



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums rechts
der Isar der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Tilo Biedermann)

Untersuchungen zur Assoziation von IgE-Serumwerten mit klinischen Parametern unter
besonderer Berücksichtigung von Hymenopteren sensibilisierungen

Stephanie Maria Irmgard Hämmerle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für **Medizin** der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Markus W. Ollert
2. Prof. Dr. Tilo Biedermann

Die Dissertation wurde am 25.01.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2016 angenommen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	ALLGEMEINES	1
1.2	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	1
2	<u>GRUNDLAGEN</u>	3
2.1	BEGRIFFSHERKUNFT, DEFINITION, EINTEILUNG	3
2.1.1	BEGRIFF ALLERGIE, ERSTE BEOBACHTUNGEN UND BERICHTE	3
2.1.2	ALLERGIETYPEN	4
2.1.3	PATHOPHYSIOLOGIE DER ALLERGISCHEN REAKTION GEGENÜBER INSEKTENGIFT	5
2.2	BIENE UND WESPE	6
2.2.1	ENTOMOLOGIE (INSEKTENKUNDE)	6
2.2.2	DIFFERENZIERUNGSPROBLEMATIK.....	7
2.2.3	ZUSAMMENSETZUNG DER GIFTE.....	8
2.2.4	BIAS-FAKTOREN: KREUZREAKTIVITÄT ZWISCHEN PROTEINSTRUKTUREN UND CARBODETERMINANTEN	10
2.3	KLINIK	12
2.3.1	RISIKOFAKTOREN UND SCHUTZ.....	12
2.3.2	PHASEN UND SCHWEREGRADE DES ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCKS.....	12
2.4	DIAGNOSTIK UND PRÄVENTION.....	13
2.4.1	ANAMNESE.....	13
2.4.2	HAUTTESTUNGEN	15
2.4.3	INVITRO-TESTMETHODEN	16
2.5	THERAPIE	18
2.5.1	SPEZIELLE IMMUNTHERAPIE (SIT).....	18
3	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	22
3.1	PROBANDENKOLLEKTIV	22
3.2	STUDIENABLAUF	22
3.3	IMMUNGLOBULIN-E-MESSUNG	23
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	25
4	<u>ERGEBNISSE</u>	27
4.1	PROBANDEN.....	27
4.1.1	GESCHLECHTSVERTEILUNG.....	27

4.1.2	ALTERSVERTEILUNG.....	27
4.2	SPEZIFISCHE IGE-KLASSENVERTEILUNG	29
4.2.1	BIENE	29
4.2.2	WESPE	31
4.2.3	INHALATIONSSCREEN	33
4.2.4	ÜBERSICHT DER SPEZIFISCHEN IGE-KLASSEN IN BEZUG AUF DIE GETESTETEN PARAMETER	35
4.3	GESAMT-IGE- VERTEILUNG	42
4.3.1	GESAMT.....	42
4.3.2	GESCHLECHTSSPEZIFISCH.....	43
4.4	BIVARIATE KORRELATIONEN	43
4.4.1	GESAMT-IGE UND SPEZIFISCHE IGE-BIENE	44
4.4.2	GESAMT-IGE UND SPEZIFISCHE IGE-WESPE.....	44
4.4.3	GESAMT-IGE UND SPEZIFISCHE IGE INHALATIONSSCREEN	45
4.4.4	SPEZIFISCHE IGE INHALATIONSSCREEN UND BIENE	46
4.4.5	SPEZIFISCHE IGE INHALATIONSSCREEN UND WESPE	47
4.4.6	SPEZIFISCHE IGE BIENE UND WESPE.....	48
4.5	DOPPELSENSIBILISIERUNGEN	49
4.5.1	DOPPELSENSIBILISIERUNGEN IN BEZUG AUF DIE GRUNDGESAMTHEIT CUT-OFF 0,1 KU/L.....	49
4.5.2	DOPPELSENSIBILISIERUNGEN GESCHLECHTSSPEZIFISCH CUT-OFF 0,1 KU/L.....	50
4.5.3	DOPPELSENSIBILISIERUNGEN IN BEZUG AUF DIE GRUNDGESAMTHEIT MIT CUT-OFF 0,35 KU/L	51
4.5.4	DOPPELSENSIBILISIERUNGEN GESCHLECHTSSPEZIFISCH CUT-OFF 0,35 KU/L.....	52
4.6	UNTERSCHIEDE ATOPIKER/ NICHT-ATOPIKER UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER SENSIBILISIERUNG	53
4.6.1	PRÄVALENZ ATOPISCHES EKZEM IM STUDIENVERGLEICH (S4- UND F4-STUDIE).....	53
4.6.2	PRÄVALENZ DER DIAGNOSTIZIERTEN FÄLLE DES ATOPISCHEN EKZEMS.....	55
4.6.3	PRÄVALENZ RHINOCONJUNCTIVITIS ALLERGICA IM STUDIENVERGLEICH (S4- UND F4-STUDIE)	57
4.6.4	PRÄVALENZ ASTHMA IM STUDIENVERGLEICH (S4- UND F4-STUDIE)	58
4.6.5	SENSIBILISIERUNGSRATE BIENE/ WESPE/ INHALATIONSSCREEN BEI ATOPIKERN UND NICHT-ATOPIKERN	60
4.7	KLINISCHE RELEVANZ	62
4.7.1	ÜBEREMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER INSEKTENSTICHEN	62
4.7.2	REAKTION AUF UNTERSCHIEDLICHE INSEKTENARTEN.....	66
4.7.3	SCHWEREGRADE DER INSEKTENSTICHREAKTIONEN	69
4.7.4	REAKTIONSMUSTER UNTER BERÜCKSICHTIGUNG SPEZIFISCHER IGE-MESSUNGEN BEI MEHRFACHSENSIBILISIERUNGEN	80
5	DISKUSSION.....	85

5.1	KRITISCHE BETRACHTUNG DES STUDIENAUFBAUS	85
5.1.1	PRÄZISION DER ANAMNESTISCHEN ANGABEN	85
5.1.2	AUSSAGEKRAFT	87
5.2	SEROLOGISCHE RESULTATE	88
5.2.1	SENSIBILISIERUNGEN GEGENÜBER BIENENGIFT, WESPENGIFT UND INHALATIONSSCREEN	88
5.2.2	GESAMT IGE UND KORRELATIONEN	92
5.2.3	DOPPELSENSIBILISIERUNGEN	95
5.2.4	ATOPIKER	100
5.3	KLINISCHE PARAMETER UND DEREN RELEVANZ	103
5.3.1	GESCHLECHTSSPEZIFISCHE REAGIBILITÄT GEGENÜBER VERSCHIEDENEN INSEKTEN	103
5.3.2	REAKTIONSVERTEILUNG	106
5.3.3	KORRELATION DER REAKTIONSAUSPRÄGUNGEN MIT DER SEROLOGISCHEN SENSIBILISIERUNG	110
5.3.4	KORRELATION DER REAKTIONSAUSPRÄGUNGEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER MEHRFACHSENSIBILISIERUNGEN	112
5.4	AUSBLICK UND ANSATZPUNKTE FÜR WEITERFÜHRENDE STUDIEN	114
6	ZUSAMMENFASSUNG	117
7	LITERATURVERZEICHNIS	119
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	131
9	TABELLENVERZEICHNIS	135
10	DANKSAGUNG	136

Abkürzungsverzeichnis

AE	Atopisches Ekzem
AlaSTAT®	Produktname
BAT	Basophilenaktivierungstest
Bg	Bienengift
B/I	Bienengift/ Inhalationsscreen
B/W	Bienengift/ Wespengift
W/I	Wespengift/ Inhalationsscreen
CAP	Carrier Polymer
CCD	Cross-reacting Carbohydrate Determinant
Da	Dalton
DPC	Diagnostic Products Corporation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FEIA	Fluorescent Enzyme Immuno Assay
F4	Daten aus der KORA Follow-Up-Studie 2006/2008
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MCD-Peptide	Mast Cell Degranulating-Peptide
N	Gesamtanzahl
Nr.	Nummer
RAST®	Radio-Allergo-Sorbent-Test
sIgE	spezifisches Immunglobulin E
S4	Daten aus der KORA-Studie von 1999/2001
SIT	spezielle Immuntherapie
Sx1	Verwendeter Inhalationsscreen
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Wg	Wespengift
W/I	Wespengift/ Inhalationsscreen

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Immer wieder ereignen sich Todesfälle als Folge eines scheinbar harmlosen Insektenstiches. So stellen anaphylaktische Reaktionen auf Grund derartiger Stichereignisse die schwerwiegendsten Folgen einer IgE vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion dar, wobei derartige Reaktionen häufig als Modell für zu Grunde liegenden Prinzipien allergischer Erkrankungen betrachtet werden (Ollert und Blank 2015).

Laut Anaphylaxie-Register der Charité Berlin ist in den letzten 10 Jahren eine Zunahme an Anaphylaxien zu verzeichnen. Seit dem Start des Registers im Juni 2006 wurden bereits in den ersten 2 Jahren 869 Fälle aufgenommen. Hieraus wird nicht nur die zunehmende Problematik deutlich, sondern ebenso der noch aufklärungstechnische und klinische Handlungsbedarf. (Worm und Hompes 2009)

Es ist von Bedeutung, mehr Wissen auf diesem Fachgebiet zu erlangen, die Epidemiologie zu studieren, damit einhergehende Zusammenhänge zu erkennen sowie nach Diagnoseparametern zu forschen, die eine frühe Detektion potentiell abwendbarer gefährlicher Verläufe und potentiell bedrohter Personen ermöglichen. Gerade vor dem Hintergrund der personalisierten Medizin kann an Hand der Forschung auf diesem Gebiet dazu beigetragen werden, klinisch relevante Sensibilisierungen frühzeitig zu erkennen und auch die Behandlung entsprechend spezifisch zu gestalten.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen Untersuchungen zur Assoziation von IgE-Serumwerten mit klinischen Parametern unter besonderer Berücksichtigung von Hymenopterensensibilisierungen durchgeführt werden. Betrachtet werden sollen im Besonderen Sensibilisierungen gegenüber Hymenopterenvenomen am Beispiel der hierzulande klinisch relevantesten Spezies der Familien der Apidae (Bienen) und Vespidae (Wespen). Weiterhin sollen an Hand der in der Region Augsburg durchgeführten KORA-Studie sowie der Analyse von Probandenseren Assoziationen zwischen IgE-Serumwerten und gewissen klinisch relevanten Parametern untersucht werden. Auf diese Parameter wird im Laufe der Arbeit näher eingegangen,

Aufbauend auf der KORA-Studie (vgl. 3.1) ist es das Ziel, an Hand von Daten der S4-Studie (1999/2001) IgE-Parameter sowie deren Assoziationen und Korrelationen zu untersuchen.

Eingang in die Betrachtung finden sowohl Gesamt-IgE-Werte der Probanden als auch spezifische IgE-Werte gegenüber Bienengift, Wespengift sowie eines Inhalationsscreens (vgl. 3.3). Von besonderer Relevanz ist darüber hinaus die Berücksichtigung der klinischen Symptomatik, welche sowohl für die Ursprungsstudie S4 wie auch für die Follow-Up-Studie (F4, 2006/2008) erhoben wurde. Hierauf aufbauend ist es das Ziel, aus epidemiologischer Sicht bedeutsame Parameter bezüglich Geschlechtsdifferenzierung, Prävalenz von Asthma, Rhinokonjunctivitis allergica und atopischem Ekzem für die Region Bayern näher zu untersuchen. Aus den Analysen der vorliegenden Studie sollen folglich epidemiologisch relevante Erkenntnisse in Bezug auf Serologie und korrespondierende klinische Ausprägungen im Kontext der S4-Querschnittsstudie gewonnen werden. Des Weiteren soll durch die Erweiterung der Analysen der F4-Studiendaten eine Längsschnittkomponente Eingang in die Arbeit finden. An Hand dieser Daten sollen Veränderungen und Trends des untersuchten Kollektivs im zeitlichen Verlauf eruiert werden, welche darüber hinaus von prognostischem Charakter sein könnten. Beide Studien, S4 und F4, zeichnen sich durch große Fallzahlen aus, was die Basis für eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse schafft.

In der vorliegenden Arbeit werden zu Beginn themenbezogene Grundlagen erarbeitet, wobei auch auf Klinik, Diagnostik und Therapie eingegangen wird. Des Weiteren folgen Angaben zu Material und verwendeten Methoden. Im Anschluss daran werden die ausgewerteten Ergebnisse dargestellt. Hierbei wird auf die Verteilung von spezifischen sowie Gesamt-IgE-Parametern eingegangen. Von besonderer Relevanz sind hierbei Korrelationen und Doppelsensibilisierungen. Darüber hinaus erfolgt eine Differenzierung in Atopiker und Nicht-Atopiker sowie eine detaillierte Betrachtung der klinisch relevanten Symptomatik des Probandenkollektivs. Die Studienergebnisse werden nachfolgend unter Heranziehung vergleichbarer Literatur diskutiert. Hierbei werden die serologischen Resultate sowie anschließend die klinischen Parameter erörtert. Abschließend wird das Ergebnis dieser Arbeit zusammengefasst sowie ein Ausblick auf potentielle Anknüpfungspunkte weiterer Studien gegeben.

2 Grundlagen

2.1 Begriffsherkunft, Definition, Einteilung

2.1.1 Begriff Allergie, erste Beobachtungen und Berichte

Der Begriff „Allergie“ stammt ethymologisch aus dem Altgriechischen (Ring 2004 (1), S.16), abgeleitet von „άλλως“ „anders“ (Güthling 1987, S.21) und „εργασία“ „Tätigkeit“ (Güthling 1987, S.356).

Bereits 1798 liegen erste Beobachtungsberichte über Hypersensitivitätsreaktionen vor. Fortan wurden weitere Fälle veröffentlicht, sowie in Experimenten an der Klärung des Phänomens geforscht. So konnte beispielsweise im 19. Jahrhundert durch mehrfache Injektion eines Proteins bei Versuchstieren Hypersensitivität hervorgerufen werden. Zur Beschreibung dieser Reaktion wurde 1902 von Charles Richet der Begriff „Anaphylaxie“ (αναφυλαξία) eingeführt, welchem er „Prophylaxis“ gegenüberstellte, ihm also die Bedeutung von „Schutzlosigkeit“ zuschrieb. Für seine dahingehenden Verdienste erhielt er 1913 den Nobelpreis. [(Schmetzer 2009, S.28), (Stolkind 1933), (Richet 1904)]

Der Begriff Anaphylaxie stammt ebenfalls aus dem Altgriechischen und setzt sich aus „phylaxia“ (φυλαξία) „Wächter, Schutz“ so wie „aná“ (ανά) „auf, hinauf, neben“ zusammen. Korrekte zeitgemäße Übersetzungen lauten „überstarke fehlgeleitete Schutzfunktion“, wobei der Begriff im Sinne einer „akuten allergischen Allgemeinreaktion“ verwendet wird. (Ring 2004 (1), S.138) Der Ausdruck Allergie fand in diesem Zusammenhang seine Erstpublikation am 24. Juli 1906 durch Clemens Peter Freiherr von Pirquet (1874–1929). Pirquet suchte ein „nicht präjudizierendes Wort für die Zustandsänderung, die der Organismus durch die Bekanntschaft mit irgend einem organischen, lebenden oder leblosen Gifte“ macht und welches die „veränderte Fähigkeit des Körpers, auf eine fremde Substanz zu reagieren“ beschreibt (von Pirquet 1906) - „mit dem Wort Ergeia ist der Begriff der aktiven Reaktionsfähigkeit betont.“ (von Pirquet 1908)

Der Begriff hat bis heute Bestand, wobei sich die Bedeutung etwas geändert hat. Nach aktueller Definition handelt es sich bei einer Allergie um eine „spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krank machenden Überempfindlichkeit“. (Ring 2004 (1), S.16)

In Abgrenzung dazu soll an dieser Stelle noch der Begriff der Atopie eingeführt werden. Aus dem griechischen „ατοπία“ stammend bedeutet er „a“ – „ohne“, „topos“ - der „Ort“ (Güthling 1987, S.249), also Ortslosigkeit. Es kommt zu einer übermäßigen genetisch determinierten Disposition zur IgE-Produktion gegen Inhalationsantigene sowie zu vermehrtem Auftreten von allergischer Rhinitis, atopischem Ekzem und allergischem Asthma bronchiale (Trautmann 2006, S.11).

Nachdem Barger und Dale die Isolierung des Histamins gelang (Dale und Barger 1911) und Dale und Laidlaw beobachteten, dass die Reaktion nach injizierter Applikation von Histamin stark der Reaktion eines anaphylaktischen Schocks glich (Dale und Laidlaw 1919), war ein weiterer Durchbruch in der Allergiediagnostik errungen. Mit der Entdeckung des Immunglobulins E im Jahre 1966 durch das Ehepaar Ishizaka waren die Grundsteine für die Erforschung der immunologischen Vorgänge, welche zu Allergien führen, gelegt (Ishizaka, et al. 1967).

2.1.2 Allergietypen

Allergien können sich in unterschiedlicher Form, Ausprägung und in verschiedener Lokalisation in Erscheinung treten. Heute weiß man, dass der Ablauf der immunologischen Vorgänge nicht strikt in Abläufe wie in der didaktisch gebräuchlichen Coombs und Gell Klassifikation eingeteilt werden können, sondern die Einteilungsformen sich beeinflussen, ineinander übergehen oder parallel ablaufen können. (Ring 2004 (1), S.22) Nichtsdestotrotz findet eine Arbeitsklassifikation, welche vier Grundtypen von Überempfindlichkeitsreaktionen beschreibt, bis heute als grobes Richtschema Verwendung.

Bereits im Jahre 1963 publizierten Coombs und Gell diese Klassifikation, welche die immunologischen Vorgänge bei Allergien beschreibt und in verschieden geartete Effektormechanismen, Morphologie und Zeit des Reaktionseintritts einteilt. So fällt die Insektengiftallergie, wie die Anaphylaxie unter die Typ I Reaktion vom Sofort-Typ. [(Coombs und Gell 1963), (Fritsch 2004, S.64)]

Tabelle 1

Pathogene Immunreaktionen – Haupttypeneinteilung nach Coombs and Gell

[(Coombs und Gell 1963), (Coors, et al. 2010, S.139f.)]

Typ der Immunreaktion	Vermittelt durch	Pathogenese	Allergische Reaktionen
I: Anaphylaktisch, Sofort-Reaktion	IgE	Nach Sekunden bis Minuten, Degranulation von Mastzellen	<ul style="list-style-type: none"> - Allergische Rhinitis - Allergisches Asthma bronchiale - allerg. Urtikaria - Nahrungsmittelallergie - Insektengiftallergie - Anaphylaxie
II: Zytotoxische Reaktion	IgG, IgM	Ak binden an Zielstrukturen (sog Opsonierung), welche innerhalb weniger Stunden mittels Fc-Rezeptoren von Leukozyten erkannt, zerstört und phagozytiert werden	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusionszwischenfall - Hämolytische Anämie
III: Immunkomplex	IgG, IgM	Innert Minuten - weniger Stunden →Komplementaktivierung	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis allergica - Serumkrankheit - Allergische Alveolitis
IV: Zellvermittelt, Verzögerter Typ	T-Lymphozyten	Einzig nicht von Antikörpern vermittelte Reaktion. T-Zellen erkennen Peptid-MHC-Komplexe auf Zielzellen	<ul style="list-style-type: none"> - allergisches Kontaktekzem - makulopapulöses Arzneimittelexanthem (?) - Tuberkulinreaktion - Transplantatabstoßung

Tabelle 1 stellt die Typen der Immunreaktion nach Coombs und Gell dar.

2.1.3 Pathophysiologie der allergischen Reaktion gegenüber Insektengift

Die Insektengiftallergie sowie deren Maximalausprägung, der anaphylaktische Schock zählen zu den Typ 1 Immunreaktionen, hierbei treten Symptome innert Minuten bis zu wenigen Stunden nach Allergenkontakt auf (Coors, et al. 2010, S.139f.). Hierbei spielen die Immunglobuline vom IgE-Typ die entscheidende Rolle. Sie liegen normalerweise in einer Serumkonzentration von circa 0,003 mg/dl vor, ihr Anteil am Serum-Ig-Anteil beträgt 0,002%, ihre Halbwertszeit liegt bei 3 Tagen, sie binden irreversibel sowie hochaffin an Mastzellen (Schmetzer 2009, S.16).

Der allergischen Reaktion vorangehend kommt es zur Sensibilisierungsphase, in welcher der erste Kontakt eines dem Immunsystem fremden Allergens stattfindet. Als Allergene werden üblicherweise eine Allergie auslösende kleine Antigene bezeichnet. Nach Aufnahme und

Prozessierung beispielsweise durch dendritische Zellen folgt deren Aktivierung und Präsentation der prozessierten Allergenbestandteilen an MHC II- Oberflächenrezeptoren. Diese werden naiven CD4+ T-Zellen präsentiert, welche daraufhin unter Mitwirkung von Zytokinen und Kostimulatoren aktiviert werden. Die somit aktivierten T2-Zellen produzieren daraufhin Interleukin-4 (IL4) und Interleukin-13 (IL13), welche wiederum dazu führen, dass B-Zellen sich in allergenspezifische IgE produzierende Plasmazellen differenzieren. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2000 (3)) Kommt es zur erneuten Exposition mit dem Allergen, welchem gegenüber sich bereits eine immunologische Antwort entwickelt hat, wird die Effektorphase eingeleitet.

Über den Fc-Teil binden die Immunglobuline E an Rezeptoren (FcεRI) gewebständiger Mastzellen und basophiler Granulozyten. Kommt es zu erneutem Antigenkontakt führt dies zur Quervernetzung dreier Partizipanten, dem Allergen zum einen sowie zweier benachbarter Immunglobuline-E. Diesem Vorgang folgt eine kaskadenähnliche Aktivierung, welche vor allem eine sogenannte anaphylaktische Degranulation in Gang setzt. Mastzellen und basophile Granulozyten sezernieren Mediatoren hauptsächlich bestehend aus Histamin, Leukotrienen und Zytokinen wodurch eine Entzündungsreaktion eingeleitet wird. Die eben genannten Mediatoren lagen zuvor präformiert intrazellulär in Form von Granula vor. [(Dvorak 1997), (Serafin und Austen 1987)]

Durch die sezernierten Entzündungsmediatoren kommt es zur für Allergie typischen Symptomatik. So führt Histamin zur Kontraktur glatter Muskelzellen, Mukosasekretion und Anstieg der Gefäßpermeabilität. Zu Letzterem tragen weiterhin der Plättchenaktivierungsfaktor sowie Prostaglandine bei. Leukotriene sind an der Entstehung asthmatischer Symptomatik durch Bronchokonstriktion beteiligt. Bradykinin besitzt Wirkung auf Schmerzrezeptoren. (Schiebler und Korf 2007, S.149) Die Symptomatik wird unter 2.3 näher erläutert.

