibilisierung vermuten. Interessanterweise war diese Mastzellaktivierung nicht mit klinischen Symptomen einer anaphylaktischen Reaktion assoziiert.

Der in verschiedenen Studien beschriebene Anstieg des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 während der Hyposensibilisierung mit einer Suppression der T<sub>H</sub>2-Zytokine zugunsten der T<sub>H</sub>1-Zytokine war in unserer Untersuchung nicht nachweisbar. Möglicherweise war hier der Untersuchungszeitraum zu kurz und der IL-10-Anstieg erfolgt erst im späteren Verlauf der Therapie bei der regelmäßigen Verabreichung der Erhaltungsdosis.

Zirkulierende Immunkomplexe, C3, C4, sIL-2R, sICAM-1 sowie sCD-14 steigen insbesondere bei Entzündungsreaktionen durch Mikroorganismen an. Bei immunologischen Vorgängen im Rahmen der Initialphase der Hymenopterengifthyposensibilisierung scheinen sie keine Rolle zu spielen.

Die Ergebnisse zeigen, dass es im Rahmen der Hyposensibilisierung zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren sowie anderer Effektorzellen kommt, die IgE-vermittelte Reaktionen begünstigen. Diese Änderungen scheinen mit zunehmender Giftdosis zu korrelieren. Eine wesentliche anti-inflammatorische Reaktion scheint während der Initialphase der Hyposensibilisierung nicht stattzufinden.

Es besteht Forschungsbedarf, um die beobachteten immunologischen Parameterveränderungen mit dem Verlauf der Hyposensibilisierung, dem Eintritt der Schutzwirkung sowie den Nebenwirkungen zu korrelieren.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Aalberse RC, Koshte BS, Clemens JGJ (1981) Immunglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 68:356-364
2. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K (1998) Role of Interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 98-106
3. Barnes PJ (2001) Cytokine-directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108:S72-76
4. Bazil V, Strominger JL (1991) Shedding as a mechanism of downmodulation of CD 14 on stimulated monocytes. *J Immunol* 147:1567-1574
5. Bedell SE, Bush BT (1985) Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 78:1001-1009
6. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J (1997) Insektengift-Immuntherapie induziert Interleukin-10-Produktion und eine Verschiebung von Th2 nach Th1 und verändert die Expression der Oberflächenmarker bei Patienten mit Insektengiftallergie. *Eur J Immunol* 27:1131-1139
7. Betten DP, Richardson WH, Tong TC, Clarck RF (2006) Massive honey bee envenomation induced rhabdomyolysis in adolescent. *Pediatrics* 117:231
8. Blaauw PJ, Smithuis LOMJ (1985) The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 78:556-562
9. Black S, Kushner I, Samols D (2004) C-reactive Protein. *J Biol Chem* 47:279

10. Bochner BS, Busse WW (2005) Allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 115:953-958
11. Bohana-Kashtan O, Ziporen L, Donin N, Kraus S, Fishelson Z (2004) Cell signals traduced by complement. *Mol Immunol* 41:583-597
12. Bone RC (1996) Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 23(1):163-172
13. Cairns JA, Walls AF (1996) Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol* 156:275
14. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB (1987) Evaluation of humen peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol* 138:2184
15. Caughey GH (2006) Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 117:1411-1414
16. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J et al. (1993) C-Reactive Protein Induces Human Peripheral Blood Monocytes to Synthesize Tissue Factor. *Blood* 82(2):513-520
17. Colavita AM, Hastie AT, Musani AI, et al. (2000) Kinetics of IL-10 production after segmental antigen challenge of atopic asthma subjects. *J Allergy Clin Immunol* 106:880-886
18. Cronstein BN (2006) Leukocyte-endothelial adhesion in the pathogenesis of inflammation. UpToDate
19. Czech W, Romacker J, Diepgen T, Schöpf E, Kapp A (1993) Der Einfluss der Hyposensibilisierungstherapie mit Insektengift auf das Immunsystem – Parameter der zellulären Aktivierung. *Allergo J* 2, Suppl 2:113-117