2.2 Biene und Wespe

2.2.1 Entomologie (Insektenkunde)

Zur Ordnung der Hymenopteren (Hautflügler) zählen global circa 100.000 verschiedene Spezies, wovon einige am Hervorrufen allergischer Reaktionen beteiligt sind. (Przybilla und Rueff 2010) Zu den in Deutschland häufigsten Übersensitivitätsreaktionen hervorrufenden Arten gehören *Apis mellifera* (Honigbiene; im Folgenden als Biene bezeichnet) sowie Wespenarten wie *Vespula germanica* (deutsche Wespe), *Vespula vulgaris* (gemeine Wespe) oder auch die *Dolichovespula species* (Spezies Langkopfwespen) (im Folgenden unter dem Begriff Wespe subsumiert).

Theoretisch kann aber auch jede andere Anaphylaxien hervorrufen. [(Pirker, et al. 1992), (Ring 2004 (1), S.162)]

2.2.2 Differenzierungsproblematik

Es existieren verschiedenen Kriterien, um zwischen Biene und Wespe zu differenzieren.

Morphologie:

Rein morphologisch unterscheiden sich *Apis mellifera* sowie *Vespula vulgaris* deutlich, wie in untenstehenden Abbildungen ersichtlich ist. Die Biene besitzt einen behaarten, braun-gelblichen Thorax, im Gegensatz zur Wespe, deren Körperoberfläche mit deutlicher, scharf begrenzter, schwarz-gelber Warnfärbung imponiert. Die Behaarung fehlt weitgehend, stattdessen ist der Aspekt der Oberfläche glänzend.

Mehr jedoch als die reine Morphologie tragen zur Identifikation des die klinische Symptomatik auslösenden Insektes anamnestische Angaben hinsichtlich des Stichereignisses bei (Przybilla, et al. 2011). Insbesondere da nur circa 2/3 der Anaphylaxiepatienten das hierfür verantwortliche Insekt benennen können. (Müller, et al. 2014)



Abbildung 1 *Apis mellifera* – Honigbiene (Hausmann, et al. 2010)



Abbildung 2 *Vespula vulgaris* – Wespe (Trin 2013)

Lebensweise und Verhalten:

Auch auf Grund des Ernährungsplanes unterscheiden sich die beiden Familien. Da sich Bienen vornehmlich von Nektar und Pollen ernähren, sind sie vermehrt im Grünen besonders auf Kleewiesen nahe ihres Stocks anzutreffen. Gewöhnlich zeigen sie friedliches Verhalten, es sei denn der Mensch wird als Bedrohung wahrgenommen. Wespen dagegen bevorzugen Nektar, Früchte und Baumsaft, fühlen sich aber auch von süßen Lebensmitteln oder Müllresten angezogen, weshalb sie häufiger in menschlichen Lebensräumen anzutreffen sind. Ihr Verhalten gilt gemeinhin als aggressiver. (Rueff, et al. 2000)

Saison:

Bei der Anamnese ist immer der Monat des Stichereignisses bedeutsam, da er auf eines der beiden Insekten hindeuten kann. So erreicht die Wespenpopulation auf Grund fehlender Überwinterung erst im August/ September eine hohe Dichte, die gen Winter wieder abnimmt. Bienen hingegen überwintern, weshalb ihre Hauptflugzeit vom Frühjahr bis in den Oktober andauert. [(Rueff, et al. 2000), (Müller, et al. 1997)]

Stachel:

Der Bienenstachel bleibt gehäuft in der Haut stecken, was beim Wespenstachel seltener eintritt. Wespen können so mehrere Stiche mit jeweils geringen Giftdosen abgeben. (Trautmann und Klein-Tebbe 2013, S.260) Allerdings liefern diese Tatsachen im Zuge der Anamneseerhebung keine Belege, sondern lediglich Hinweise auf das krankheitsverursachende Insekt.

2.2.3 Zusammensetzung der Gifte

Die Tiere unterscheiden sich nicht nur im Aufbau des Stachelapparates, sondern auch in der Giftsekretion. Während Wespen zwischen 2-10 µg Gift injizieren, geben Bienen 50 – 100 µg ab (Trautmann 2006, S.165).

Niedermolekulare Substanzen wie biogene Amine, basische Peptide und Toxine sind ebenso wie Substanzen mit höherem Molekulargewicht teils mit enzymatischer Aktivität gemeinsam mit einer Vielfalt anderer Komponenten Bestandteile von Insektengiften (Ollert und Blank 2015). Gemeinsam sind den beiden Giften ca. 25% der Bestandteile wie u.a. Histamin, Katecholamine, Acetylcholin und Phospholipide. Während sich das Bienengifts zur Hälfte u.a. aus Melittin, Apamin und MCD-Peptid zusammensetzt, spielen hier beim Wespengift Kinine, Mastoparan sowie Hämolyisin eine Rolle. Weiterhin unterscheiden sich die Gifte in den Proteinen

Phospholipase (A2 im Bienengift (Api m 1) vs. A1 im Wespengift (Ves v 1)), Hyaluronidase (Api m 2 vs. Ves v 2) sowie Phosphatasen (Api m 3) und Antigen 5 (Ves v 5). [(Trautmann 2006, S.166), (Spillner, et al. 2012), (Trzcinska, et al. 2013)]

Als Majorallergene fungieren vornehmliche Proteine mit hohem Molekulargewicht wie Phospholipase A2 mit 16.000 - 20.000 Dalton (Da), daneben Hyaluronidase mit 43.000 Da sowie die saure Phosphatase mit 49.000 Da (Reimers und Müller 2002). Wenngleich das Mellitin mit 50% den mehrheitlichen Anteil am Gift besitzt, weisen nur 3% der Apisallergiker diesem Stoff gegenüber eine Sensibilisierung auf. Eine immunologische Reaktion ist in diesen seltenen Fällen wohl auf die Polymerbildungstendenz des Mellitins zurückzuführen. (King, et al. 1976) Seine Funktion besteht in der Destruktion der Lipidschicht der Zellmembran, darüber hinaus trägt es wie die anderen Peptide zu hämolytischen, neuro- und zytotoxischen Reaktionen bei. Hyaluronidase, auch als „spreading factor“ bezeichnet, ist an der Giftverteilung im Gewebe beteiligt vornehmlich durch Abbau interstitieller Hyaluronsäuren im dermalen Bindegewebe. (Jentsch 1978) Biogene Amine fördern durch Permeabilitätssteigerung und Gefäßdilatation die Lokalreaktionen sowie Schmerz- und Ödementstehung (Reimers und Müller 2002).

Das niedrigmolekulare rekombinante Protein Api m 6 findet sich bei 42% der gegen Bienenvenom sensibilisierten Probanden, was jedoch noch nicht als Majorallergen gilt (Kettner, et al. 2001). Im Wespensvenom hingegen fungieren Phospholipase A1 (35.000 Da), Antigen5 (25.000 Da), Hyaluronidasen (45.000 Da) und Serinproteasen als Majorallergen, wobei Phosphatasen, Hämolysin, sowie V mac 1 und 3 zu den Minorallergenen gezählt werden. [(Habermann 1972), (Nakajima 1984, S.109-134), (Reimers und Müller 2002)]

Magnifin, welches der in Wespengift vorkommenden Phospholipase A1 sehr ähnelt, ist beispielsweise an der Induktion der Thrombozytenaggregation beteiligt, was zu einem erhöhten Thromboserisiko, nach Stichereignis beiträgt. Extremfälle eines solchen Ereignisses stellen Aortenthrombosen oder auch Apoplexe dar. (Hailong, et al. 2008) Die die allergischen Symptome unterhaltenden Bestandteile des Wespengifts stellen darüber hinaus Histamin, Serotonin, Acetylcholin sowie Katecholamine dar (Reimers und Müller 2002).

Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5 und Api m 10 werden bislang als diejenigen Major Allergene bei Bienengiftallergikern angesehen, gegenüber denen 50% der Patienten IgE Reagibilität aufweisen (Köhler, et al. 2014). Schließt man Api m 4 mit ein, so ist es mit diesen Komponenten möglich bei 95% der Patienten Reagibilität zu beobachten, jedoch scheint der Sachverhalt noch komplizierter zu sein, da bislang mindestens 113 Peptide und Proteine als zum Bienengift gehörend identifiziert wurden (Van Vaerenbergh, et al. 2014).

2.2.4 Bias-Faktoren: Kreuzreaktivität zwischen Proteinstrukturen und Carbodeterminanten

In der Praxis kann durchaus eine Mehrfachsensibilisierung gegenüber verschiedenen Allergenen vorliegen. Durchgeführte in-vitro Verfahren, die unter 2.4.3 detaillierter erläutert werden, können jedoch auch falsch positive Ergebnisse im Sinne einer multiplen Sensibilisierung liefern.

So gibt es verschiedene Gründe, welche hinter einer detektierten Doppelsensibilisierung ursächlich sein können (Neis und Merk 2012):

- Echte Doppelsensibilisierungen
- Kreuzreaktionen auf Grund von Proteinstrukturen der Gifte
- Kreuzreaktionen gegenüber CCD (Cross-reacting Carbohydrate Determinant) der Gifte
- Kreuzreaktionen gegen CCD – nicht Hymenopterenvenom-Ursprungs

Es kann sich um *echte*, klinisch relevante Mehrfachsensibilisierung gegenüber verschiedenen Giften handeln.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass diese auf Kreuzreaktionen zurückzuführen sind, da sich Proteinstrukturen der im Gift enthaltenen Allergene ähneln. Kreuzreaktivitäten werden auf Grund der Sequenzhomologien zwischen *Apis* (Biene) und *Bombus* (Hummel) sowie innerhalb der Vespidengifte beschrieben. (King, et al. 1996) Auch existieren Kreuzreaktionen zwischen *Apidae* und *Vespidae*. Hierbei ist der Hauptbestandteil der Gifte, auf welchen die Kreuzreaktionen auf Proteinebene zurückzuführen sind, das Enzym Hyaluronidase. Es besteht eine 55%-ige Sequenzhomologie der Hyaluronidasen des Bienen- und Wespengifts. [(King und Spangfort 2000), (Bilò, et al. 2005), (Hamilton 2002)] Ebenso scheint die Dipeptidylpeptidase bei Kreuzreaktionen eine Rolle zu spielen. (Blank, et al. 2010) Biene und Wespe gemeinsame Proteinepitope homologer Allergene sind neben den Hyaluronidasen (*Api m 2* und *Ves v 2*), den Dipeptidylpeptidasen (*Api m 5* und *Ves v 3*) auch Vitellogenine (*Api m 12* und *Ves v 6*). [(Blank, et al. 2010), (Blank, et al. 2013)]

Dies hat zur Konsequenz, dass präformierte spezifische IgE's nicht zwischen den Giften der Insektengattungen differenzieren können und diese fälschlicherweise binden. Folglich werden in Testverfahren die Ergebnisse verfälscht, was zu Lasten der Lebensqualität der Patienten gehen kann, aber auch aus ökonomischen Gesichtspunkten Nachteile mit sich bringen kann, da es unter Umständen zu Fehlbehandlungen kommt. (Straumann, et al. 2000)

Daneben besteht, wie oben genannt, die Option, dass bei eruierten Doppelsensibilisierungen neben Proteinen auch Glykane, kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten, alpha1,3-fucosylierte N-Glykane, Kreuzreaktionen hervorrufen. [(Aalberse, et al. 2001), (Jakob, et al. 2015, S.265)]

Die Verwendung CCD-reicher Inhibitoren wie beispielsweise spezifischer IgE-Antikörper gegen Bromelain oder MUXF3, Kohlenhydratkette des Bromelains sollte auf CCDs zurückzuführende falsch positive Werte vom Ergebnis exkludieren. [(Hemmer 2008), (Trautmann 2006, S.165 f.)] Zu solchen CCD-Screening Verfahren können auch die Meerrettichperoxidase und Ascorbatoxidase in der Diagnostik verwendet werden, um Reaktivität gegenüber CCDs zu detektieren. Allerdings scheinen Ergebnisse dieser Testungen allein nicht auszureichen, um die Bedeutung der Sensibilisierung final einschätzen zu können. (Jakob, et al. 2015, S.265) Es können spezifische IgE sowohl gegen CCD als auch gegen Protein Epitope gerichtet sein. (Sturm, et al. 2011(2))

Weitere Differenzierung zwischen Patientenseren mit spezifisch gebildeten Antikörpern und Patientenseren mit kreuzreagierenden Epitopen kann mit einem FEIA-Inhibitionstest (Fluorescent Enzyme Immuno Assay) gelingen, wobei spezifische IgEs im Patientenserum unter Anwendung homologer und heterologer Inhibition durch Inkubation mit den jeweiligen Giften gehemmt werden. (Straumann, et al. 2000)

Neben dem Inhibitions- und dem Basophilenaktivierungstest (BAT) spielen zunehmend Verfahren, welche mit rekombinanten Immunglobulinen arbeiten, eine Rolle.

Aktueller Fachliteratur zu Folge scheinen auch die Verfahren wie der BAT durch die zusätzliche Anwendung rekombinanter Allergene verbessert werden zu können und so zur Entwicklung noch zuverlässigerer und effizienterer In-vitro Testmethoden beitragen zu können. In der besagten Studie fanden die rekombinanten Allergene Ves v 1, Ves v 2, Ves v 3, Ves v 5 Anwendung. (Balzer, et al. 2014)

In den letzten Jahren wurden große Forschungsfortschritte in dem Bereich rekombinanter Allergene erzielt, wobei aktuell für die Routinediagnostik die Majorallergene Api m 1, Ves v1 sowie Ves v 5 zur Verfügung stehen. Die hiermit erreichte Sensitivität ist bei Testungen gegenüber Wespengift höher. (Ollert und Blank 2015) Gemäß Neis und Merk stelle das Auffinden von sIgE gegenüber rApi m 1 und rVes v 5 die zuverlässigste Methode dar, um zwischen klinisch relevanten und Kreuzreaktionen geschuldeten Mehrfachsensibilisierungen zu differenzieren. Wobei weiterführende Forschung auf dem Gebiet der speziesspezifischen Allergene erforderlich ist. (Neis und Merk 2012) So scheint Api m 1 für die Diagnostik nicht ausreichend zu sein, um

Bienengiftallergiker zu erkennen. (Jakob, et al. 2015, S. 265-269) Vielmehr deutet eine aktuell Studie aus dem Jahr 2014 darauf hin, dass Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5 sowie Api m 10 zum Schließen der diagnostischen Lücke beitragen könnten. (Köhler, et al. 2014) Entsprechende Markteinführungen seien zeitnah (2015/ 2016) in Vorbereitung. (Jakob, et al. 2015, S.269) Vergleiche hierzu Abschnitt 5.

Es ist auch möglich, dass es zu Interaktionen mit CCDs kommt, welche in Gräserpollen, Nahrungsmitteln oder Mollusken vertreten sind. Aufgrund des hohen Vorkommens solcher Kohlenhydratdeterminanten findet hierfür auch der Ausdruck Panallergene Verwendung. Allerdings wird von einer vernachlässigbaren klinischen Relevanz der CCDs ausgegangen. (Jappe, et al. 2006)

2.3 Klinik

2.3.1 Risikofaktoren und Schutz

Personengruppen mit erhöhtem Stichrisiko stellen neben Imkern und Landwirten unter anderem auch alle Personen dar, welche sich zu Berufs- oder Freizeitwecken vermehrt im Freien aufhalten. (Przybilla, et al. 2011)

Zu Hochrisikofaktoren aggravierter Symptomatik zählen Alkoholgenuss, Asthma bronchiale, Alter ab 60 Jahren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Mastozytose, Tryptase über 10 µg/ml, Medikamente wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer sowie nicht-steroidale Antirheumatika, Belastungsfaktoren (physisch oder psychisch) sowie generalisierte Reaktion nach Hymenopteregift ab Schweregrad III. [(Trautmann 2006, 167), (Rueff, et al. 2000)]

2.3.2 Phasen und Schweregrade des anaphylaktischen Schocks

Wenngleich ein Insektenstich auch nur lokale Reaktionen hervorrufen kann, so besteht bei Hymenopteregiftallergikern auch das Auftrettsrisiko systemischer anaphylaktischen Reaktionen. Hierbei wird eine Latenzzeit von Sekunden (Soforttyp, Typ I-Reaktionen), über 5-15 Minuten, aber auch in Einzelfällen bis zu 2 Stunden oder länger angegeben. (Trautmann 2006, S.165 f.)

Die gängige klinische Einteilung erfolgt nach Ring und Messmer (Ring und Messmer 1977), welche anhand der Symptomatik in verschiedene Reaktionsgrade eingeteilt wird, wobei auch die Einteilung nach Müller Verwendung findet. (Mueller 1966) Die Allgemeinsymptome reichen von generalisiertem Juckreiz, Flush-Symptomatik, Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Quincke-Ödem,

Dysphagie, Dyspnoe, Zyanose, Blutdruckabfall, Kollaps, Somnolenz bis zum Tod. Vergleiche hierzu Tabelle 2, welche die Anaphylaxiegradeinteilung nach Ring und Messmer darstellt.

Tabelle 2

Anaphylaxiegradeinteilung nach Ring und Messmer (Ring und Messmer 1977)

Grade	Symptome			
	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Kardio-vaskuläres System
I	Pruritus Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Pruritus Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligatorisch)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg ≥ 20 Schläge/Min) Hypotonie (≥ 20 mmHg systol.) Arrhythmie
III	Pruritus Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligatorisch)	Vomitus Defäkation Diarrhoe	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Pruritus Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligatorisch)	Vomitus Defäkation Diarrhoe	Respiratorischer Arrest	Kardialer Arrest

Tabelle 2 beschreibt die Anaphylaxiegradeinteilung nach Ring und Messmer unterteilt nach Symptombereichen.

2.4 Diagnostik und Prävention

2.4.1 Anamnese

Will man Klarheit darüber erlangen, welche Insektenart zu welcher Reaktion geführt hat, ob eine Indikation zur weiteren Diagnostik über die Prävention erneuter Ereignisse bis hin zur

Immuntherapie gegeben ist, gilt es primär eine ausführliche Anamnese zum Hergang und Verlauf des Ereignisses zu erheben.

Neben der Anamnese, welche unter anderem Jahreszeit, Stichhergang, Umgebung (Hinweise auf Nahrungsquellen des jeweiligen Insektes) umfassen sollte, kann auch die Verwendung von beispielhaften Insektenfotos, welche dem Patienten vorgelegt werden, hilfreich sein. (Przybilla, et al. 2011) So ist nach früheren Sticheignissen und deren Ausprägung genauso zu fragen, wie nach der genauen Symptomatik (Qualität und Häufigkeit, lokale vs. systemische Reaktion) der gerade zurückliegenden Stichreaktion. Von Belang ist auch die betroffene Körperregion, wobei Oberkörper und Kopf eher für einen Wespenstich sprechen, Extremitäten eher für einen Bienenstich. (Trautmann 2006, 166 f.)

Die Umgebung, in der der Stich erfolgte, kann auch Vermutungen zu Gunsten einer Spezies nahe legen. Zum Beispiel sind Wespen häufig in der Gegenwart von menschlichen Nahrungsmitteln oder Müll zu finden, wohingegen man in Wiesen oder Blumennähe eher auf Bienen trifft. Provokation als anamnestisches Kriterium lässt keinen eindeutigen Rückschluss auf das Insekt zu, hierbei kommen beide gleichermaßen in Frage. Generell ist jedoch zu sagen, dass Wespen aggressiver sind und die Wahrscheinlichkeit größer ist, sie in der Nähe des Hauses anzutreffen, wobei Bienen sich nahe ihres Nestes aufhalten und sich verteidigen, sollten sie sich dort bedroht fühlen. (Rueff, et al. 2000) Bezüglich Morphe, Jahreszeit des vermehrten Flugaufkommens, sowie Kenntnisse über Stachel sei auf 2.2.2 verwiesen.

Zur differenzierten Anamnese gehört die Abgrenzung zwischen Lokal- und Systemreaktion. Differentialdiagnostisch zur systemischen allergischen Reaktion, die oft mit einer Latenz eintritt (zwischen Sekunden und zwei Stunden möglich, meist jedoch zwischen wenigen Minuten bis zu einer Viertelstunde), ist die toxische Reaktion zu nennen. (Trautmann 2006, S.166 f.) Nach über 50 Wespen-/Bienengiftinjektionen können toxische Folgen wie beispielsweise Hämolyse, Insuffizienzen (Niere/Leber) oder auch Symptome, welche das zentrale Nervensystem betreffen, eintreten (Bilò, et al. 2005).

Die Wahrscheinlichkeit hierfür steigt mit entsprechendem Expositionsrisiko bestimmter Personengruppen. Ist die Reaktion an der Einstichstelle kleiner 10 cm und hält bis zu einem Tag an, kann dies als physiologische, irritativ-toxische Antwort des Körpers auf die Giftinjektion betrachtet werden. Dauert die Symptomatik in Form von Rubor, Calor, Dolor und Ödem jedoch länger an, beziehungsweise kommen beispielsweise Entzündungen der Lymphgefäße oder Pyrexie

hinzu, deutet dies auf eine verzögerte Reaktion vom Typ IV hin. Die Symptome können von Lokalreaktionen bis zu in Tabelle 2 dargestellten Ausprägungen reichen. Im Extremfall kann es zu Myokardinfarkten, zu zerebralen ischämischen Infarkten sowie zum Tode kommen. (Trautmann 2006, S.166 f.)

2.4.2 Hauttestungen

2.4.2.1 Prick-Test

Im zweiten Schritt kann eine Hauttestung erfolgen, die gängigste Form hierfür stellt der Prick-Test dar. Es werden glyzerinierte Extrakte des potentiell Allergie-auslösenden Agens mit einer Lanzette - meist auf der ventralen Unterarmseite - so aufgebracht, dass ein Epitheldefekt erzielt wird und die Allergene, welche in die Dermis eingebracht werden, eine Histaminausschüttung der Mastzellen bewirken. [(Trautmann 2006, S.31f.), (Fritsch 2009, S.50)] Die Durchführung scheint in einem Zeitfenster ab 6 Wochen bis zu einem Jahr nach Stichereignis optimal zu sein, wobei die Hautreaktion nicht unbedingt mit der Klinik nach Stichereignis korreliert. (Trautmann und Klein-Tebbe 2013, S.273f.)

2.4.2.2 Intrakutan-Test

Für den Intrakutan-Test hingegen spricht seine höhere Sensitivität bei geringerer Spezifität im Gegensatz zu Prick-Test. (Virchow 2003, S.1047) Im Rahmen dieser Testung werden die Insektengifte, um den Sensibilisierungsgrad zu bestimmen, stufenweise ansteigend in die Epidermis injiziert. Wie auch beim Pricktest sollte das Stichereignis optimal nicht länger als ein Jahr, jedoch mindestens sechs Wochen zurückliegen. (Trautmann 2006, S.172)

Nun folgende Tabelle stellt die angewendeten Verdünnungsreihen für den Prick- sowie den Intrakutantest dar:

Tabelle 3

Injektionsmengen zur Prick- und Intrakutantestung gegen Bienen- beziehungsweise Wespengift (Trautmann 2006, S.172)

Pricktest		Intrakutantest	
Bienengift (Apis mellifera)		Bienengift (Apis mellifera)	0,001 µg/ml
	1 µg/ml		0,01 µg/ml
	10 µg/ml		0,1 µg/ml
	100 µg/ml		1 µg/ml
Wespengift (Vespula species)		Wespengift (Vespula species)	0,001 µg/ml
	1 µg/ml		0,01 µg/ml
	10 µg/ml		0,1 µg/ml
	100 µg/ml		1 µg/ml

Tabelle 3 zeigt die Injektionsdosen bei Prick- und Intrakutantestung gegen Bienen- sowie Wespengift, welche derart in der Klinik Anwendung finden.

2.4.3 InVitro-Testmethoden

2.4.3.1 Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)

Zur Verifizierung beispielsweise bei Diskrepanz der klinischen Testergebnisse stehen überdies noch in-vitro-Verfahren zur Diagnostik zur Verfügung. Um spezifische IgE-Parameter zu bestimmen, werden entsprechende an Festphase gebundene Antigene verwendet. Nach Inkubation mit Patientenserum verbinden sich die Patienten-Antikörper (IgE) mit den Allergenen zu Komplexen, welche wiederum im Anschluss daran sichtbar gemacht werden. Eine Methode neben Farbmarkierung und Fluoreszenz ist die Kennzeichnung mit radioaktiven Stoffen. Davon leitet sich auch der Name für das erste so geartete Verfahren, das RAST-Verfahren ab, es steht für Radio-Allergo-Sorbent-Test. So kann vom gemessenen Signal auf die IgE-Quantität rückgeschlossen werden und diese in RAST Klassen und kU/l ausgedrückt werden. [(Bauer, et al. 2000, S.46-49), (Fritsch 2004, S.126)] Es gibt verschiedene Verfahren, wobei im Zuge der in dieser Arbeit verwendeten IgE-Messungen die Methode des Immulite 2000[®] verwendet wurde, welche unter 3.3 näher erläutert wird.

2.4.3.2 Tryptasebestimmung (Mastozytose)

Darüber hinaus existieren weitere Tests, welche bei bestimmten Indikationen Anwendung finden. So sollte die Tryptasebestimmung durchgeführt werden, um zum Beispiel eine Mastozytose zu detektieren. Da die Tryptase eine Serinprotease ist, welche mastzellspezifisch ist, korreliert also die Messung im Falle der Tryptase α , welche stetig ausgeschüttet wird, mit den im Körper vorhandenen Mastzellen. Die Tryptase β -Sekretion erfolgt lediglich, wenn Mastzellen aktiviert werden, wobei in die quantitative Messung (Uni-CAP-Tryptase) beide α und β einbezogen werden. Als physiologisch gelten Werte unter 10 $\mu\text{g/ml}$, ab 20 $\mu\text{g/ml}$ wird ihnen Krankheitswert beigemessen. (Trautmann 2006, S.171)

2.4.3.3 Weiterführende In-Vitro-Verfahren

Beim BAT handelt es sich um eine durchflusszytometrische prozentuale Messung von gefärbten Komplexen aus CD63+ Zellen. Sind die Mindestvoraussetzungen von über 0,5% Basophilen im Differentialblutbild erfüllt, werden 5ml Heparinblut des Patienten mit dem entsprechenden Allergen (hier Insektengift) inkubiert. Das Allergen bindet nach Leukozytenisolierung und Stimulationspufferpriming an gebundene spezifische IgE-Moleküle; dadurch werden die basophilen Granulozyten zur Ausprägung von CD63/gb53 angeregt, welches wiederum messbar gemacht wird. (Trautmann 2006, S.171)

Zum Leukotrienfreisetzungstest ist zu sagen, dass es sich ebenfalls um eine der spezifischen Allergiediagnostik zugeordnete Methode handelt. Zellmembranbestandteile aktivierter basophiler Granulozyten sensibilisierter Probanden werden gemessen. Im Anschluss an Inkubations- und Zentrifugationsschritte erfolgt eine quantitative Messung der Sulfidoleukotriene in pg/ml unter Verwendung eines ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). (Renz, et al. 2010) Zur Differenzierung von Doppelsensibilisierungen sowie zur Überwachung der speziellen Immuntherapie (SIT) eignen sich beide Testverfahren.

Wie Leukotrienfreisetzungstest und BAT, welche nicht zu den diagnostischen Routineverfahren zählen (Renz, et al. 2010), findet auch der Histaminfreisetzungstest Anwendung, sollte nach Vortestungen noch Unklarheit darüber herrschen, welches Insekt die allergische Reaktion provoziert hat. Die hohe Sensitivität und Spezifität stellt einen diagnostischen Mehrwert dar, die Gesamtinterpretation muss jedoch immer sorgfältig geprüft und im Kontext gesehen werden. (Scherer, et al. 2008) Bei allen derzeit verwendbaren Testverfahren ist jedoch mit dem Auftreten von falsch positiven wie auch falsch negativen Ergebnissen zu rechnen (Przybilla und Rueff 2010).

2.4.3.4 Rekombinante Allergene

Sollte eine Diskrepanz zwischen klinischem Befund, Ausprägung der Symptomatik des Patienten bezüglich der Überempfindlichkeit gegenüber Hymenopteren und den bislang durchgeführten Hauttestungen wie auch der in-vitro-Diagnostik gegen das Gesamtgift vorliegen, so kann eine Testung mit den bislang vorhandenen rekombinanten Allergenen durchgeführt werden. Diese haben den Vorteil, weniger von CCD-Interaktionen betroffen zu sein. In Bezug auf die in Deutschland relevantesten Hymenopterenallergene sind die isolierten und reproduzierbaren molekularen Einzelallergenkomponenten Api m 1 (*Apis mellifera*) und Ves v 5 (Yellow jacket) verfügbar und bereits in klinischer Anwendung. [(Muller, et al. 2009), (Hofmann, et al. 2011)]

Einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2015 zu Folge gehören neben den Majorallergenen Api m 1 und Ves v 5 auch Ves v 1 zur verfügbaren Routinediagnostik. Die Entsprechung von Api m 1 ist Phospholipase A2, von Ves v 5 das Antigen 5 und von Ves v 1 die Phospholipase A1. (Ollert und Blank 2015) Gemäß Müller sei mittlerweile die Reproduktion der relevantesten Allergene in geklonter oder rekombinanter Form gelungen (Mueller 2001). So verwendete eine Studie aus dem Jahr 2012 zum Ausschluss von Doppelsensibilisierungen, welche auf Kreuzreaktionen zurückzuführen sind, die rekombinanten Antigene Ves v 1 und Ves v 5 sowie Api m 1 und gelangte zu sehr guten Resultaten. Es scheint jedoch so zu sein, dass diese Ergebnisse dahingehend verbessert werden könnten, dass weitere rekombinante spezies-spezifische Majorallergene der Biene in die Diagnostik miteinbezogen werden. (Müller, et al. 2012) Vergleiche hierzu 5.

2.5 Therapie

2.5.1 Spezielle Immuntherapie (SIT)

2.5.1.1 Prinzip und Durchführung

Zur langfristigen Therapie steht die SIT zur Verfügung. Diese verfolgt das Prinzip, entsprechende Allergene in ansteigender Quantität solange zu verabreichen, bis eine definierte Erhaltungsdosis erzielt wurde bzw. Sistieren der Symptomatik eintritt. Von einem ersten klinischen Fall im Altertum wird mit König Mithridates berichtet, welcher sich mit der Ingestion ansteigender toxischer Dosen vor den fatalen Folgen eines potentiellen Vergiftungsanschlag bewahren wollte. Oft handelt es sich bei den zur SIT verwendeten Extrakten um Allergoide, einer Modifikation unterzogenen Allergenen, mit dem Ziel, unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, dafür die immunologische Antwort zu forcieren. (Ring 2004 (1), S.322-350)

Im Falle der Bienen und Wespenallergie existieren sowohl wässrige Extrakte als auch Depotpräparate (Sterry und Paus 1999, S.622). Eine entscheidende Rolle im molekularen Mechanismus stellen die regulatorischen T-Zellen dar, welche IL-10 ausschütten und über verschiedene Wege die an der allergischen Reaktion beteiligten Zellen modulieren. So kommt es beispielsweise zur Interaktion mit B-Zellen, welche daraufhin weniger IgE abgeben, dafür IgG4 ausschütten. Diese wiederum sollen blockierende Funktion den Giftallergenen gegenüber besitzen. [(Ozdemir, et al. 2011), (Pfaar, et al. 2014)] Nach vorheriger Eruierung des die allergische Reaktion auslösenden Giftes wird dieses in der klassischen Form subkutan beispielsweise in den Oberarm injiziert. Die ersten Applikationen werden in stationärer Applikation durchgeführt, wobei die Giftmenge sich jedes Mal in Abhängigkeit vom angewandten Schema bis zur Erhaltungsdosis steigert.

Tabelle 4

Dosierungsschema (µg) gebräuchlicher Therapien. Schema gültig für Patienten, bei welchen maximal gesteigert werden kann. (Ring 2004 (1), S.165)

Tag	Konventionell	Hamburg-Schema	"Ultra-Schnell"
1	0,02	0,001	0,01
	0,04	0,01	0,1
	0,08		1,0
	0,2		10,0
			20,0
2			40,0
			80,0
	0,4	0,1	100,0
	0,8	0,4	100,0
	1,0	0,7	
3	4,0		
	8,0	1,0	
	10,0	4,0	
	20,0	7,0	
4	30,0		
	10,0	10,0	
	20,0	40,0	
	60,0	70,0	
5	70,0		
	40,0	100,0	
	50,0		
	60,0		
6	70,0		
	80,0		
	90,0		
8	100,0		
			100,0
15	100,0	100,0	
22	100,0	100,0	100,0
36	100,0	100,0	
50	100,0	100,0	100,0 (Tag 43)
71	100,0	100,0	100,0 (Tag 71)
92	100,0	100,0	
120	100,0	100,0	100,0 (Tag 99)

Tabelle 4 stellt die derzeit gebräuchlichsten Schemata vor. (Ring 2004 (1), S.165).

In den letzten Jahren hat sich die Ultra-Rush-Therapie als gut verträgliche und wirksame Option herauskristallisiert, welche darüber hinaus Arzt und Patient sowohl logistische, zeitliche somit auch wirtschaftliche Vorteile bringt. Ziel gleich welcher dieser Therapien ist es, ein Toleranzlevel des Allergikers gegenüber den spezifischen Giften zu erreichen, sodass es bei wiederholtem Stichereignis zu Symptombefreiheit kommt. In komplizierten Fällen, wiederholt rückfälliger Patienten existiert die Behandlungsoption mit Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper), welche die Verträglichkeit und somit die Wirksamkeit der SIT verbessern soll. (Przybilla, et al. 2011)

2.5.1.1 Indikation und Kontraindikation

Die Indikation zur SIT wird nach verschiedenen Kriterien gestellt: das auslösende Agens muss schwer zu vermeiden sein, mindestens einmal stattgehabte Systemreaktion sowie praxisrelevante Elevation spezifischer IgE-Werte. Zu den Kontraindikationen zählen neben chronischen und akuten Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, sekundäre Schäden am Reaktionsorgan, Vorliegen kontraindizierter Adrenalingabe beispielsweise stark beeinträchtigende Herzerkrankung, Therapie mit ACE-Hemmern oder Betablockern, Malignome (keine R0-Resektion) auch fehlende Compliance. Relative Kontraindikationen stellen eine aktive Tuberkulose, Hyperthyreose sowie ein Alter unter 5 Jahren dar. Entgegen früherer Ansichten stellen heute Epilepsien und Schwangerschaften keine absolute Kontraindikation mehr dar. So kann eine bereits begonnene SIT gegen Hymenopteregift weitergeführt werden. [(Sterry und Paus 1999, S.622), (Ring 2004 (1), S.322-350)]

2.5.1.1 Therapiedauer, Erfolgsquote, Kontrolle Stichprovokation unter Notfallbereitschaft

Als abgeschlossen kann eine SIT nach 3-5 Jahren betrachtet werden, wobei hierbei nach der individuellen Klinik entschieden werden muss. Es besteht auch die Option, unter Notfallbereitschaft eine Stichprovokation durch ein lebendes Insekt durchzuführen. Dies wird im klinischen Alltag nach 0,5 bis 1,5 Jahren nach Erzielen der angestrebten Dosis von 100 µg empfohlen. (Przybilla, et al. 2011) Die Stichprovokation dient der Kontrolle der Therapiewirksamkeit, zudem kann diese zu einer psychologisch anxiolytischen Erfahrung des Patienten beitragen.

In zahlreichen randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit der SIT bestätigt werden. Die Erfolgsquote liegt bei Pollenallergien bei ca. 70%. (Coors, et al. 2010, S.147), bei Bienengiftallergie bei 75-85% und bei Wespengiftallergie sogar bei 90-95%. (Pfaar, et al. 2014) Andere Studien gehen sogar davon aus, dass die Anwendung der SIT in bis zu 98% Schutz bei Insektengiftallergikern bieten kann. (Golden 2007) Bei entsprechender Indikation kann auch eine positive Kosten-Nutzen – sowie eine Kosten-Effektivitäts-Analyse für die Anwendung einer SIT sprechen. (Pfaar, et al. 2014)

3 Material und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Die Daten, auf welchen diese Arbeit basiert, wurden im Rahmen der KORA-Studie erhoben. KORA steht hierbei für Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg, welche 1999/2001 durchgeführt wurde. Das Patientenkollektiv stammt somit aus der Region um Augsburg, einer Stadt mit 276.542 amtlichen Einwohnern (Stand: 31.12.2013) (Stadt Augsburg, Amt für Statistik und Stadtforschung 2014), welche in einer nordwestlichen Distanz von circa 70 km zur Bayerischen Landeshauptstadt München liegt. Gewählt wurde diese Region, da es sich hierbei um eine relational stabile Population handelt (Kühn 2008, S.53). Ziel war es, an Hand der gewählten Population eine möglichst repräsentative Studiengruppe zu erhalten, um eine Extrapolation auf die Allgemeinbevölkerung durchführen zu können. Somit ist das Kollektiv für Studien, insbesondere potentielle Follow-Up-Studien geeignet.

In unserem Fall liegen zwei Datenkollektive vor, einmal aus der ursprünglichen Studie 1999/2001 (S4) und zum zweiten aus der entsprechenden Follow-Up-Studie (F4) aus den Jahren 2006/2008. Die Studie wurde in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München, deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt durchgeführt.

Die Fallzahl der Studienprobanden liegt mit 4261 verhältnismäßig sehr hoch und setzt sich aus randomisiert ausgewählten Personen aus der Allgemeinbevölkerung zusammen. Alle Studienteilnehmer lagen zwischen 25 und 74 Jahren, wovon 2090 männlichen und 2171 weiblichen Geschlechts waren.

3.2 Studienablauf

Es wurden im Rahmen der KORA Studie anamnestische Gesundheitsdaten an Hand eines knapp 50-seitigen Questionnaires erhoben. Unter anderem wurde das Vorliegen von allergischer Rhinitis, Asthma, atopischem Ekzem sowie Hypersensitivitätsreaktionen auf Insektenstiche erfragt. Vorliegend sind diesbezügliche Daten aus der S4 sowie der F4.

Darüber hinaus wurden an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München in-vitro Messungen an gewonnenen S4-Probanden-Seren auf Gesamt-IgE durchgeführt. Des Weiteren wurden dort die Werte von spezifischem Immunglobulin E (sIgE) gegen Wespengift, Bienengift und eines Inhalationsscreens erhoben. Durchgeführt wurden die IgE-Quantifizierungen anhand des

Immulite 2000[®] Allergy (IML) der Firma Siemens Medical Solution Diagnostik / DPC (Diagnostic Products Corporation)-Biermann.

Tabelle 5

Zusammensetzung des verwendeten Inhalationsscreens

Abkürzung	Getestete Allergene
D1	Dermatophagoides pteronyssinus
E1	Katzenepithel
E5	Hundeepithel
G6	Lieschgras
G12	Roggen
M2	Cladosporium herbarum
T3	Birke
W6	Beifuß

Tabelle 5 beschreibt, welche Allergene im Rahmen des Inhalationsscreens getestet worden sind.

3.3 Immunglobulin-E-Messung

Das bahnbrechende Verfahren zur Messung von im Serum quantifizierbaren spezifischen IgE, RAST, wurde erstmals im Jahre 1967 von Wide, Bennich und Johansson beschrieben, wobei dieses Diagnostikinstrument als Meilenstein in der Allergologie angesehen werden kann (Wide, et al. 1967). Im Zuge der Weiterentwicklung und Präzisierung des Verfahrens wurden etliche Veränderungen durchgeführt. So wurden Analysen mit höheren Bindungskapazitäten und Nutzung nicht isotopischer Labels in der zweiten Generation möglich (Ollert, et al. 2005). Außerdem haben sich Sensitivität sowie Prozessgeschwindigkeit der Verfahren erhöht. Darüber hinaus werden statt radioaktiver Markierungen zum Beispiel photometrische oder fluorimetrische Techniken verwendet.

Der in der vorliegenden Studie verwendete Immulite 2000[®] hat im Vergleich zu anderen Verfahren einen sehr großen Arbeitsbereich von 0,10 kU/l – 100 kU/l und dies unter Verwendung einer echten Nullpunktkalibrierung. Dies war beispielsweise bei einigen Verfahren der zweiten Generation noch nicht möglich; so arbeiteten diese mit einem cut-off von 0,35 kU/l und konnten lediglich unter Zuhilfenahme der Extrapolation präzise kleinere Werte schätzen. Es handelt sich bei diesem Immunoassay der dritten Generation um ein Verfahren, welches mit chemo-

lumineszierenden Enzymen arbeitet. Angabe der Ergebnisse erfolgt in Klassen sowie quantitativ in kU/l, er verfügt über stabile Ausgabewerte, benötigt für einen Auswertungsprozess lediglich 65 Minuten und arbeitet mit Flüssigphasenallergenen bei einer Sensitivität von 0,2 kU/l. (Li, et al. 2004)

Im Studienvergleich zum ebenfalls gängig verwendeten CAP-Verfahren hat sich herausgestellt, dass die Analyseergebnisse des Immulite 2000[®] Verfahrens mindestens gleichwertig sind (Ollert, et al. 2005). Der genaue Ablauf bei diesem Chemo-Lumineszenz-Immunoassay Immulite 2000[®] stellt sich wie folgt dar:

In flüssiger Phase werden spezifische IgE des Probandenserums mit Allergenen für 30 Minuten inkubiert. Zum Zwecke der Trennung sind die Allergene mit Biotin als Ligand konjugiert, als Anti-Ligand fungiert eine Streptavidin-beschichtete Festphase. Als nächster Schritt erfolgt das Auswaschen des ungebundenen Materials. Nach Zugabe von monoklonalen Anti-IgE (Sekundäntikörper), welche mit alkalischer Phosphatase markiert werden, wird erneut eine Inkubationsphase von 30 Minuten durchgeführt. Im Anschluss daran ist eine weitere Waschung nötig, woraufhin nach Addition von luminogenem Substrat das quantifizierbare Lumineszenzsignal gemessen wird. Dies resultiert aus in Komplexen gebundenen spezifischen IgE-Antikörpern. Somit entsteht ein stärkeres Signal, je mehr IgE-Komplexen in der Patientenprobe vorzufinden waren. (Li, et al. 2004) Anschließend werden die Ergebnisse mit Eichkurven verglichen, in kU/l umgerechnet und den entsprechenden Klassen zugeordnet.

Tabelle 6

Spezifische IgE-Klasseneinteilung gemäß Immulite 2000[®]-Allergie

(Siemens Healthcare Diagnostics 2012)

Klasse	in kU/l	Reaktivität
0	< 0,1	keine
0/I	0,1- 0,34	sehr niedrig
I	0,35 - 0,69	niedrig
II	0,7 - 3,49	leicht erhöht
III	3,5 - 17,49	hoch
IV	17,5 - 52,49	sehr hoch
V	52,5 - 99,9	sehr hoch
VI	>= 100	sehr hoch

In Tabelle 6 werden die Messgrenzen in kU/l, die entsprechende Klasseneinteilung und Reaktivität gemäß den Herstellermaßgaben des Immulite 2000® Siemens Healthcare Diagnostics dargelegt. Dieses Schema dient der Zuordnung der Messwerte zu den spezifischen IgE-Klassen in der Arbeit.

3.4 Statistische Auswertung

Die auf der oben genannten Basis erhobenen Daten wurden im Anschluss daran statistisch unter Verwendung von SPSS Version 14.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) und Excel 2011 (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) aufgearbeitet.

Im weiteren Verlauf wurde bei quantitativ stetigen Parametern eine Analyse der Standardabweichungen, von Mittelwerten und Spannweiten der Minimal- und Maximalwerte durchgeführt. Des Weiteren wurden zur Analyse Kreuztabellen bei unabhängiger Variablenwahl sowie Korrelationsanalysen herangezogen. Gerade zur Analyse von Verteilungen und Ausreißern eignen sich die verwendeten Boxplots. Hierbei war der Bezugspunkt der Interquartilsbereich, 50% der Werte liegen innerhalb der Boxen. Zusätzlich wurden die Mediane angegeben, sowie die 25% und 75%-Perzentile. Diejenigen Werte, welche sich außerhalb der Telegraphen, also außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsbereichs befinden werden als Ausreißer dargestellt. Als Extremwerte werden diejenigen bezeichnet, welche mehr als 3-fach abweichen.

Zur graphischen Verdeutlichung wurden neben Boxplots und Korrelationsstreudiagrammen, Kreis- und Balkendiagramme verwendet. Nach der deskriptiven und explorativen Auswertung erfolgt auf dieser Basis die Interpretation im epidemiologischen Kontext sowie Analyse potentieller Kausalzusammenhänge.

In der Literatur werden verschiedene IgE-cut-off-Werte verwendet- cut-off 0,1 kU/l und 0,35 kU/l. Es gibt Hinweise, dass in Kombination mit weiterer Diagnostik durch die Verwendung des cut-offs 0,1 kU/l gerade bei Patienten mit sehr niedrigen sIgE gegenüber Giftbestandteilen eine Sensitivität von 100% (bei Wespengiftallergie) erzielt werden kann. (Ollert und Blank 2015)

Daher werden beide cut-offs in dieser Arbeit angegeben. So wird die Klasse 0/I in der ersten Variante (cut-off 0,1 kU/l) als kleinste Ausprägung der Sensibilisierung gewertet. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der Klasse 0/I zu denen der nicht-sensibilisierten Probanden gerechnet, was einem cut-off von 0,35 kU/l entspricht. Als Sensibilisierung werden folglich alle Klassen von I-VI gewertet. In der nachfolgenden Arbeit werden beide Möglichkeiten angegeben. Hierbei kann der cut-off von 0,35 kU/l in Klammer hinter dem cut-off von 0,1 kU/l aufgeführt sein.