20. Dean TP, Marguet C, Mailet E, Warner JO (1996) IL-8 and soluble ICAM-1 (sICAM-1) concentration in bronchoalveolar lavage (BAL) of asthmatic children and infantile wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 97:242
21. Diener C, Jäger L (1986) Bienengiftanalyse und -standardisierung in-vitro. *Allergologie* 8 (1. Beiheft):30-33
22. Duez C, Dakhama A, Tomkinson A, et al. (2004) Migration and accumulation of eosinophils toward regional lymph nodes after airway allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 114:820-825
23. Farag FA, Hessam WF, Al-Akhras AM (2002) Correlation Between the Disease-Severity of Atopic Dermatitis (AD) and the Serum Levels of Interleukin-4 (IL-4) and Soluble Interleukin-2 Receptor (SIL-2R) Among Egyptian Children. *J Allergy Clin Immunol* 109(1):346
24. Fernandez J, Soriano V (2000) Review article. Hymenoptera venom immunotherapy. *Allergol Immunol Clin* 15:357-365
25. Gaini S, Koldkjaer OG; Pedersen C, et al. (2006) Procalcitonin, lipopolysaccharid-binding protein and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 10:R53
26. Gleich GJ (2000) Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 105:651-663
27. Goldberg A, Confino-Cohen R (1997) Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 100:182-184
28. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1985) Is venom immunotherapy forever? *J Allergy Clin Immunol (suppl.)* 75:208

29. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A (1998) Discontinuing venom immunotherapy. Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 101:298-305
30. Golden DB (2005) Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 115:439
31. Golden DBK, Schroeder JS, Hamilton RG, et al. (2007) Immunologic Characteristics Correlate With reactions to Sting Challenge. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):129
32. Golden DB (2007) Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 27:261
33. Gorska-Ciebiada M, Zakrzewska A, Gorski P, et al. (2005) S-ICAM-1 in Patients With Chronic (Perennial) Allergic Rhinitis With or Without Bronchial Hyperresponsiveness and With Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103:463-467
34. Gorska-Ciebiada M, Gorski P, Grzelewska-Rzymowska I, et al. (2006) ICAM-1 and TNF- $\alpha$  in Patients with Persistent Asthma – Relationship with the Disease Severity. *J Allergy Clin Immunol* 117:258
35. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, et al. (2006) Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol* 117:1435
36. Grigoriadou S, Duddridge M (2006) Is Screening with C4 Complement Levels Enough to Exclude Hereditary Angioedema? *J Allergy Clin Immunol* 117(2):S210
37. Grütz G (2005) New insights into the molecular mechanism of interleukin-10 mediated immunosuppression. *J of Leukocyte Biology* 77:3-15

38. Habermann E (1989) Bee and Wasp Venoms. The biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science* vol.177:314-322
39. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U (2003) Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: Relation to the severity of sting reaction and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 33:1216-1220
40. Hakansson L, Björnsson E, Janson C, Schmekel B (1995) Increased adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 of eosinophils from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 96:941-950
41. Jarisch R, Yman L, Boltz A, Sandor I, Janitsch A (1979) IgE antibodies to bee venom, phospholipase A, mellitin and Wasp venom. *Clin Allergy* 9:535-541
42. Jessberger B, Habig J, Karl S, Rakoski J (1994) Der interessante Fall, Hymenopterengiftallergie: Hyposensibilisierungstherapie trotz vorhandener Kontraindikationen. *Allergologie* 17:255-260
43. Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, et al. (2004) Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *J Allergy Clin* 113:1086
44. Jones SA, et al. (1999) C-reactive Protein : A Physiological Activator of Interleukin-6 Receptor Shedding. *J Exp Med* 189: 599-604
45. Jones AJ, Holloway JA, Popplewell EJ, et al. (2002) Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *J Allergy Clin Immunol* 109:858:66
46. Juarez C, Blanca M, Miranda A, Fernandez J, Sanchez F (1992) Specific IgE antibodies to vespids in the course of immunotherapy with *Vespula germanica* administered to patients sensitized to *Polistes dominulus*. *Allergy* 47:299-302