Es gilt also beispielsweise in Abbildung 6:

34,3% ($\text{cut-off}=0,1$) beziehungsweise 23,1% ($\text{cut-off}=0,35$) weisen erhöhte IgE-Werte bei Bienengift auf:

34,3% (23,1%)

65,7% ($\text{cut-off}=0,1$) beziehungsweise 76,9% ($\text{cut-off}=0,35$) der Untersuchten ($n_{\text{Biene}}=4124$) weisen keine Sensibilisierung auf: 65,7% (76,9%)

Im Rahmen der Korrelationsanalysen wird von folgender Interpretation ausgegangen:

Tabelle 7

Trennschärfekoeffizienzen (Bortz und Döring 2006, S.220)

Werte	Korrelationsgrad
< 0,3	schwache Korrelation
0,3 - 0,5	mittelstarke Korrelation
> 0,5	starke Korrelation

Tabelle 7 stellt die in der vorliegenden Arbeit in Korrelationsanalysen verwendeten Trennschärfekoeffizienten dar.

4 Ergebnisse

4.1 Probanden

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Im Rahmen des Probandenkollektivs der KORA-Studie¹, welches sich aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert, liegt folgende geschlechtsspezifische Verteilung der Probanden vor. Bei einer Gesamtanzahl (N) von 4261 Personen handelt es sich um eine annähernd gleichmäßige Geschlechtsverteilung. Abbildung 3 visualisiert dies, wobei 51,0% (2171) der 4261 Personen auf Frauen und 49,0% (2090) auf männliche Probanden entfallen.

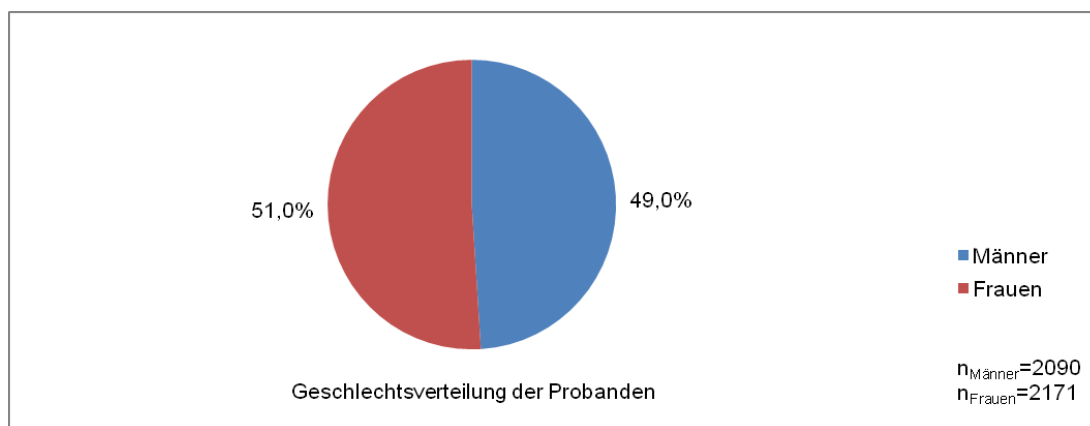


Abbildung 3

Geschlechtsspezifische Verteilung der Studienprobanden aus der Allgemeinbevölkerung.

Es liegt ein nahezu gleichverteiltes Ausgangskollektiv aus Männern (49%) und Frauen (51%) vor.

4.1.2 Altersverteilung

4.1.2.1 Verteilung der Probanden in 5-Jahresaltersgruppen

Ausgehend von einer Gesamtanzahl von N=4261 werden Probanden anhand ihres Alters in 10 Gruppen unterteilt. Es werden jeweils die Individuen von 5 Jahrgängen in einer Gruppe zusammengefasst. Somit ergibt sich, wie in Abbildung 4 zu erkennen ist, dass jede 5-Jahresaltersgruppe im Rahmen der Gesamtanzahl mit circa 10% repräsentiert wird. Wobei auffällt,

¹ Bezieht sich im Folgenden auf die Studie S4. Der Übersicht halber wird an dieser Stelle auf eine vergleichende Darstellung der F4-Population verzichtet, da es sich bei der F4 um das Follow-Up-Kollektiv handelt und somit aus den Grundstrukturgraphiken keine relevanten Mehrinformationen gezogen werden können.

dass auf die Gruppe der 30-34-jährigen mit 12,1% der größte Anteil entfällt. Mit 7,8% sind die 25-29-jährigen die kleinste Gruppe, gefolgt von den 70-74-jährigen mit 8,2%.

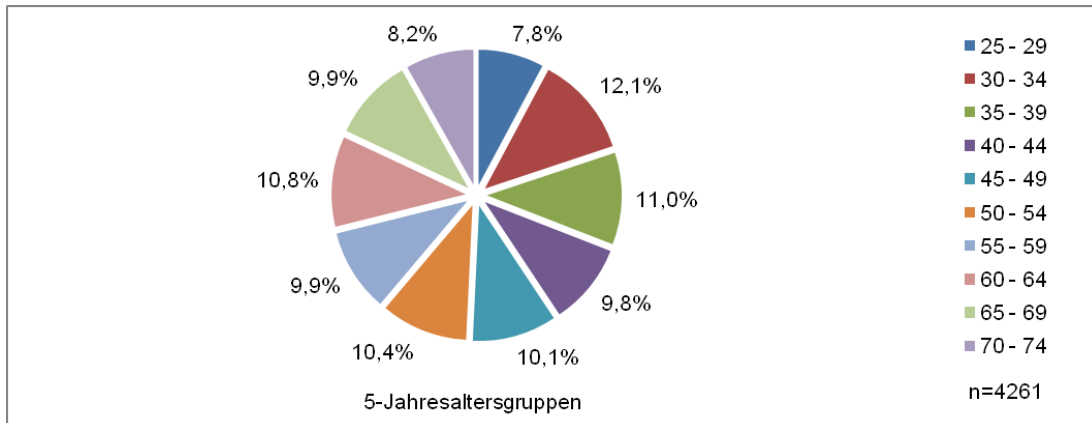


Abbildung 4

Bestimmung der Altersstruktur der Studienprobanden, untergliedert in 5-Jahresaltersgruppen.

Hier liegt eine homogene Verteilung der Personen vor, so ist jede Altersgruppe zu circa 10% repräsentiert.

4.1.2.2 Verteilungskurve

Unter Berücksichtigung der Grundgesamtheit von N=4261 ist für die Stichprobenauswertung die Verteilung der Probanden auf die jeweiligen 5-Jahresgruppen dargestellt. Es handelt sich um ein gleichverteiltes Kollektiv, welches somit eine optimale Berechnungs- und Auswertungsgrundlage bietet.

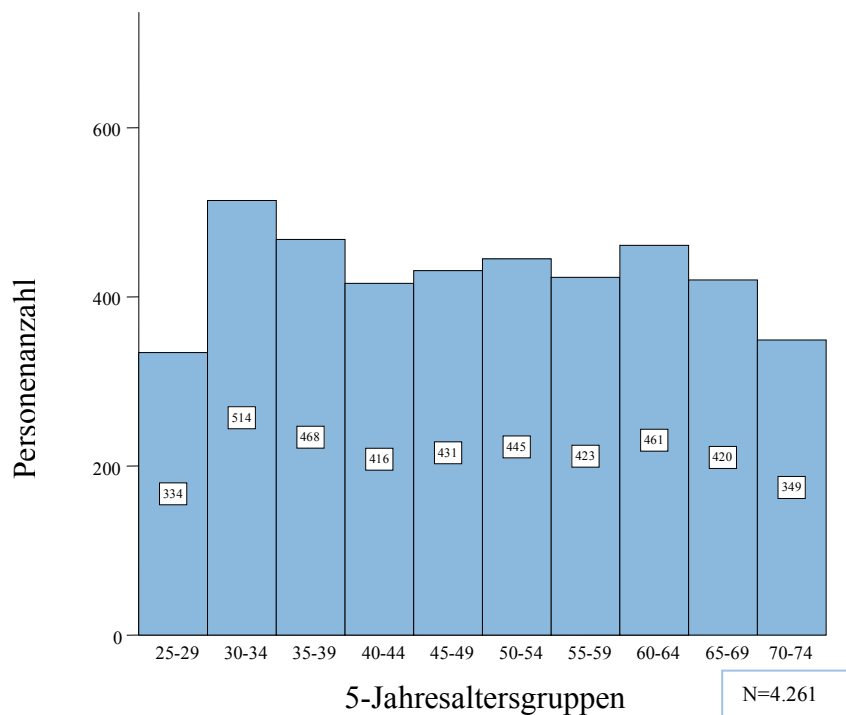


Abbildung 5

Verteilung der Studienprobanden nach 5-Jahresaltersgruppen.

Bezugnehmend auf das Alter liegt das Minimum bei 25, bezeichnet also das Alter der jüngsten Probanden, das Maximum liegt bei 74. Der Median ist bei 49 Jahren, wobei sich der Mittelwert bei 49,18 Jahren befindet.

4.2 Spezifische IgE-Klassenverteilung

4.2.1 Biene

4.2.1.1 Gesamt

In Abbildung 6 ist die prozentuale Probandenverteilung auf Klassen angegeben. Die Klasseneinteilung ist auf im Immulite 2000[®]-Verfahren gemessene Ergebnisse zurückzuführen. Im vorliegenden Fall wird auf spezifische IgE-Werte gegenüber Bienenvenombestandteilen Bezug genommen. Bei einem cut-off von 0,1 kU/l weisen 34,3% der Probanden erhöhte IgE-Werte gegenüber Bienengift auf (cut-off 0,35 kU/l : 23,1%). 65,7% der Untersuchten zeigen unter cut-off von 0,1 kU/l keine Sensibilisierung (cut-off 0,35 kU/l : 76,9%), wie in Abbildung 6 zu sehen ist.

Spezifische IgE-Klassenverteilung bezogen auf 4124 Probanden: Bei 11,3% lag Klasse II, bei 11,2% Klasse 0/I vor. Die Klasse I war mit 6,4% und Klasse III mit 4,5% der Personen

repräsentiert. Weit weniger stark vertreten waren Klasse IV mit 0,7%, sowie die höchsten IgE-Klassen V und VI mit jeweils 0,1%.

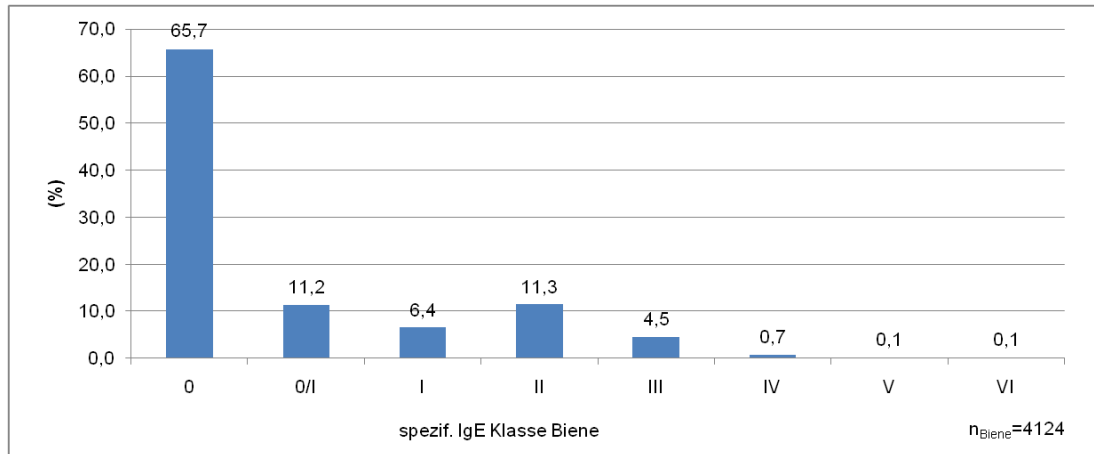


Abbildung 6

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Bienenvenom.

Bei einem cut-off von 0,1 kU/l weisen 34,3% der Probanden erhöhte IgE-Werte gegenüber Bienengift auf (cut-off 0,35 kU/l : 23,1%). Innerhalb der Klassen der Sensibilisierten stellt Klasse II mit 11,3% die größte Gruppe dar.

4.2.1.2 Geschlechtsspezifisch

Im Rahmen der Auswertung war es von Interesse geschlechtsspezifische Daten zu erhalten. So stellt Abbildung 7 die Klassenverteilung spezifischer IgE-Werte gegenüber Bienengift unter Berücksichtigung der Geschlechter dar. Gewertet wurden 2039 männliche und 2085 weibliche Probanden.

42,1% (cut-off 0,35 kU/l: 29,5%) der Männer weisen eine Sensibilisierung auf Bienengift auf, im Gegensatz dazu nur 26,7% (cut-off 0,35 kU/l: 16,9%) der Frauen. Bezogen auf 4125 Probanden lagen für die sensibilisierten Männer die höchsten Werte in Gruppe II mit 14,7% vor, gefolgt von Gruppe 0/1 mit 12,6%, Gruppe III mit 5,4%, Gruppe IV mit 1,1. Gruppe V und VI liegen bei minimalen Werten von 0,0% und 0,1%.

Die Verteilung der Frauen lag am höchsten in Gruppe 0/1 mit 9,8%, gefolgt von II mit 8,1%, I mit 4,7, III mit 3,6 sowie mit einigem Abstand Gruppe V mit 0,3%, IV mit 0,1 und IV mit 0,0%.

Die Ergebnisse weisen Signifikanz auf ($p < 0,05$).

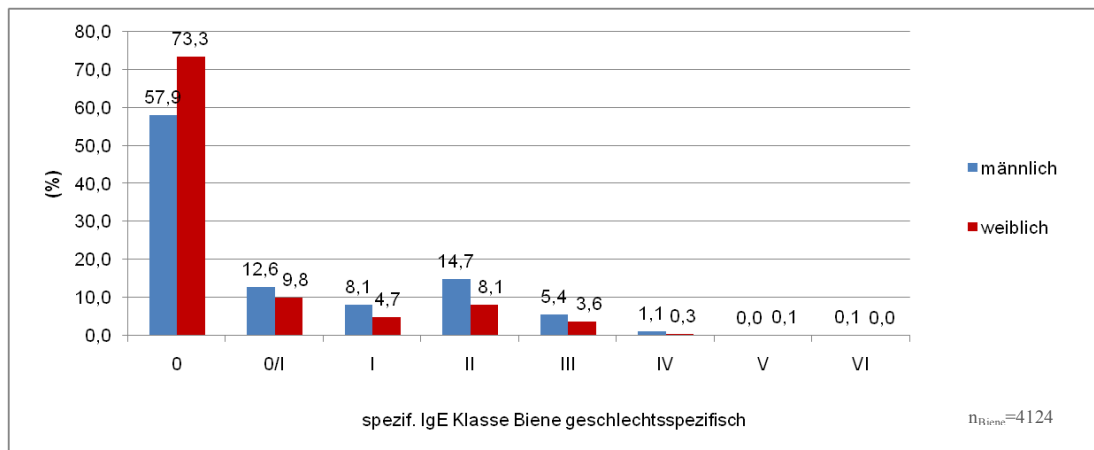


Abbildung 7

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Bienenvenom – zusätzliche geschlechtsspezifische Differenzierung.

42,1% (cut-off 0,35 kU/l: 29,5%) der Männer weisen eine Sensibilisierung auf Bienengift auf, im Gegensatz dazu nur 26,7% (cut-off 0,35 kU/l: 16,9%) der Frauen. ($p < 0,05$)

4.2.2 Wespe

4.2.2.1 Gesamt

Nach Eruiierung der Sensibilisierungen gegenüber Bienengift, liegt hier nun eine Auswertung der spezifischen IgE auf Wespengift vor. Bezogen auf die Grundgesamtheit ($n_{\text{Wespe}}=4129$) beschreibt Abbildung 8 die Verteilung der spezifischen IgE gegenüber Wespengift in Klassen. Ein Anteil von 44,8% (cut-off 0,35 kU/l: 31,7%) der Probanden weist erhöhte IgE-Werte gegenüber Wespengift auf. Keine Sensibilisierung zeigen 55,2% (cut-off 0,35 kU/l: 68,3%).

Spezifische IgE-Klassenverteilung: Klasse II ist mit 14,5%, Klasse 0/I mit 13,1%, Klasse I mit 8,4% und Klasse III mit 7,3% vertreten. Deutlich darunter liegen Klasse IV mit 1,4%, Klasse V mit 0,2% sowie Klasse VI mit 0,05%.

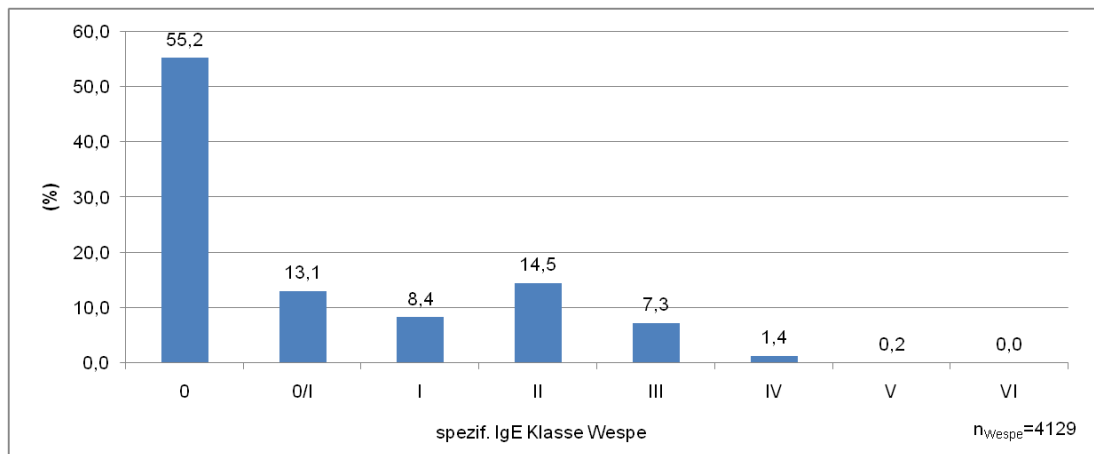


Abbildung 8

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Wespenvenom.

44,8% (cut-off 0,35 kU/l: 31,7%) der Probanden weisen erhöhte IgE-Werte gegenüber Wespengift auf. Innerhalb der Klassen der Sensibilisierten stellt Klasse II mit 14,5% die größte Gruppe dar.

4.2.2.2 Geschlechtsspezifisch

Auch in Bezug auf Wespengift erfolgt hier die differenzierte geschlechtsspezifische Betrachtung. Abbildung 9 stellt die geschlechtsspezifische Klassenverteilung von IgE gegenüber Wespengift dar. Hierbei sind die Prozente innerhalb der Geschlechter jeweils auf 100% bezogen bei einer Gesamtanzahl von $n_{\text{Wespe}}=4129$.

48,4% (cut-off 0,35 kU/l: 34,4%) der Männer zeigen erhöhte spezifische IgE-Werte auf Wespengift, Frauen liegen mit 41,3% (cut-off 0,35 kU/l: 29,1%) knapp darunter. Wie schon in Geschlechtsspezifisch 4.2.1.2 liegt der höchste Wert der sensibilisierten Männer in Klasse II (15,7%), gefolgt von 14,0% in Klasse 0/1, 9,05 in Klasse I sowie 7,8% in Klasse III. Weit darunter 1,5% in IV, 0,3% in V und 0,1% in VI.

Für weibliche Probanden lag der Sensibilisierungshöchstprozentsatz mit 13,4% auch in Klasse II, gefolgt von 12,2% in Klasse =/I, 7,7% in I, 6,7% in III sowie mit Distanz 1,3% in IV, 0,1 in V, 0,0 in IV. Die Ergebnisse sind signifikant ($p<0,05$).

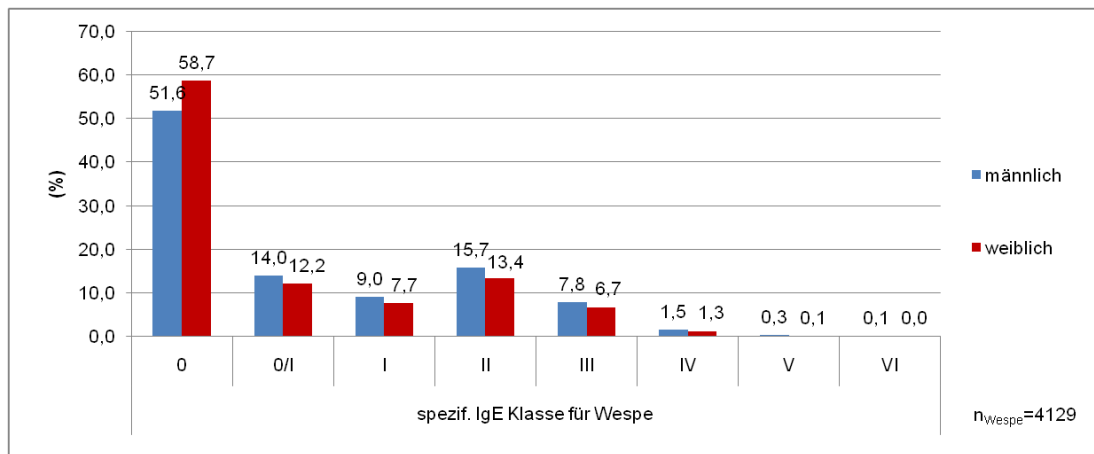


Abbildung 9

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Wespenvenom – additional geschlechtsspezifische Differenzierung.

48,4% (cut-off 0,35 kU/l: 34,4%) der Männer zeigen erhöhte spezifische IgE-Werte auf Wespengift, Frauen liegen mit 41,3% (cut-off 0,35 kU/l: 29,1%) knapp darunter. Die innerhalb der Sensibilisierten am stärksten vertretenen Gruppen für Männer und Frauen finden sich jeweils in Klasse II. ($p < 0,05$)

4.2.3 Inhalationsscreen

4.2.3.1 Gesamt

Im Folgenden wird nun die Sensibilisierung in Form von spezifischen IgE-Parametern auf einen in Tabelle 5 differenziert dargestellten Inhalationsscreen gemessen. Ein Anteil von 36,6% (cut-off 0,35 kU/l: 27,0%) der Probanden weist erhöhte IgE-Werte gegenüber dem vorliegenden Inhalationsscreen auf, wie Abbildung 10 zu entnehmen ist. Keine Sensibilisierung auf den Inhalationsscreen zeigen 63,4% (cut-off 0,35 kU/l: 73%) unter Bezug auf $n_{\text{Inhalationsscreen}}=4134$.

Eine spezifische IgE-Klassenverteilung lag absteigend wie folgt vor: 9,6% der gültigen Probanden lagen bei Klasse 0/I, 8,3% bei Klasse III, 6,6% bei Klasse II, 5,7% bei Klasse IV, 1,8% bei Klasse V und 0,4% bei Klasse VI.

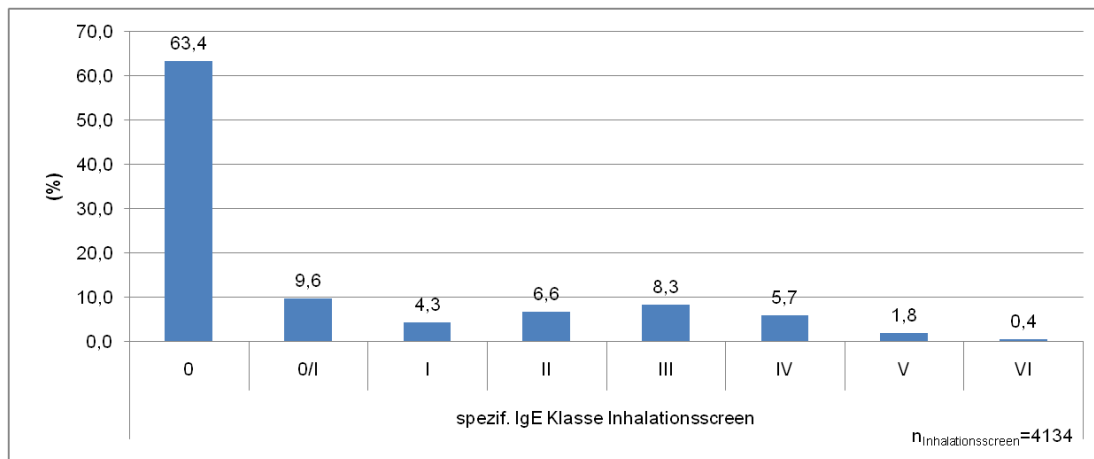


Abbildung 10

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Inhalationsscreen.

36,6% (cut-off 0,35 kU/l: 27,0%) der Probanden weisen erhöhte IgE-Werte gegenüber dem vorliegenden Inhalationsscreen auf. Je nach cut-off liegt die größte Gruppe innerhalb der Sensibilisierten in Klasse 0/I mit 9,6% oder III mit 8,3%.

4.2.3.2 Geschlechtsspezifisch

Bei der simultanen klassen- sowie geschlechtsbezogenen Auswertung spezifischer Inhalationsscreen IgE-Parameter in Abbildung 11 weisen 40,6% (cut-off 0,35 kU/l: 30,0%) der Männer und 32,81% (cut-off 0,35 kU/l: 24,2%) der Frauen Inhalationsscreen-Sensibilisierungen auf. Bezogen auf die Männer lag folgende Reihenfolge der Klassen in absteigender Prozentzahl der Sensibilisierten vor: 10,6% in Klasse 0/I, 8,8% in III, 7,8 in II, 6,0% in IV, 5,0% in I, sowie lediglich 1,9% in V und 0,5% in Klasse VI. Bei den weiblichen Probanden stellte sich die Verteilung in annähernd gleicher Klassenreihenfolge dar. Höchste Werte der Sensibilisierten in Klasse 0/I mit 8,6%, 7,9% in III, 5,5% in II und IV, 3,5% in I sowie 1,6% in V, 0,2% in Klasse VI. Die Ergebnisse weisen Signifikanz auf ($p < 0,05$).

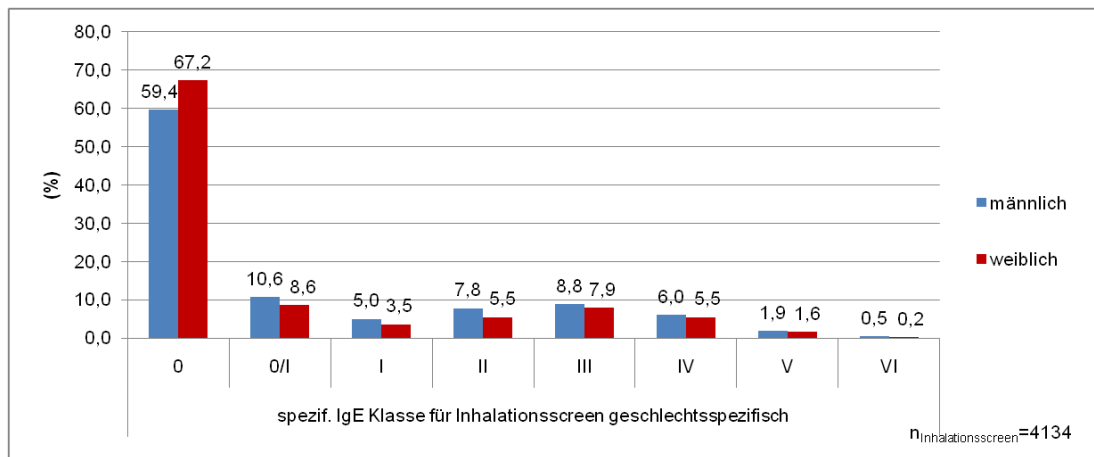


Abbildung 11

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Inhalationsscreen – additional geschlechtsspezifische Differenzierung.

40,6% (cut-off 0,35 kU/l: 30,0%) der Männer und 32,81% (cut-off 0,35 kU/l: 24,2%) der Frauen zeigen Inhalationsscreen-Sensibilisierungen. ($p < 0,05$)

Beim Vergleich der Prävalenzen von spezifischem IgE auf Bienen- und Wespengift ist auffällig, dass bis zu 10% mehr Personen bezogen auf die Gesamtheit eine Sensibilisierung auf Wespengift aufweisen:

44,8% (cut-off 0,35 kU/l: 31,7%) im Vergleich zu spezifischen IgE-Antikörpern auf Bienengift 34,3% (cut-off 0,35 kU/l: 23,1%). Die Sensibilisierungsraten auf den Inhalationsscreen lagen mit 36,6% (cut-off 0,35 kU/l: 27,0%) unterhalb der Werte von Wespengift und oberhalb derer für Bienengift.

4.2.4 Übersicht der spezifischen IgE-Klassen in Bezug auf die getesteten Parameter

4.2.4.1 Nach Insekten/Inhalationsscreen

Um die gerade erwähnte Kurzzusammenfassung zu verdeutlichen bietet Abbildung 12 eine graphische Übersicht der spezifischen IgE-Klassen in Bezug auf Bienengift ($n_{\text{Biene}}=4124$), Wespengift ($n_{\text{Wespe}}=4129$) und Inhalationsscreen ($n_{\text{Inhalationsscreen}}=4134$) in prozentualer Skala der y-Achse.

Zu entnehmen sind die Sensibilisierungsraten gegenüber Bienengift 34,3% (cut-off 0,35 kU/l: 23,1%), Wespengift 44,8% (cut-off 0,35 kU/l: 31,7%) und Inhalationsscreen 36,6% (cut-off 0,35 kU/l: 27,0%).

Darüber hinaus wird das klare Überwiegen der Klasse 0 verdeutlicht sowie eine starke erwartete Unterrepräsentation der hohen IgE-Klassen. Auffällig stark innerhalb der Sensibilisierten vertreten ist die Klasse II bei Bienengift mit 11,3% und Wespengift mit 14,5%. In der Auswertung der spezifischen IgE-Werte gegenüber des Inhalationsscreens lag die höchste IgE-Klassenverteilung (die 0/I-Kategorie wegen des cut-offs ausgenommen) nicht in der Klasse 2 mit 6,6%, sondern in Klasse III mit 8,3%.

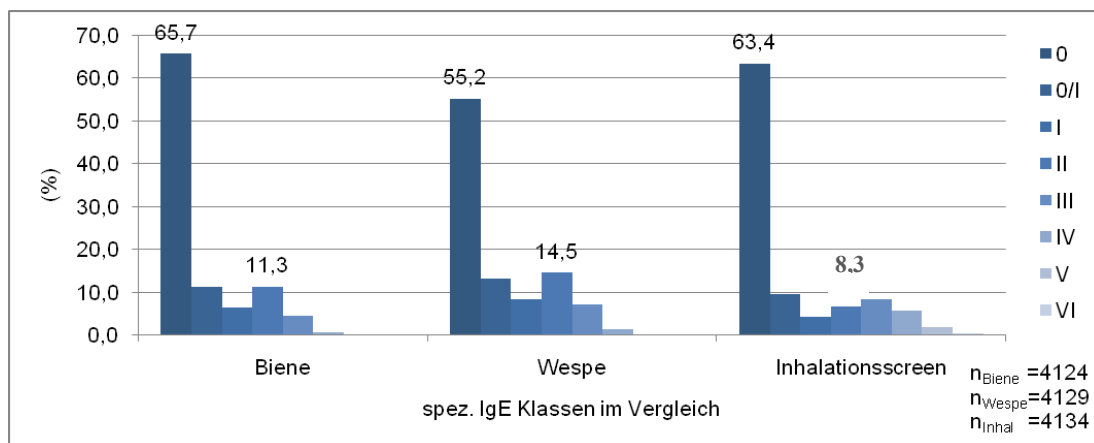


Abbildung 12

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung – Auswertungsfokus auf jeweiligem Insekt beziehungsweise dem Inhalationsscreen.

Die Sensibilisierungsraten gegenüber Bienengift liegen bei 34,3% (cut-off 0,35 kU/l: 23,1%), gegenüber Wespengift bei 44,8% (cut-off 0,35 kU/l: 31,7%) und gegenüber dem Inhalationsscreen bei 36,6% (cut-off 0,35 kU/l: 27,0%).

4.2.4.2 Nach Klasse

Abbildung 13 stellt eine Übersicht der spezifischen IgE-Klassen in Bezug auf die getesteten Parameter dar. Die Grundmengen differieren wie folgt: $n_{\text{Biene}}=4124$, $n_{\text{Wespe}}=4129$, $n_{\text{Inhalationsscreen}}=4134$. Hervorzuheben sind die jeweils in Prozent angegebenen Spitzenwerte innerhalb der Klassenwertung. Mit 65,7% innerhalb der spezifischen IgE auf Bienengift liegt hier innerhalb der Klasse 0 der maximale Wert. Spezifische IgE-Werte auf Wespengift übertreffen die Prozentzahlen der anderen Kategorien in den Klassen 0/I mit 13,1%, in Klasse I mit 8,4% und in

Klasse II mit 14,5%. In den hohen Klassen IV (5,7%), V (1,8%) und IV (0,4%) sind die höchsten Werte beim Inhalationsscreen zu finden.

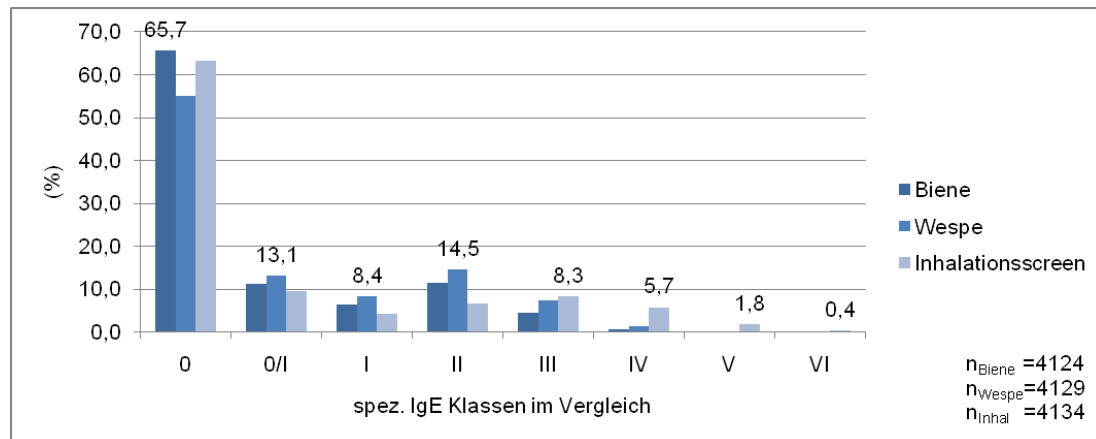


Abbildung 13

Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung – Auswertungsfokus liegt in der Untersuchung der jeweiliger Subklasse.

Spezifische IgE-Werte auf Wespengift übertreffen die Prozentzahlen der anderen Kategorien in den Klassen 0/I mit 13,1%, in Klasse I mit 8,4% und in Klasse II mit 14,5%.

4.2.4.3 Sensibilisierungsraten in Bezug auf die Grundgesamtheit cut-off 0,1 kU/l

Abbildung 14 bietet einen graphischen Überblick der Sensibilisierungsraten der drei Parameter Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen in Bezug auf die Grundgesamtheit.

Bei einem cut-off von 0,1 kU/l sind 34,3% auf Bienengift sensibilisiert ($n_{\text{Biene}}=4124$). In Bezug auf 4129 Probanden ($n_{\text{Wespe}}=4129$) fand sich eine Sensibilisierung auf Wespengift in 44,8% der Fälle. Bei 35,6% sprachen die IgE-Werte für eine Sensibilisierung auf den Inhalationsscreen, das Kollektiv bestand hier aus 4134 Personen ($n_{\text{Inhalationsscreen}}=4134$).

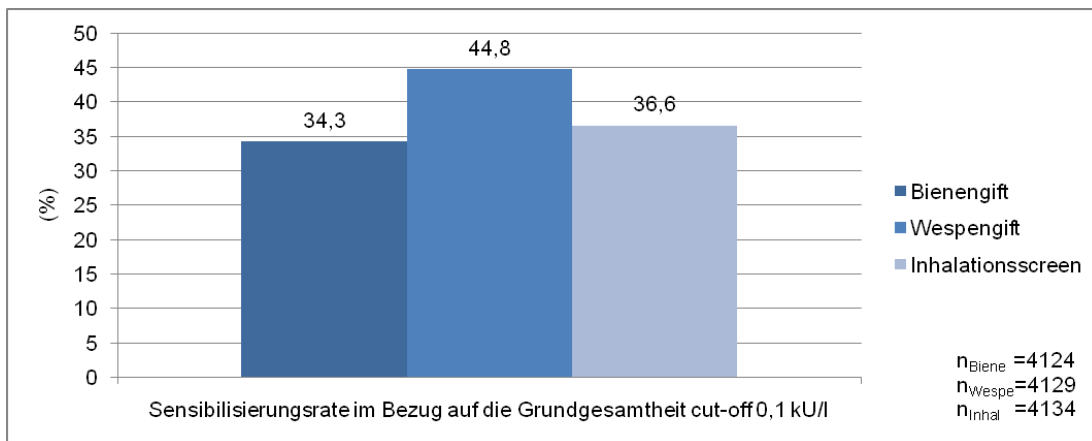


Abbildung 14

Übersicht über die prozentualen Sensibilisierungsraten für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,1 kU/l.

Die Sensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung liegen für Wespengift am höchsten mit 44,8%, für den Inhalationsscreen bei 36,6% und für Bienengift bei 34,3%.

4.2.4.4 Sensibilisierungsraten geschlechtsspezifisch cut-off 0,1 kU/l

Im Gegensatz zu Abbildung 14 sind in der untenstehenden Abbildung 15 Sensibilisierungsraten zusätzlich unter dem Aspekt der Geschlechtsverteilung ausgewertet. Auch hier gelten die Werte für einen cut-off von 0,1 kU/l.

Die Männer weisen sowohl bezüglich spezifischer IgE Antikörper gegenüber Bienengift (42,1%), Wespengift (48,4%) als auch Inhalationsscreen (40,6%) eine höhere Prävalenz auf als Frauen. Diese liegen bei 26,7% bei Bienengift, 41,3% bei Wespengift und 32,8% bei IgE-Werten gegenüber Inhalationsscreen. Am deutlichsten ist der Unterschied in Bezug auf Bienengiftsensibilisierung. Hier liegt eine Differenz von 15,4% vor. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

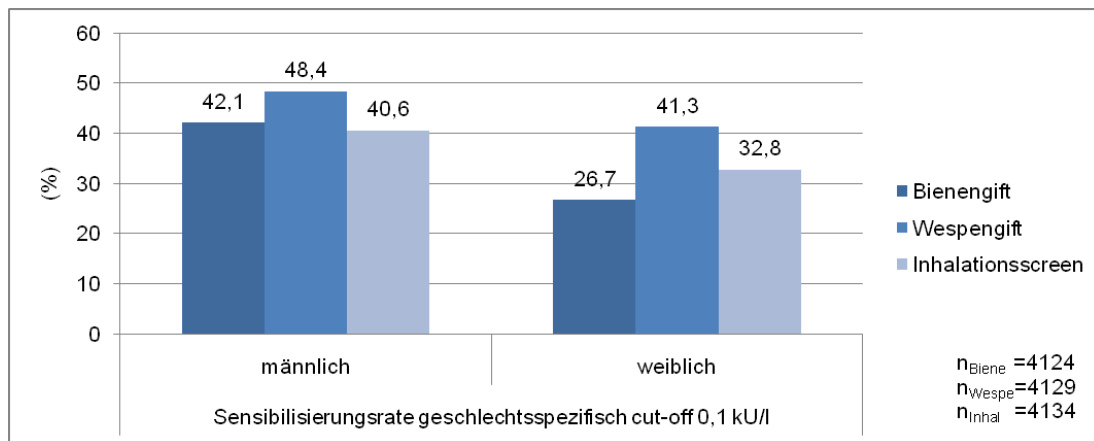


Abbildung 15

Überblick über die prozentualen Sensibilisierungsraten für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,1 kU/l – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Männer weisen sowohl bezüglich spezifischer IgE Antikörper gegenüber Bienengift (42,1%), Wespengift (48,4%) als auch Inhalationsscreen (40,6%) eine höhere Prävalenz auf als Frauen. ($p < 0,05$)

Im Einzelnen erhaben sich folgende Ergebnisse:

- 42,1% (29,5%, $n=2039$) der Männer weisen eine Sensibilisierung auf Bienengift auf, im Gegensatz dazu nur 26,7% (16,9%, $n=2085$) der Frauen.
- 48,4% (34,4%, $n=2042$) unter den Männern zeigen spezifische IgE auf Wespengift, die Frauen liegen mit 41,3% (29,1%, $n=2087$) knapp darunter.
- 40,6% der Männer (30,0%, $n=2046$) und 32,8% der Frauen (24,2%, $n=2088$) zeigen spezifische IgE auf Inhalationsscreen.

4.2.4.5 Sensibilisierungsraten in Bezug auf die Grundgesamtheit cut-off 0,35 kU/l

Analog zu Abbildung 14 werden in der vorliegenden Abbildung 16 ebenfalls die Sensibilisierungen bezogen auf Grundgesamtheit dargestellt, lediglich mit dem Unterschied der höher gesetzten cut-off Grenze von 0,35 kU/l. Statt bei 34,3% (cut-off 0,1 kU/l) liegt die Sensibilisierungsrate bei Bienengift nun bei 23,1%. Wespengiftsensibilisierungen sinken von 44,8% auf 31,7%, Inhalationsscreenwerte von 36,6% auf 27%.

Somit liegt die größte Differenz (13,1 Prozentpunkte) in der Wespengiftkategorie.

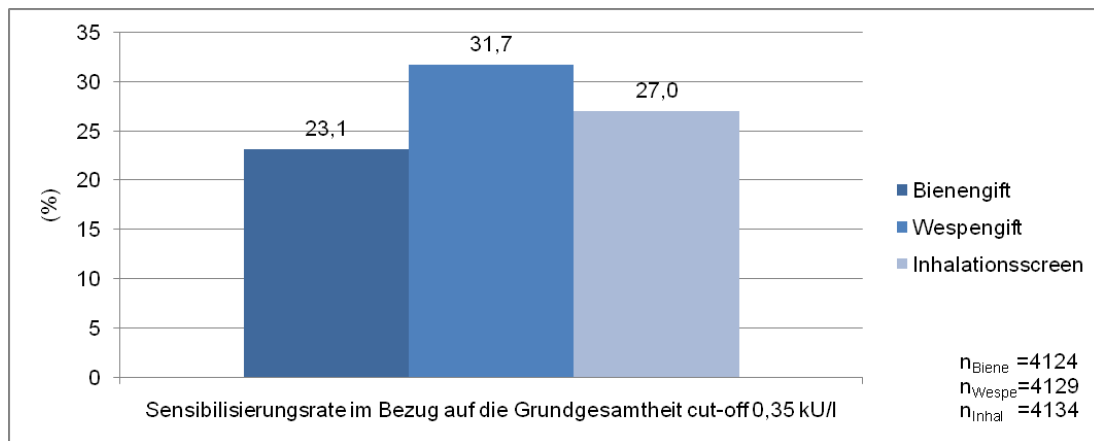


Abbildung 16

Überblick über die prozentualen Sensibilisierungsraten für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,35 kU/l.

Statt bei 34,3% (cut-off 0,1 kU/l) liegt die Sensibilisierungsrate bei Bienengift nun bei 23,1%. Wespengiftsensibilisierungen sinken von 44,8% auf 31,7%, Inhalationsscreenwerte von 36,6% auf 27%.

4.2.4.6 Sensibilisierungsraten geschlechtsspezifisch bei cut-off 0,35 kU/l

Abbildung 15 und Abbildung 17 sind als analog anzusehen, wobei sie sich in ihrem cut-off-Wert unterscheiden. In Abbildung 17 liegt eine Auswertung der spezifischen Sensibilisierungen unter Geschlechtsbezug und bei einem cut-off von 0,35 kU/l vor.