47. Kemeney DM, MacKenzie-Mills M, Harries MG, Youlten LJF (1983) Antibodies to purified bee venom proteins and peptides. *J Allergy Clin Immunol* 72:376-385
48. Keine-Tebbe J (2006) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. AWMF Online, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Nr. 061/004
49. Koya T, Matsuda H, Takeda K, et al. (2007) IL-10-treated dendritic cells decrease airway hyperresponsiveness and airway inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol* 119:1241-1250
50. Kucharewicz I, Bodzena-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M (2007) Basal Serum Tryptase Level Correlates With Severity of Hymenoptera Sting and Age. *Investig Allergol Clin Immunol* 17(2):65-69
51. Kushner I (2008) Acute phase reactants. UpToDate
52. Lang R, Hawranek T (2006) Hymenoptera venom immunotherapy and Field Stings. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16(4):224-231
53. Laroche D, Vergnaud MC, Dubois F, et al. (1992) Early biological markers of anaphylactoid reactions occurring during anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 11(6):613-618
54. Leifermann KM (1994) Eosinophils in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 94:1310-1317
55. Lemanske RF (2000) Inflammatory events in asthma: An expanding equation. *J Allergy Clin Immunol* 105:633-636
56. Leonard SE, Schwartz LB (2008) Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis. UpToDate

57. Lewinsohn DM, Bargatze RF, Butcher EC (1987) Leukocyte-endothelial cell recognition: evidence of a common molecular mechanism shared by neutrophils, lymphocytes, and other leukocytes. *J Immunol* 138:4313
58. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK (1979) Insect allergy: The state of the art. *J Allergy Clin Immunol* 64:5-12
59. Lieberman P (2006) Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Astma Immunol* 95:217
60. Liszewski MK, Atkinson JP (2008) Complement pathways. UpToDate
61. Liszewski MK, Atkinson JP (2008) Overview and clinical assessment of the complement system. UpToDate
62. Löffler G, Petrides P (1997) Springer Verlag, 5. Auflage 1078-1081
63. Marnall L, Mold C, Du Clos TW (2005) C-reactive Protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 117(2):104-111
64. Matsumoto K, Tamari M, Saito H (2008) Involvement of eosinophils in the onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121:26-27
65. McHugh SM, Wilson AB, Deighton J, Lachmann PJ, Ewan PW (1994) The profiles of interleukin (IL)-2, IL-6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from house-dust-mite-allergic patients: a role for IL-6 in allergic disease. *Allergy* 49:751-759
66. Middleton J, Patterson AM, Gardner L, et al. (2002) Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood* 100:3852
67. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, et al. (1993) Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11:165

68. Moshage H (1996) Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 181(3):257
69. Müller U (1990) Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Gustav Fischer Verlag Stuttgart
70. Müller U, Helbling A, Berchthold E (1992) Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 89:529-535
71. Müller U, Akdis CA, Fricker M, Blesken T, Bettens F, Blaser K (1998) Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol*. 101:747-754
72. Nasser SM, Ying S, Meng Q, Kay AB, Ewan PW (2001) Interleukin-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy. *Eur J Immunol* 31(12):3704-3713
73. Nevriere R (2007) Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis. UpToDate
74. Nicklas RA, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Fineman SM, et al. (1996) Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 98:1001-1011
75. Oh J-W, Seroogy CM, Meyer EH, Akbari O, et al. (2002) CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 110:460-468
76. Ohashi Y, Nakai Y, Sakamoto H, Ohno Y, et al. (1996) Serum Levels of soluble Interleukin-2 Receptor in Patients with Periannal Allergic Rhinitis Before and after Immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77(3):203-208

77. Ohashi Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Sakamoto H, et al. (1997) Serum Levels of Soluble Interleukin-2 Receptor in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Scand J Immunol* 45:315-321
78. Ohkawara Y, Yamauchi K, Maruyama N, Hoshi H, Ohno I, et al. (1995) In situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissues from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM-1/VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12:4-12
79. Paull BR, Yuninger JW, Gleich GJ (1977) Mellitin: An allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 59:334-338
80. Prussin C, Metcalfe DD (2003) IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 111:486-494
81. Przybilla B, Ring J, Rieger B (1992) Die Indikation zur Hymenopterengift-Hyposensibilisierung kann nicht anhand eines diagnostischen Parameters gestellt werden. *Allergologie* 13:114-119
82. Przybilla B (1994) Kritische Punkte der Hyposensibilisierung mit Hymenopterengiften. *H+G* 69:407-413
83. Przybilla B (1995) Bienen- und Wespengiftallergie. Springer Verlag, HNO 43 :451-462
84. Przybilla B, Ruëff F (1999) Hyposensibilisierung der Hymenopterengiftallergie. *WMW, Themenheft: „Hyposensibilisierung“*: 421-428
85. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, et al. (2000) Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. AWMF Online, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Nr. 061/001

86. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, et al. (2003) Insektengiftallergie. AWMF Online, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Nr. 061/020
87. Przybilla B, Ruëff F, Müller U, Jarisch R (2004) Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie. AWMF Online, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Nr. 061/018
88. Reisman RE (1993) Duration of venom immunotherapy: Relationship to severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 92:831-837
89. Ring J, Przybilla B, Ruëff F, et al. (2007) Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. AWMF Online, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Nr. 061/025
90. Ruëff F, Przybilla B (1996) Schnellhyposensibilisierung bei Insektengiftallergie: Noch aktuell? *Allergo J* 4:195-200
91. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H (1996) The sting challenge test in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 51:216-225
92. Ruëff F, Reißig J, Przybilla B (1997) Nebenwirkungen der Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterengift. *Allergo J* 6:S59-64
93. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B (2001) Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 108:1027-1032
94. Sainte-Laudy J, Cado S (1989) Comparison of the levels of histamine, tryptase, and interleukin-6 for the investigation of anaphylactoid drug reactions. *Allerg Immunol* 30(7):209-211



95. Scheitlin T, Wüthrich B (1994) Zur Hyposensibilisierungsbehandlung der Insektengiftallergie. *Allergologie* 17:404-409
96. Schmidt, Thews (1997) *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage Springer Verlag, S. 419
97. Schmidt, Thews (1997) *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage Springer Verlag, S. 423
98. Schmidt, Thews (1997) *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage Springer Verlag, S. 423-424
99. Schmidt, Thews (1997) *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage Springer Verlag S. 419
100. Schmidt, Thews (1997) *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage Springer Verlag, S. 424-425
101. Schwartz HJ, Sutherland C, Gauerke B (1984) Venom-specific IgE antibodies in postmortem sera from victims of sudden unexpected death. *J Allergy Clin Immunol* 73:189
102. Schwartz HJ, Golden DBK, Lockey RF (1990) Venom immunotherapy in the hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 85:709-12
103. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D (1989) Time Course of Appearance and Disappearance of Human Mast Cell Tryptase in the Circulation after Anaphylaxis. *J Clin Invest* 83:1551-1555
104. Schwartz LB, Min HK, Ren S, et al. (2003) Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin derived mast cells. *J Immunol* 170:5667

105. Shi H-Z, Sun J-J, Pan H-L, et al. (1999) Alteration of T-Lymphocyte subsets, soluble IL-2 Receptor, and IgE in peripheral blood of children with acute asthma attacks. *J Allergy Clin Immunol* 103:388-394
106. Simons FE (2004) First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 113:837
107. Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. (2007) Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 120:S2-4
108. Simons FE, Camargo CA Jr (2008) Rapid recognition and treatment of anaphylaxis. *UpToDate*
109. Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Yager JG, et al. (1995) Circadian characteristics of circulating interleukin-6 in men. *J Allergy Clin Immunol* 95:1029-1035
110. Steeber DA, Tang MLK, Green NE, Zhang X-Q, Sloane JE, Tedder TF (1999) Leukocyte Entry into Sites of Inflammation Requires Overlapping Interactions Between the L-Selectin and ICAM-1 Pathways. *J Immunol* 163:2176-2186
111. Stelmach I, Jerzynska J et al. (2002) A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109:257-263
112. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W (2002) Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 110:928
113. Szalai AJ, Nataf S, Hu X-Z, Barnum SR (2002) Experimental Allergic Encephalomyelitis Is Inhibited in Transgenic Mice Expressing Human C-Reactive Protein. *J Immunol* 168:5792-5797