Sowohl in der Gruppe der Männer mit 34,3% als auch in der Gruppe der Frauen mit darunterliegenden 29,1% werden die höchsten Werte in der Kategorie des Wespengifts ($n_{\text{Wespe}}=4129$) erzielt. Bei den Männern liegen die nächst höchsten Sensibilisierungen beim Inhalationsscreen bei 30,0%, dies gilt allerdings mit lediglich 24,2% auch bei Frauen. An letzter Stelle steht bei beiden Geschlechtern die Sensibilisierungsrate auf Bienengift bei 29,5% der männlichen und bei 16,9% der weiblichen Probanden. Somit liegen hier auch die größten Geschlechtsunterschiede, nämlich mit 12,6 Prozentpunkten. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

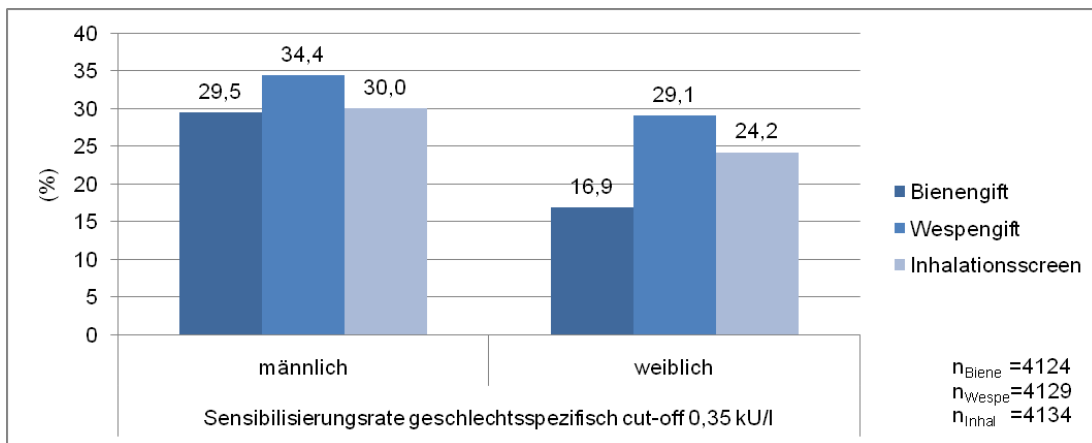


Abbildung 17

Überblick über die prozentualen Sensibilisierungsraten mit geschlechtsspezifischer Differenzierung für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,35 kU/l

Sowohl in der Gruppe der Männer mit 34,3%, sowie in der Gruppe der Frauen mit darunterliegenden 29,1% werden die höchsten Werte in der Kategorie des Wespengifts ($n_{\text{Wespe}}=4129$) erzielt. ($p < 0,05$)

Tabelle 8

Gegenüberstellung der verschiedenen cut-off Werte in Bezug auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen bei geschlechtsspezifischer Differenzierung.

In Tabelle 8 wird verdeutlicht, dass die Werte der männlichen diejenigen der weiblichen Probanden in jeder der vorliegenden Kategorien (Bienengift, Wespengift, Inhalationsscreen) unabhängig des cut-offs übertreffen.

	Männer	Frauen
Bienengift	42,1% (29,5%)	26,7% (16,9%)
Wespengift	48,4% (34,4%)	41,3% (29,1%)
Inhalationsscreen	40,6% (30,0%)	32,8% (24,2%)

4.3 Gesamt-IgE- Verteilung

4.3.1 Gesamt

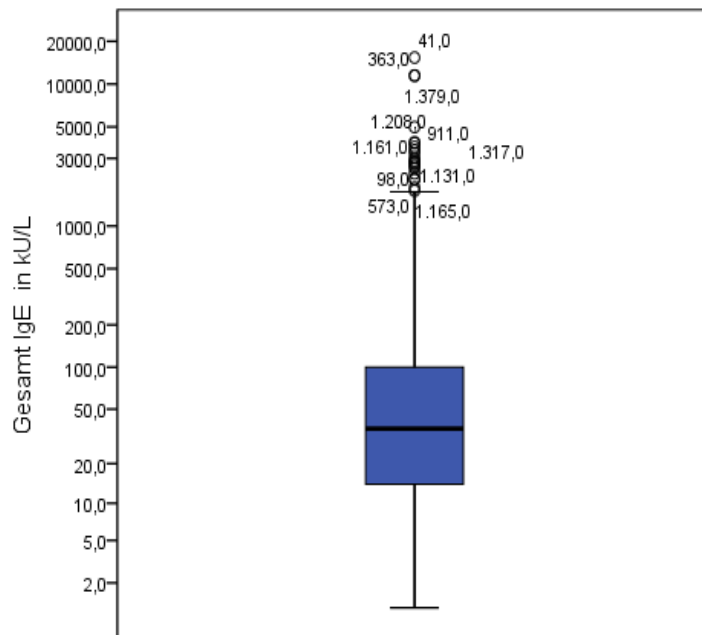


Abbildung 18

Analyse der Gesamt-IgE Verteilung in kU/l

50% der IgE-Werte aller gewerteten Probanden liegen im Bereich zwischen 14 kU/l und 100 kU/l. Das 50%- Perzentil liegt bei 36,1 kU/l.

Von Interesse war die Gesamt-IgE-Verteilung innerhalb des Probandenkollektivs der S4-Studie. So wird in Abbildung 18 anhand einer Boxplotgraphik die Verteilung des Gesamt-IgEs des gesamten Probanden-Kollektivs dargestellt. Es handelt sich um eine Gesamtheit von N=4261. Die Gesamt-IgE-Verteilung weist eine hohe Varianz auf.

4.3.2 Geschlechtsspezifisch

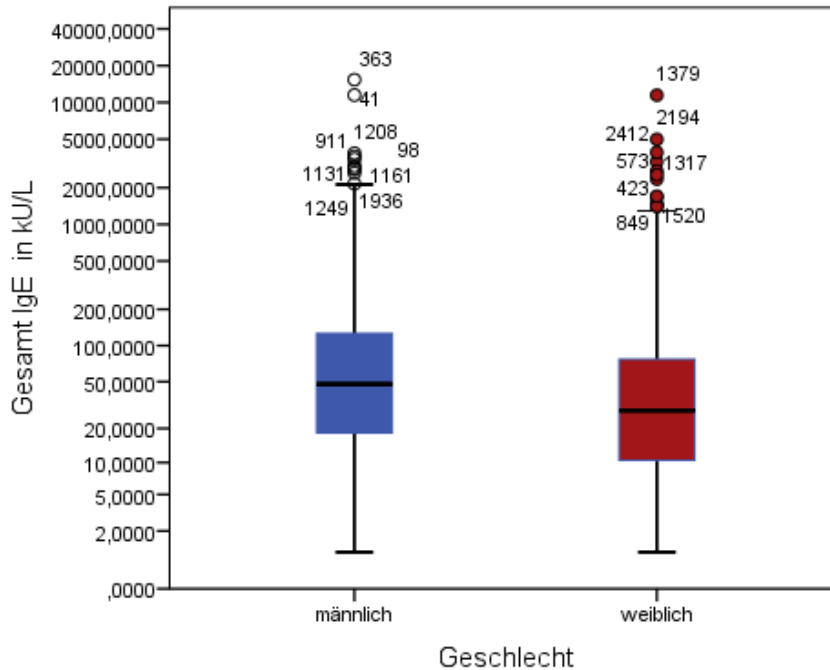


Abbildung 19

Analyse der Gesamt-IgE Verteilung in kU/l – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Die Gesamt-IgE-Werte der untersuchten Frauen liegen unter denen der männlichen Probanden.

Des Weiteren waren die Gesamt-IgE-Verteilung und eventuelle Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden von Relevanz. Daher verdeutlicht Abbildung 19 in Form zweier komparativer Boxplots die Gesamt-IgE-Werte geschlechtsspezifisch unter Angabe in kU/l. Hervorzuheben ist, dass die Werte der weiblichen im Mittel unter denen der männlichen Probanden liegen.

4.4 Bivariate Korrelationen

Nach der Analyse der Gesamt-IgE-Verteilung sollen im nachfolgenden Unterkapitel potentielle Korrelationen zwischen Gesamt-IgE und den 3 verschiedenen spezifischen IgE-Parametern Biene, Wespe und Inhalationsscreen untersucht werden. Im Anschluss daran werden die 3 spezifischen IgE-Parameter im Hinblick auf Korrelationen betrachtet.

4.4.1 Gesamt-IgE und spezifische IgE-Biene

Verglichen werden in Abbildung 20 die Parameter Gesamt-IgE und spezifische IgE-Werte auf Bienengift unter dem Gesichtspunkt der Korrelation. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig). Es besteht eine mittelstarke Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezif. IgE für Bienengift (0,330).

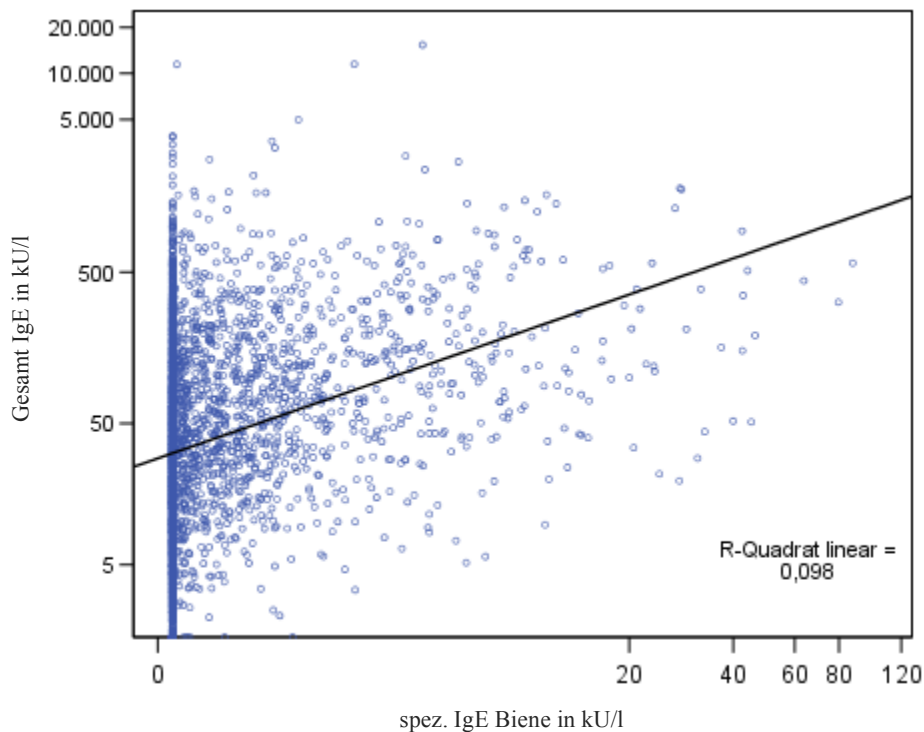


Abbildung 20

Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen Gesamt-IgE in kU/l und spezifischen IgE Biene in kU/l.

Es liegt bei signifikanten Ergebnissen eine mittelstarke Korrelation zwischen Gesamt-IgE sowie spezifischen IgE Biene vor.

4.4.2 Gesamt-IgE und spezifische IgE-Wespe

Abbildung 21 beschreibt Korrelation und Trendlinie bezüglich des Zusammenhangs von Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Werten auf Wespengift. Die Korrelation ist ebenfalls auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig). Es bestehen somit mittelstarke Korrelationen zwischen Gesamt-IgE und Biene (0,330) wie auch zwischen Gesamt-IgE und Wespe (0,347).

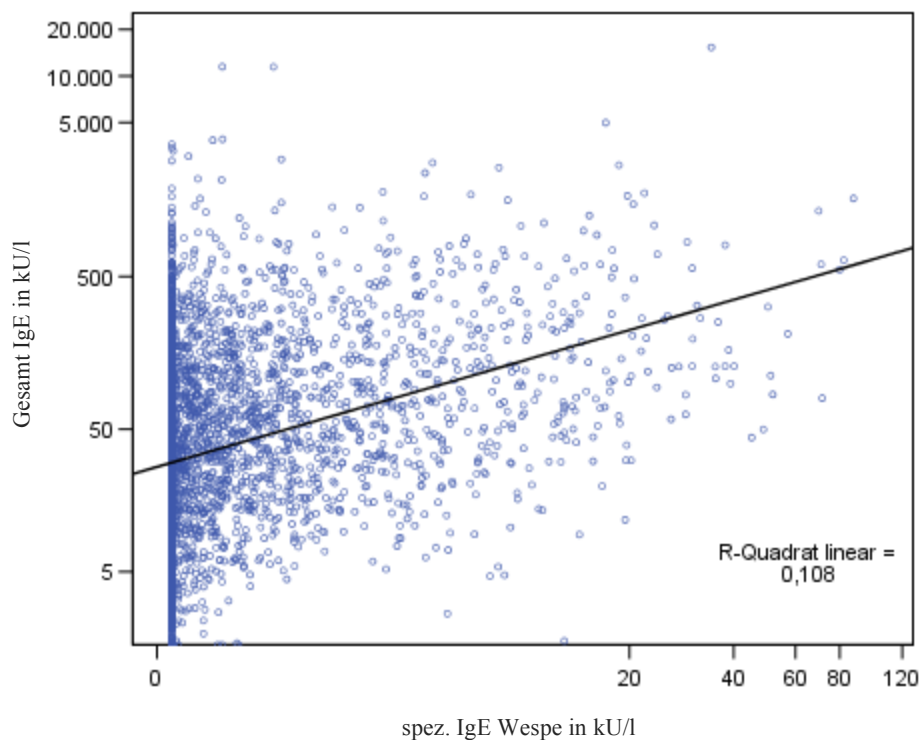


Abbildung 21

Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen Gesamt-IgE in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l .

Es liegt bei signifikanten Ergebnissen eine mittelstarke Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE Wespe vor.

4.4.3 Gesamt-IgE und spezifische IgE Inhalationsscreen

Abbildung 22 beschreibt die Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Inhalationsscreen, wobei diese auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig) ist. Gesamt-IgE und Inhalationsscreen korrelieren auf starkem Niveau (0,501), also auf höherem Niveau als Gesamt-IgE mit jeweils Bienen- und Wespengift in Korrelation stand.

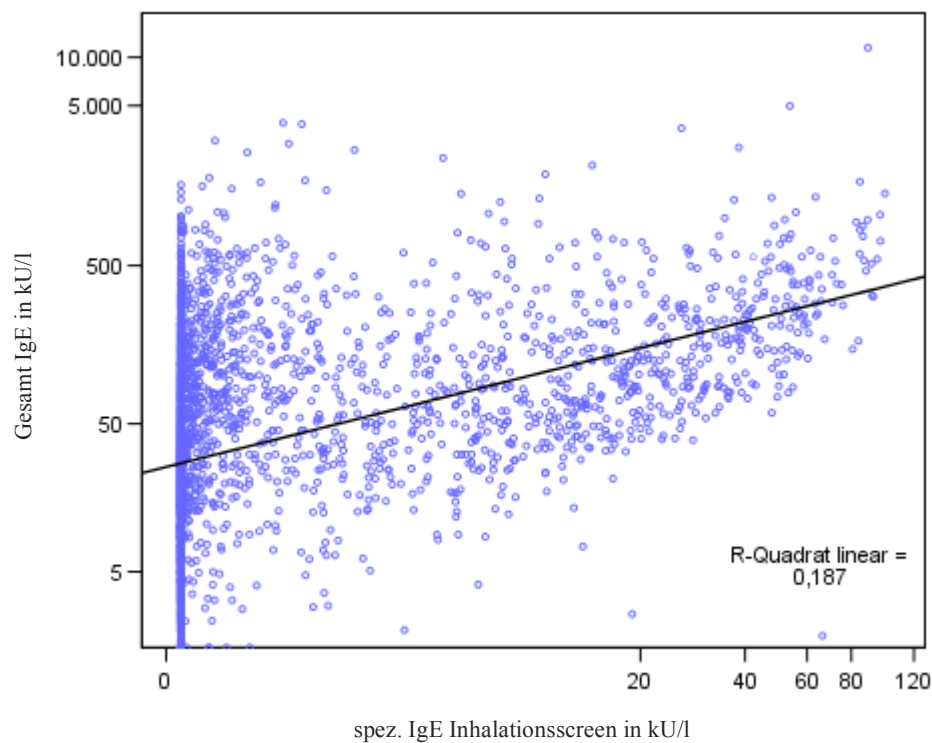


Abbildung 22

Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen Gesamt-IgE in kU/l und spezifischen IgE-Messungen auf Inhalationsscreen in kU/l .

Es liegt bei signifikanten Ergebnissen eine starke Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE gegenüber dem verwendeten Inhalationsscreen sx1 vor.

4.4.4 Spezifische IgE Inhalationsscreen und Biene

Hier liegt die erste Analyse der Korrelationen der spezifischen IgE-Werte untereinander vor. Abbildung 23 stellt den Zusammenhang von Bienengift- und Inhalationsscreen-Sensibilisierungen dar. Bienensensibilität korreliert schwach (0,236) mit einer Erhöhung der IgE-Werte im Inhalationsscreen. Die Korrelation ist auf 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

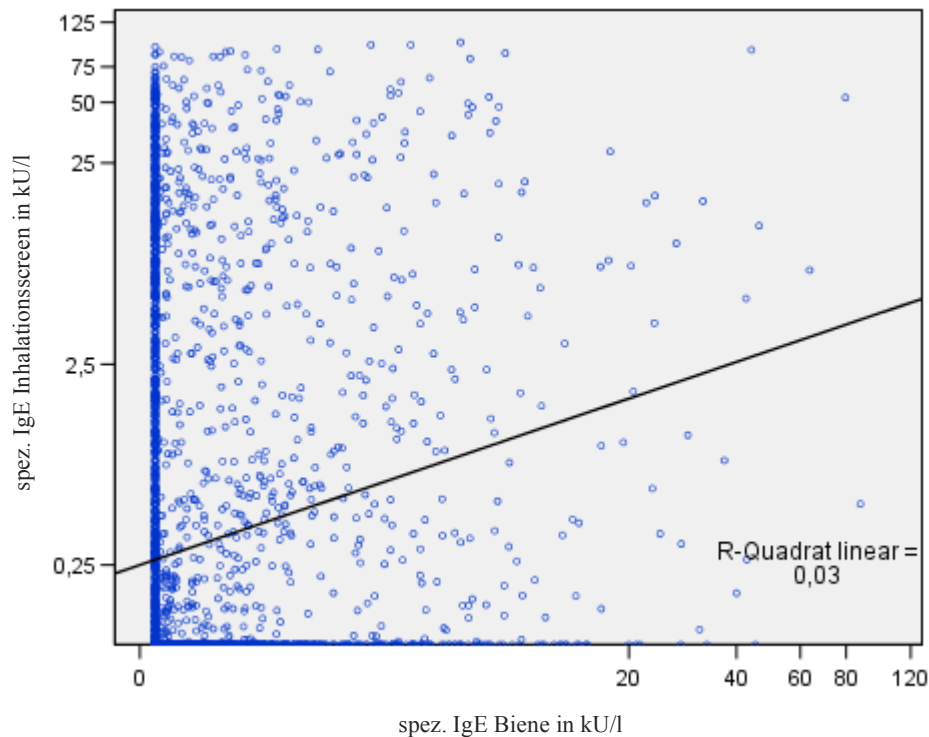


Abbildung 23

Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE-Messungen auf Inhalationsscreen in kU/l und spezifischen IgE Biene in kU/l .

Schwache vorliegende Korrelation zwischen spezifischen IgE gegenüber Inhalationsscreen und Biene bei signifikanten Ergebnissen.

4.4.5 Spezifische IgE Inhalationsscreen und Wespe

In Abbildung 24 ist die schwache Korrelation von 0,193 zwischen Inhalationsscreen und spezifischen IgE für Wespengift dargestellt. Die Korrelation ist auf 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

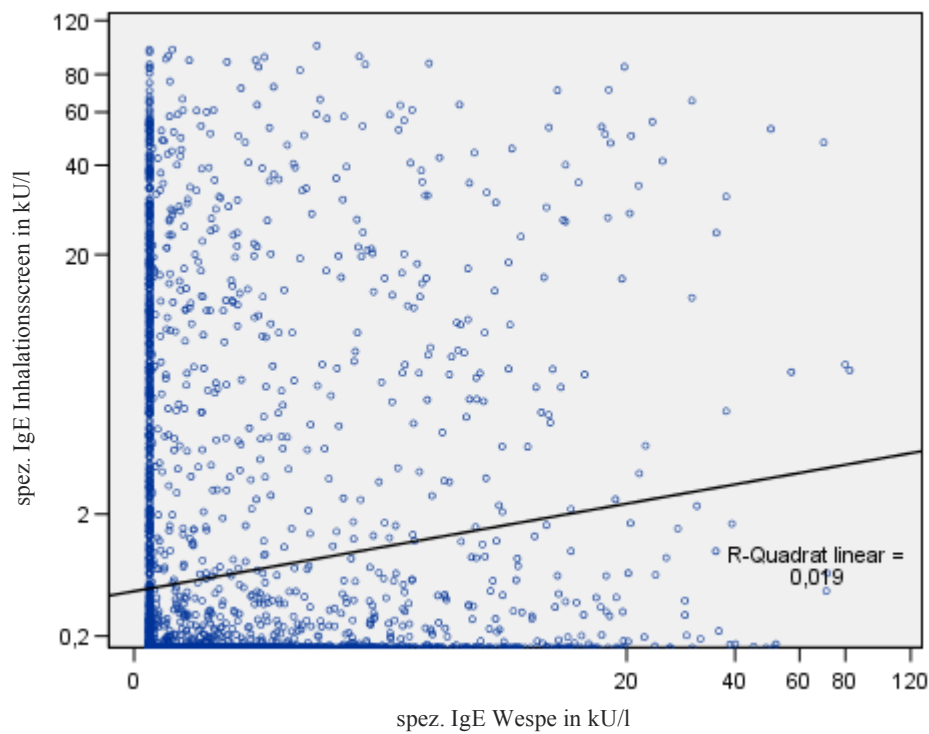


Abbildung 24

Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE-Messungen auf Inhalationsscreen IgE in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l .

Schwache vorliegende Korrelation zwischen spezifischen IgE gegenüber Inhalationsscreen und Wespe bei signifikanten Ergebnissen.

4.4.6 Spezifische IgE Biene und Wespe

Wie Abbildung 25 zu entnehmen ist, besteht zwischen Sensibilisierungen gegenüber Bienen- und Wespengift lediglich eine schwache Korrelation 0,117.

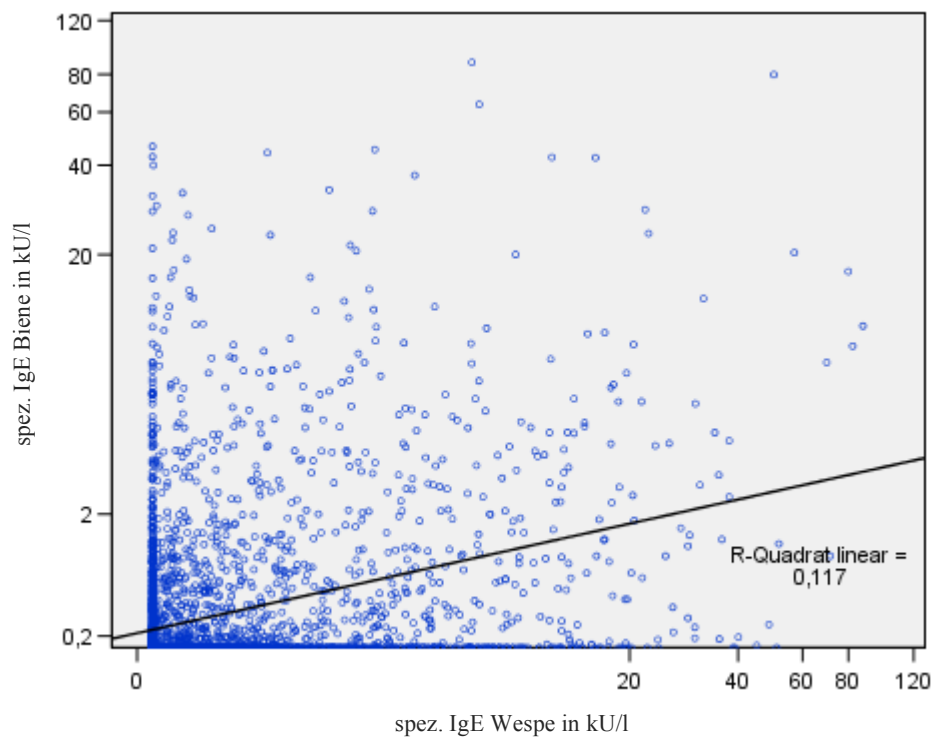


Abbildung 25

Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE Biene in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l .

Es liegt eine schwache Korrelation zwischen spezifischen IgE Biene und spezifischen IgE Wespe vor, bei Signifikanz der Ergebnisse.

4.5 Doppelsensibilisierungen

Im nächsten Kapitel werden bestehende Doppelsensibilisierungen im Rahmen des Probandenkollektivs der S4-Studie beleuchtet.

4.5.1 Doppelsensibilisierungen in Bezug auf die Grundgesamtheit cut-off 0,1 kU/l

Abbildung 26 bildet die Doppelsensibilisierungen in Bezug auf die Grundgesamtheit ab. Es wird der cut-off von 0,1 kU/l angewandt, woraufhin sich die prozentual höchste Doppelsensibilisierung bei der Kombination aus Bienengift und Wespengift mit 23,8% ergibt.

Wespengift in Kombination mit Inhalationsscreen liegt mit 20,6% an zweiter Stelle.

Lediglich 17,9% weisen erhöhte IgE-Werte für Bienengift gleichzeitig mit dem Inhalationsscreen auf.

Es liegt ein p Wert $<0,05$ vor, somit sind die Ergebnisse signifikant.

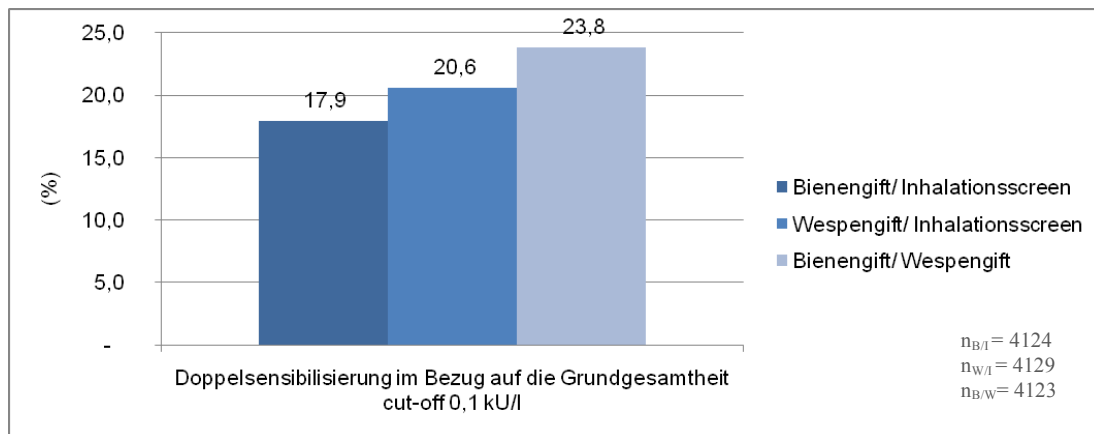


Abbildung 26

Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,1 kU/l

Die höchste Doppelsensibilisierung liegt in der Kombination aus Bienengift und Wespengift vor. ($p < 0,05$)

4.5.2 Doppelsensibilisierungen geschlechtsspezifisch cut-off 0,1 kU/l

Abbildung 27 beschreibt die Doppelsensibilisierungen unter einem cut-off von 0,1 kU/l

Unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung. Hierbei fällt die analoge Reihenfolge der Prozentzahlsteigerung mit Maximalwerten bei Bienengift/Wespengiftkombination mit 29,5% bei den Männern und 18,2% bei den Frauen auf. Außerdem ist erwähnenswert, dass auch die Doppelsensibilisierungsquoten der Frauen unter denen der Männer liegen. Größte Differenz mit 11,2 Prozentpunkten bei B/W, gefolgt von 8,5 bei B/I und 7,7 bei W/I. Es liegt ein p Wert $< 0,05$ vor, somit sind die Ergebnisse signifikant.

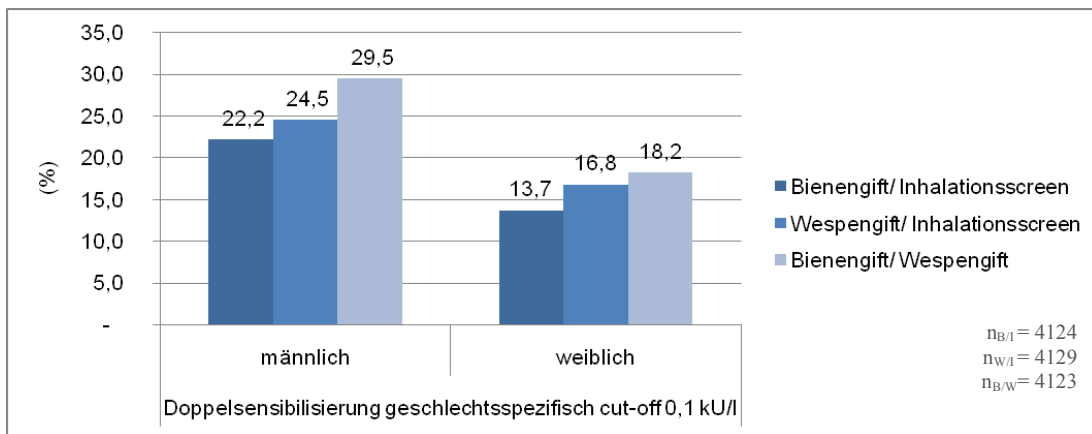


Abbildung 27

Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,1 kU/l - geschlechtsspezifische Differenzierung.

Die Doppelsensibilisierungsraten der Männer liegen über alle Kategorien hinweg über denen der Frauen. Geschlechtsübergreifend entspricht die Kombination aus Bienengift und Wespengift der höchsten Sensibilisierungsprävalenz. ($p < 0,05$)

4.5.3 Doppelsensibilisierungen in Bezug auf die Grundgesamtheit mit cut-off 0,35 kU/l

Abbildung 28 stellt die Doppelsensibilisierungen in Bezug auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des höheren cut-offs von 0,35 kU/l dar.

Bei 10,3% lagen gleichzeitig erhöhte Werte von spezifischen IgE auf Bienengift und Inhalationsscreen vor, somit die geringste Doppelsensibilisierung im Rahmen unserer Probandenparameterkombination aufweisend.

An zweiter Stelle steht eine Doppelsensibilisierung gegenüber Wespengift und Inhalationsscreen mit 11,7%.

In 13,2% der Fälle waren die Werte für Bienengift und Wespengift oberhalb des cut-offs und wurden somit als Doppelsensibilisierung gewertet. Es liegt ein p Wert $< 0,05$ vor, somit sind die Ergebnisse signifikant.

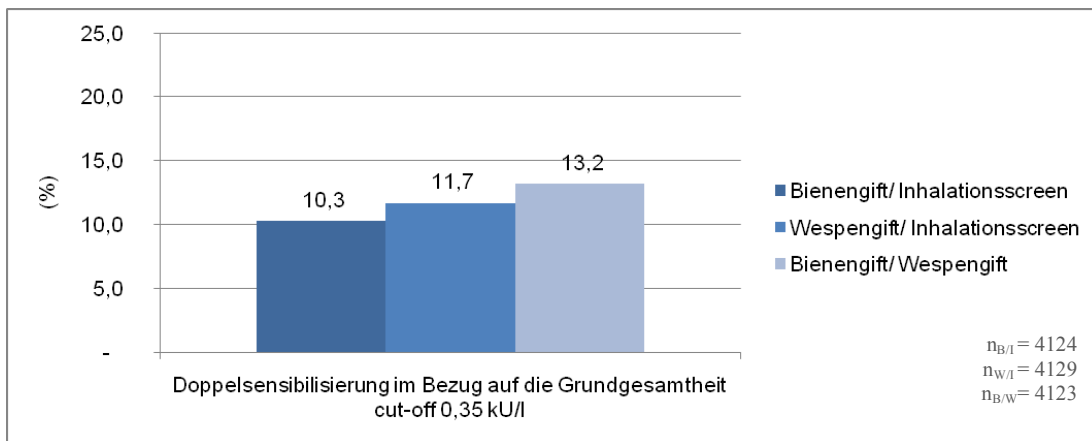


Abbildung 28

Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,35 kU/l.

Auch bei einem cut-off von 0,35 kU/l liegt die höchste Doppelsensibilisierung mit 13,2% in der Kombination aus Bienengift und Wespengift vor. ($p < 0,05$)

Im Vergleich zu Abbildung 26 sanken die Doppelsensibilisierungsquoten von 17,9% auf 10,3% bei B/I, von 20,6% auf 11,7% bei W/I und von 23,8% auf 13,2% bei B/W.

Die größte Differenz in Höhe von 10,6 Prozentpunkten ist erkennbar in Kategorie Bienengift/Wespengift, gefolgt von 8,9 in Wespe/Inhalationsscreen sowie 7,6 in der Kategorie Biene/Inhalationsscreen.

4.5.4 Doppelsensibilisierungen geschlechtsspezifisch cut-off 0,35 kU/l

Abbildung 29 ist analog zu Abbildung 27 zu sehen, wobei sie sich im cut-off unterscheiden. Beide beschreiben geschlechtsspezifische Doppelsensibilisierungen mit vergleichbaren Trends. Eine Besonderheit liegt darin, dass bei Frauen nicht wie in Abbildung 27 in Kategorie Bienengift/Wespengift die höchste Doppelsensibilisierungsquote zu verzeichnen ist, vielmehr liegt der höchste Wert in Abbildung 29 in der Kategorie Wespengift/Inhalationsscreen mit 9,9% knapp vor Bienengift/Wespengift mit 9,8%. Es liegt ein p Wert $< 0,05$ vor, somit sind die Ergebnisse signifikant.

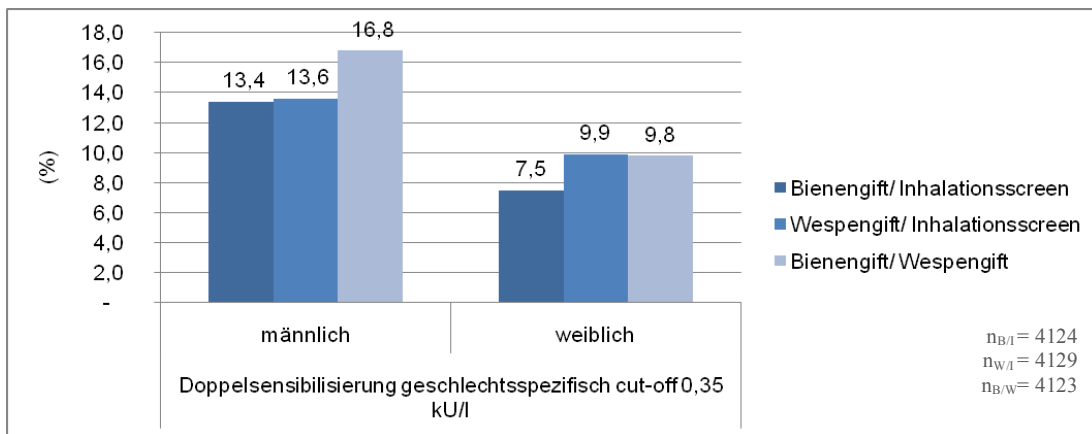


Abbildung 29

Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,35 kU/l - geschlechtsspezifische Differenzierung

Mit 16,8% liegt die höchste Doppelsensibilisierung der Männer bei Bienengift/Wespengift. In der Gruppe der Frauen liegen Doppelsensibilisierungen für Wespengift/ Inhalationsscreen und Bienengift/ Wespengift mit 9,9% bzw. 9,8% fast gleichauf an höchster Stelle. ($p < 0,05$)

4.6 Unterschiede Atopiker/ Nicht-Atopiker unter Berücksichtigung der Sensibilisierung

4.6.1 Prävalenz atopisches Ekzem im Studienvergleich (S4- und F4-Studie)

Bisher wurde jeweils das Gesamtkollektiv der Probanden in Bezug auf die Gesamtbevölkerung betrachtet. Das sich anschließende Kapitel bezieht nun auch die Differenzierung zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern mit ein.

Wie in Abbildung 30 dargestellt, gaben 5,7% bezogen auf ein S4-Gesamtprobandenkollektiv von $n_{S4}=4141$ an, irgendwann einmal an atopischem Ekzem gelitten zu haben. In der F4-Studie stieg der Prozentsatz auf 7,7% an unter Bezugnahme auf die F4-Population $n_{F4}=3069$. Somit ist eine Steigerung um 35,1% in Bezug auf die S4-Studie zu verzeichnen. Unsicher waren sich in der S4-Studie 1,2% ($n_{S4}=4141$) der Befragten, wobei diese Kategorie in der F4-Studie völlig wegfällt.

4.6.1.1 Gesamt

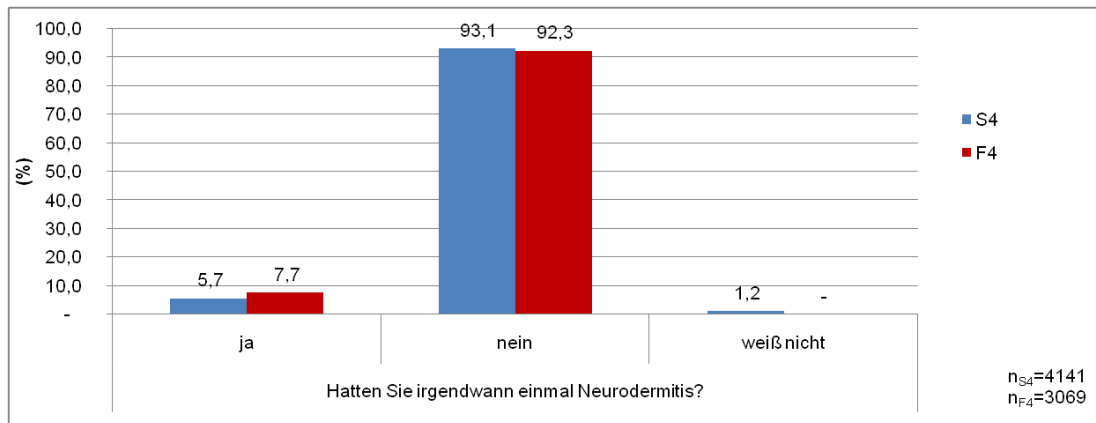


Abbildung 30

Überblick über die anamnestische Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie)

Der Anteil der Probanden, welche jemals an einer Neurodermitis gelitten haben, stieg im Studienverlauf von 5,7% in der S4 auf 7,7% in der F4.

4.6.1.2 Geschlechtsspezifisch

Wie in Abbildung 31 illustriert entfallen bei geschlechtsspezifischer Differenzierung und Prävalenz des atopischen Ekzems von 5,7% (n_{S4+}=234 von n_{S4}=4141) 62,0% auf Frauen und 38,0% auf Männer.

In der F4-Studie lag die Prävalenz bei 7,7% (n_{F4+}=237 von n_{F4}=3069), wovon 56,5% auf Frauen und 43,5% auf Männer entfallen. Somit kommt es zu einem prozentualen Anstieg von 14,5% bei den Männern, sowie zu einem Rückgang von 8,9% bei den Frauen, wobei dies jeweils auf die Ausgangswerte der S4-Studie bezogen wird. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

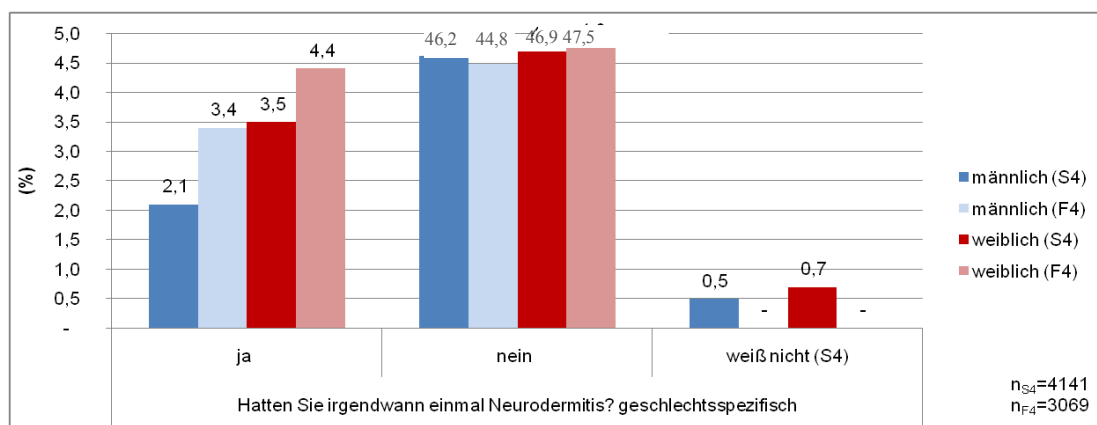


Abbildung 31

Überblick über die anamnestische Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie) – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Zu verzeichnender Anstieg der Neurodermitiker über beide Studien (S4, F4) und Geschlechter hinweg. ($p < 0,05$)

4.6.2 Prävalenz der diagnostizierten Fälle des atopischen Ekzems

4.6.2.1 Gesamt

Im Folgenden wird verifiziert, welche der vorherigen anamnestischen Angaben zu atopischem Ekzem von einem Mediziner bestätigt werden konnten beziehungsweise wie viele der Probanden sich bereits wegen ihrer Beschwerden bei einem Arzt vorgestellt haben. Von den 5,7% ($n_{S4+}=232$), die laut Eigenangabe an atopischem Ekzem leiden, wurde bei 90,5% die Diagnose von einem Arzt bestätigt. Im Vergleich zur F4-Studie sinkt der Prozentsatz der vom Arzt diagnostizierten Fälle auf 88,8% bei einer Prävalenz von 7,7% ($n_{F4+}=237$) Abbildung 32.

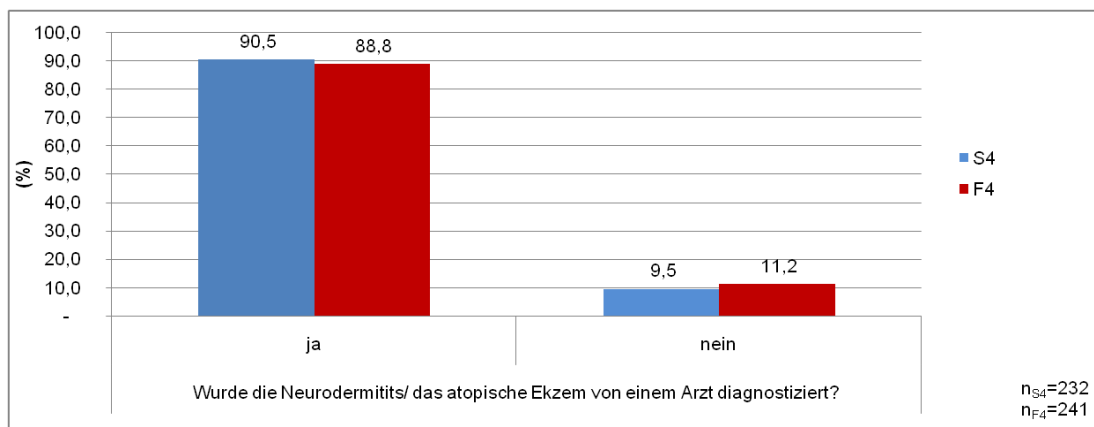


Abbildung 32

Überblick über die diagnostizierte Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie).

In der S4 Studie liegt die Diagnosequote bei 90,5% und damit höher als bei der F4 mit 88,8%.

4.6.2.2 Geschlechtsspezifisch

Auch in dieser Fragestellung werden die Ergebnisse differenziert hinsichtlich der Geschlechtsverteilung betrachtet. Bei einer Prävalenz des atopischen Ekzems von 5,7% (Anzahl der Probanden also $n_{S4+}=232$) steigt der Prozentsatz der vom Arzt diagnostizierten männlichen Patienten von 34,5% in der S4-Studie ($n_{S4+}=232$) auf 39,4% in der Follow-Up-Studie ($n_{F4+}=241$). Dies entspricht einer Zunahme von 14,2% in Bezug auf die S4-Auswertung.

Der Prozentsatz der weiblichen Diagnostizierten fiel hingegen um 6,6 Prozentpunkte von 56,0% ($n_{S4+}=232$) auf 49,4% ($n_{F4+}=241$), wie es Abbildung 33 zu entnehmen ist. Hier liegt ein Absinken um 11,79% bezogen auf die S4-Studie vor.