114. Tancowny BP, Sheen C, Grammer LC, Schleimer RP, et al. (2006) Neuropeptides Activate Human Mast Cell Degranulation and Chemokine Production. *J Allergy Clin Immunol* 117(2):S68
115. Thomas L (1995) *Labor und Diagnose*, Medizinische Verlagsgesellschaft 4. Auflage 907-913
116. Thomas L (2005) *Labor und Diagnose*. TH Books 6. Auflage 1123
117. Tosteson MT, Tosteson DC (1981) The Sting: Mellitin Forms Channels in Lipid Bilayers. *Biophys J* 36:109-116
118. Treudler R, Tebbe B, Orfanos CE (1997) Standardisierte Schnellhyposensibilisierung mit einem gereinigten Hymenopterengift bei Wespengiftallergie. *Hautarzt* 48:734-739
119. Valentine MD (1992) Anaphylaxis and stinging insect hypersensitivity. *JAMA* 268:2830
120. Vercelli D (2002) The functional genomics of CD14 and its role in IgE responses: An integrated view. *J Allergy Clin Immunol* 109:14-21
121. Weller PF (1997) Updates on cells and cytokines: Human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 100:283-287
122. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC (2004) Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 113:585
123. Wright SD, Ramos RA, Tobias PC, Ulevitch RJ, Mathison JC (1990) CD 14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS Binding Protein. *Science* 249:1431-1433

124. Yalcindag A, He R, Laouini D, Alenius H, et al. (2006) The Complement component C3 plays a critical role in both T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 responses to antigen. *J Allergy Clin Immunol* 117:1455-1461

## 9. Verzeichnis der Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
bzw.	beziehungsweise
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
cIC	Zirkulierende Immunkomplexe
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
et. al.	et altera
g	Gramm
h	Stunde
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
l	Liter
MZT	Mastzelltryptase
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
pg	Pikogramm
pmol	Pikomol
sIL-2R	löslicher Interleukin-2-Rezeptor
sCD-14	lösliches CD-14
sICAM-1	lösliches intrazelluläres Leukozytenadhäsionsmolekül-1
Syn.	Synonym
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

## **10. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka sowie dessen Vorgänger Herrn Prof. Dr. med. h.c. mult. G. Plewig danke ich für die Möglichkeit die Doktorarbeit an ihrer Klinik durchführen zu dürfen.

Mein Dank gilt Herrn Prof. B. Przybilla für die Überlassung des Themas sowie für die richtungsweisenden Vorschläge beim Entstehen der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. F. Ruëff für die stete und freundliche Betreuung während meiner Arbeit. Ihr unermüdliches Interesse und ihre konstruktiven Vorschläge waren mir eine unverzichtbare Hilfe beim Gelingen dieser Dissertation.

Mein Dank geht auch an die Mitarbeiterinnen der Allergieambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie sowie an die Mitarbeiterinnen des Allergielabors, ohne deren bereitwillige Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Armin Jürgen Schenn  
Geburtsdatum: 05.10.1975  
Geburtsort: Hermannstadt/Rumänien, 1990 Übersiedlung nach Deutschland  
Nationalität: deutsch

### Ausbildungsdaten und beruflicher Werdegang:

#### Schulbildung:

1982-1986	Grundschule in Hermannstadt
1986-1990	Gymnasium in Hermannstadt
1990-1995	Graf-Rasso-Gymnasium, Fürstenfeldbruck
05/1995	Abitur

Universität: 1998-2004	Ludwig-Maximilians-Universität München Studiengang: Humanmedizin  Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 03/2000  Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 03/2001  Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 04/2004
Praktisches Jahr 2003-2004	1. Terial: Innere Medizin 04/2003-08/2003 Krankenhaus München-Schwabing bei Prof. Dr. C. Nerl  2. Terial: Psychiatrie 03/2003-11/2003 Psychiatrische Klinik der LMU bei Prof. Dr. H.-J. Möller  3. Terial: Chirurgie 12/2003-03/2004 Zentralklinikum Augsburg bei Prof. Dr. A. Rüter
Assistenzarzt seit 05/2004	Klinikum Starnberg Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU-München Innere Medizin Prof. Dr. med. P. Trenkwalder