Betrachtet man komparativ die männlichen Fälle der nicht von einem Mediziner diagnostizierten Patienten, liegen diese in der S4-Studie bei 3,9% ($n_{S4+}=232$), in F4 bei 4,1% ($n_{F4+}=241$). Hier ist also ein minimaler Anstieg zu verzeichnen. Dieser Trend setzt sich auch unter den weiblichen Probanden fort. In der S4-Studie gaben 5,6% ($n_{S4+}=232$) der Frauen ein diagnostiziertes atopisches Ekzem an, in der F4-Studie 7,1% ($n_{F4+}=241$). Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

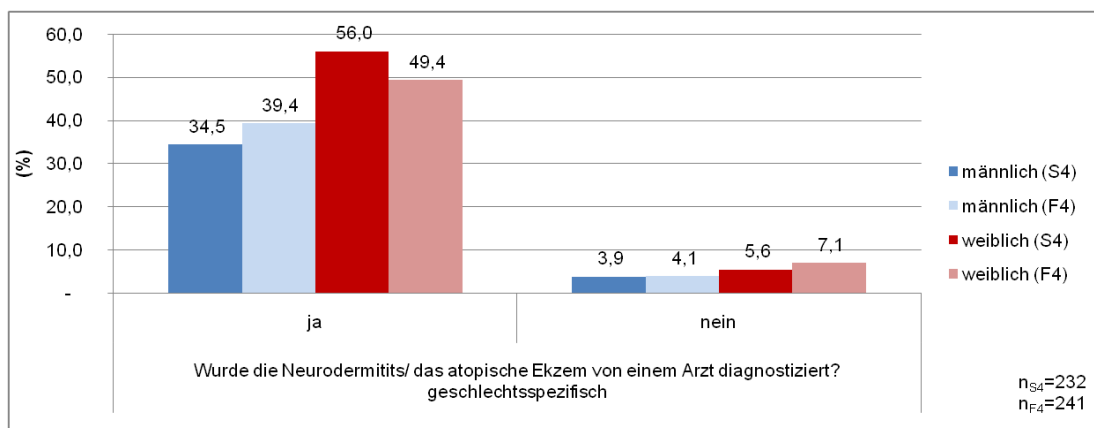


Abbildung 33

Überblick über die diagnostizierte Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie) – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Im Studienverlauf steigt die Quote der diagnostizierten Männer, wohingegen die der Frauen sinkt. Generell werden Neurodermititsdiagnosen bei weiblichen Patienten weit häufiger von Medizinern verifiziert, als bei männlichen Patienten. ($p < 0,05$)

4.6.3 Prävalenz Rhinoconjunctivitis allergica im Studienvergleich (S4- und F4-Studie)

4.6.3.1 Gesamt

Im Rahmen der beiden Studien wurden außerdem Angaben zu weiteren Erkrankungen des atopischen Formenkreises erhoben, welche von epidemiologischer Relevanz sind. So liegen hier Auswertungen in Bezug auf die anamnestisch erhobene Prävalenz von Rhinoconjunctivitis allergica vor.

Wie aus Abbildung 34 ersichtlich ist der Anteil der an Rhinoconjunctivitis allergica erkrankten Patienten von 19,6% ($n_{S4}=4143$) auf 22,1% ($n_{F4}=3074$) gestiegen.

Somit steigt die Prävalenz um 12,8% in Bezug auf die S4-Studienausgangswerte.

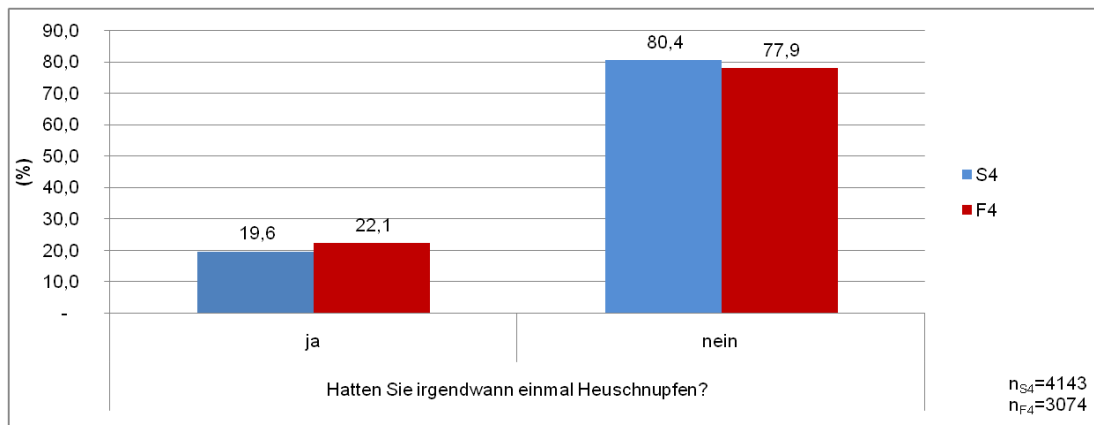


Abbildung 34
Überblick über die anamnestische Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica im Studienvergleich (S4 und F4).

Von 19,6% in der S4 steigen die Werte auf 22,1% in der Follow-Up-Studie an.

4.6.3.2 Geschlechtsspezifisch

Nach der Auswertung der Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica im Studienvergleich werden in Abbildung 35 die Studien S4 und F4 sowie die Geschlechtsverteilung komparativ betrachtet.

Zu beobachten ist generell ein Anstieg der Prävalenz von der S4- zur F4-Studie bezogen auf die jeweiligen Grundgesamtheiten von $n_{S4}= 4143$ und $n_{F4}= 3074$. Der Anstieg ist am stärksten unter den weiblichen Patienten ausgeprägt - von 10,3% in der S4 auf 12,1% in F4.

Hierbei handelt es sich um einen beträchtlichen prozentualen Anstieg in Bezug auf die S4-Population von 17,48. Im Vergleich der männlichen Probanden gaben 9,4% in der S4 an, jemals an Heuschnupfen gelitten zu haben, hingegen in der F4 nur 9,9%. Somit liegt ein minimaler Anstieg von 5,32% bezogen auf die S4-Studie vor. Es liegen signifikante Ergebnisse vor ($p < 0,05$).

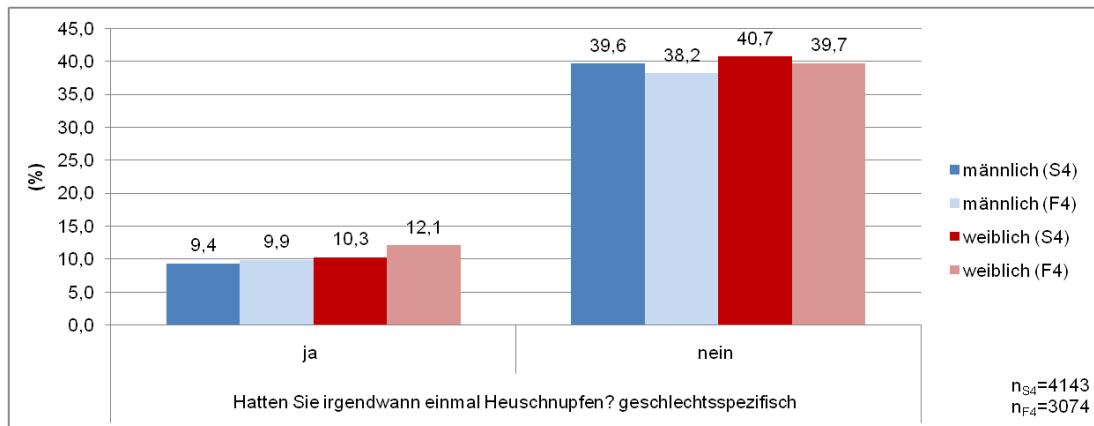


Abbildung 35

Überblick über die anamnestische Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica im Studienvergleich (S4 und F4) – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Zu beobachten ist generell ein Anstieg der Prävalenz von der S4- zur F4-Studie bezogen auf die jeweiligen Grundgesamtheiten von $n_{S4}= 4143$ und $n_{F4}= 3074$. Der Anstieg ist am stärksten unter den weiblichen Patienten ausgeprägt - von 10,3% in der S4 auf 12,1% in F4. ($p < 0,05$)

4.6.4 Prävalenz Asthma im Studienvergleich (S4- und F4-Studie)

4.6.4.1 Gesamt

Nach der Untersuchung von Prävalenzen zu atopischem Ekzem sowie Rhinoconjunctivitis allergica wird mit den Daten bezüglich bestehendem Asthma bronchiale eine weitere Komponente des atopischen Formenkreises in die epidemiologische Erkenntnisgewinnung miteinbezogen. Es wurde in beiden Studien nach eventuell stattgehabten asthmatischen Anfällen gefragt. Wie in Abbildung 36 dargestellt, steigt die Quote der Asthmapatienten von 6,5% in der S4-Studie ($n_{S4}=4147$) auf 8,6% in der Follow-Up-Studie ($n_{F4}=3072$). Somit handelt es sich um einen beachtlichen Anstieg um 32,3% in Bezug auf die S4-Studie.

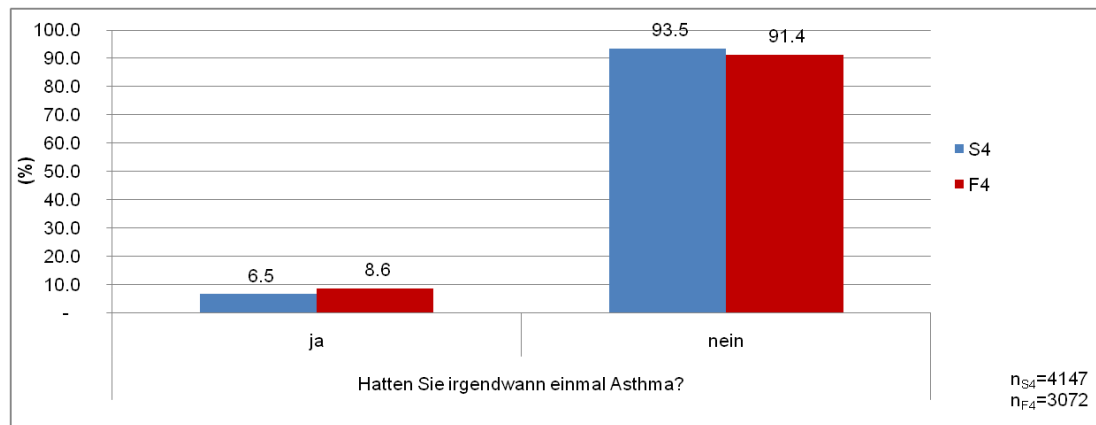


Abbildung 36 Überblick über die anamnestische Prävalenz von Asthma bronchiale im Studienvergleich (S4 und F4-Studie).

Wie in Abbildung 36 dargestellt, steigt die Quote der Asthmapatienten von 6,5% in der S4-Studie (n_{S4}=4147) auf 8,6% in der Follow-Up-Studie (n_{F4}=3072).

4.6.4.2 Geschlechtsspezifisch

Auch im Rahmen dieser Fragestellung war eine komparative studien- und geschlechtsspezifische Analyse zur differenzierten Aussagenbildung von Relevanz. Abbildung 37 visualisiert somit die Asthmaprävalenz sowie die Geschlechtsgegenüberstellung in beiden Studien (S4 und F4). Zu beobachten ist ein stetiger Anstieg von Studie S4 zur Follow-Up-Studie um 0,8 Prozentpunkte bei den Männern sowie um 1,3 Prozentpunkte bei den Frauen.

3,0% der männlichen Patienten in der S4 geben an, bereits einmal an Asthma gelitten zu haben, in der F4 sind es 3,8%. Innerhalb der Frauengruppe liegt ein Anstieg von 3,5% in S4- auf 4,8% in der F4-Studie vor.

Der prozentuale Anstieg bezogen auf S4 liegt somit bei den Frauen mit 37,14% deutlich über dem der Männer mit 26,67%. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

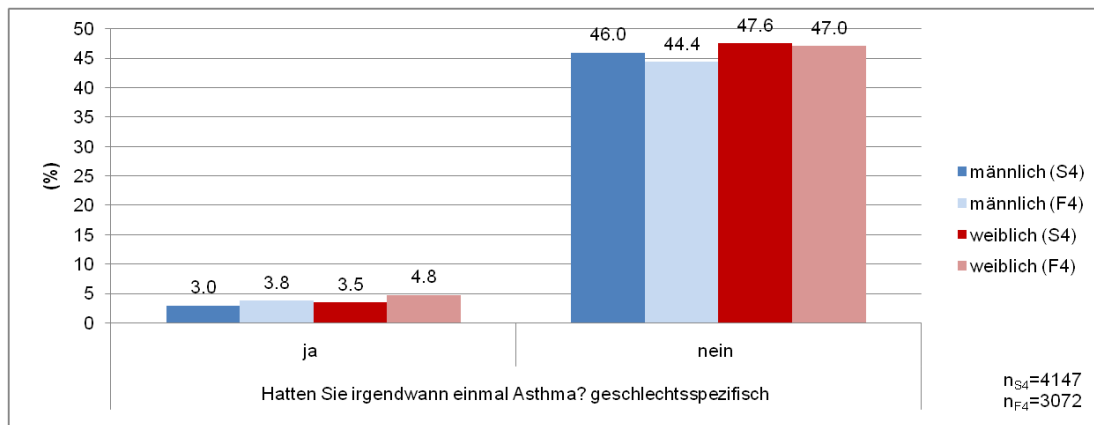


Abbildung 37 Überblick über die anamnestische Prävalenz von Asthma bronchiale im Studienvergleich (S4 und F4) – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Zu beobachten ist ein stetiger Anstieg der Asthmatiker von Studie S4 zur Follow-Up-Studie um 0,8 Prozentpunkte bei den Männern sowie um 1,3 Prozentpunkte bei den Frauen ($p < 0,05$).

4.6.5 Sensibilisierungsrate Biene/ Wespe/ Inhalationsscreen bei Atopikern und Nicht-Atopikern

4.6.5.1 Sensibilisierungsrate cut-off 0,1 kU/l

Abbildung 38 stellt die Sensibilisierungsraten von Atopikern und Nicht-Atopikern auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen dar. 34,3% der AE-Probanden ($n_{S4+}=228$) sind auf Bienengift sensibilisiert. Erhöhte IgE-Werte auf Wespengift weisen 44,5% der AE-Patienten auf, was somit die Rate der Bienengiftsensibilisierten in dieser Personengruppe um 10,2 Prozentpunkte übersteigt. Gegenüber Inhalationsscreen weisen 36,5% der AE-Erkrankten spezifische IgE-Antikörper auf. Die höchste Sensibilisierungsrate ist somit mit 44,5% bei Wespengift zu verzeichnen, fast gleichauf folgen Inhalationsscreen mit 36,5% und Bienengift mit 34,3%.

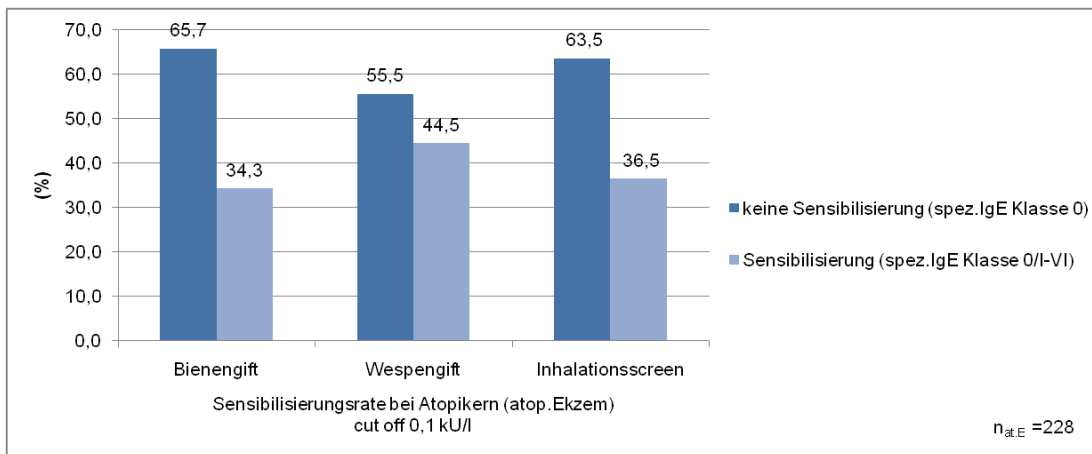


Abbildung 38

Darstellung der prozentualen Sensibilisierungsraten von Atopikern jeweils unter Bezug auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen.

Unter Atopikern liegt gegenüber Wespengift mit 44,5% die größte Sensibilisierung vor, gefolgt von 36,5% gegenüber dem Inhalationsscreen sx1 und von 34,3% gegenüber Bienengift.

4.6.5.2 Sensibilisierungsrate cut-off 0,35 kU/l

Abbildung 39 beschreibt komparativ die Parameter Atopie und spezifische IgE für Bienengift, Wespengift beziehungsweise Inhalationsscreen. Atopiker zeigen bei einem cut-off von 0,35 kU/l die höchste Sensibilisierung auf Wespen mit 31,5%, absteigend mit 27,0% auf Inhalationsscreen und mit 23,2% auf Bienengift. Somit entsprechen sich die Sensibilisierungsreihenfolgen bei cut-off 0,1 kU/l und 0,35 kU/l.

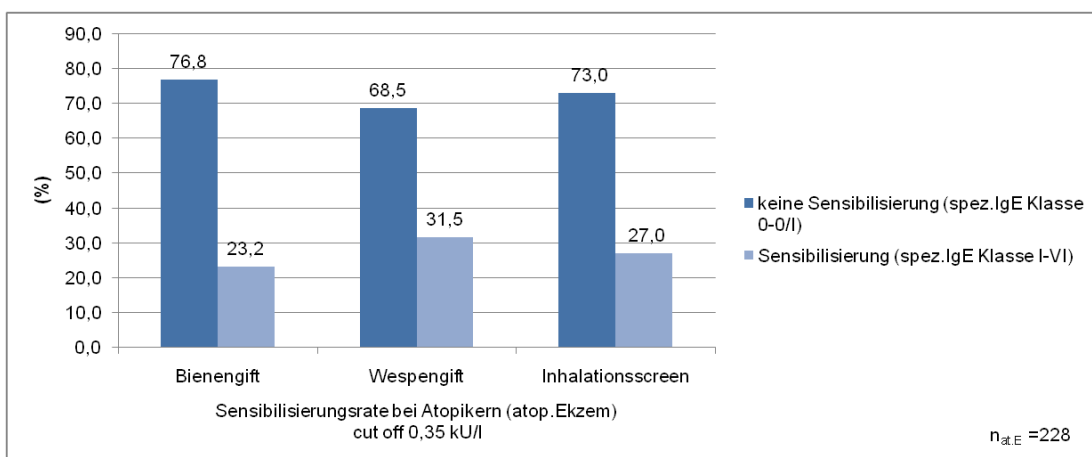


Abbildung 39

Darstellung der prozentualen Sensibilisierungsraten von Atopikern jeweils unter Bezug auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen.

Bei einem cut-off von 0,35 kU/l ergeben sich deutlich niedrigere Sensibilisierungen der Atopiker von 31,5% (gegenüber Wespengift), 27,0% (gegenüber Inhalationsscreen) und 23,2% (gegenüber Bienengift).

4.7 Klinische Relevanz

4.7.1 Überempfindlichkeit gegenüber Insektenstichen

4.7.1.1 Überempfindlichkeiten S4-Studie

4.7.1.1.1 Gesamt

Abbildung 40 visualisiert anamnestische Angaben aus der S4-Studie bezüglich Überempfindlichkeiten gegenüber Insektenstichen. Ein Anteil von 13,2% ($n_{S4}=4261$) gibt Überempfindlichkeiten gegenüber Insektenstichen an, bei 86,8% ist die Anamnese diesbezüglich negativ.

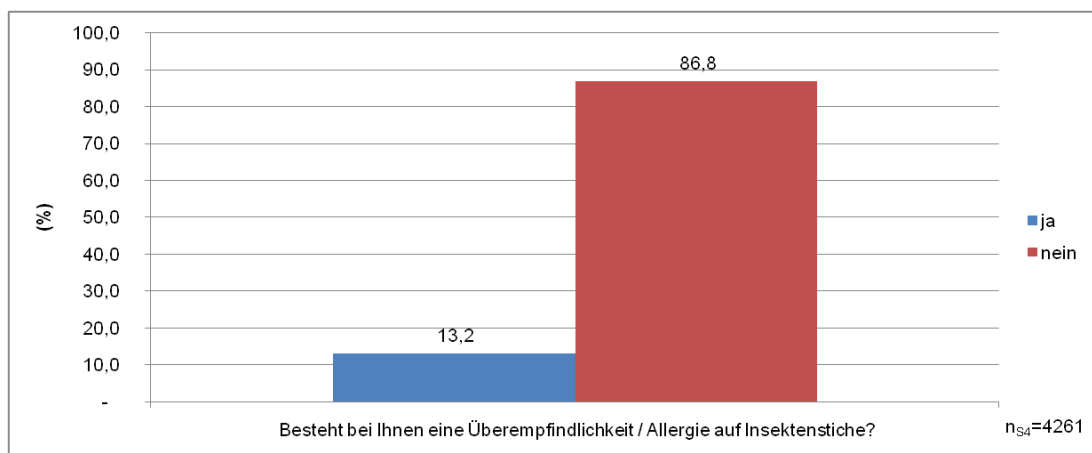


Abbildung 40

Darstellung der anamnestischen prozentualen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie.

Ein Anteil von 13,2% der Probanden aus der Allgemeinbevölkerung gibt eine Überempfindlichkeit oder Allergie auf Insektenstiche an.

4.7.1.1.2 Geschlechtsspezifisch

In Abbildung 41 werden die Überempfindlichkeitsangaben gegenüber Insektenstichen unter geschlechtsspezifischen Aspekten dargestellt. 9,0% der Frauen ($n_F=2028$) geben Reaktionen gegenüber Insektenstichen an, dagegen nur 4,2% der männlichen Probanden ($n_M=2110$) bezogen auf das Gesamtkollektiv. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

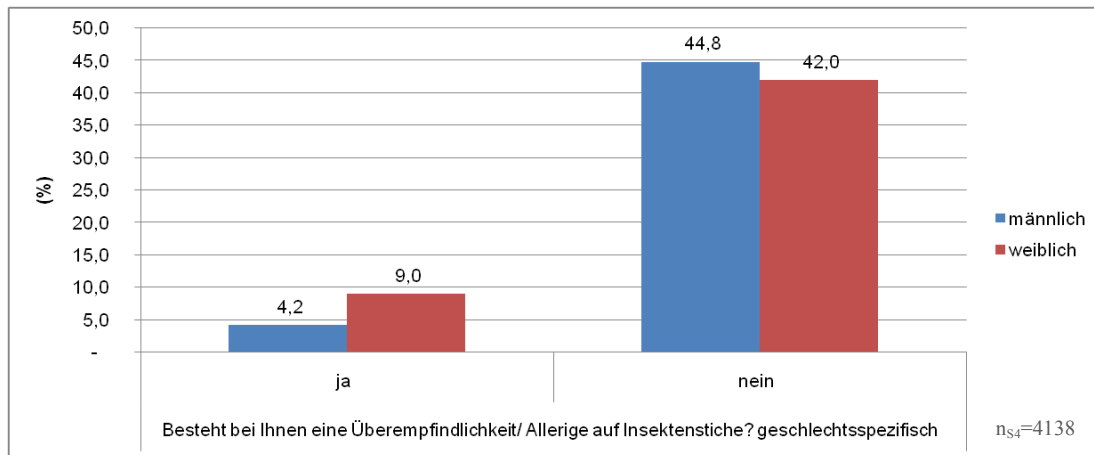


Abbildung 41

Darstellung der anamnestischen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie- geschlechtsspezifische Untergliederung.

4,2% der 13,2% entfallen auf männliche, 9,0% auf weibliche Probanden mit Überempfindlichkeit. ($p < 0,05$)

Abbildung 42 beschreibt die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Insektenstiche, hervorgehend aus anamnestischen Angaben im Rahmen der KORA-S4-Studie. Hierbei wird ausgehend von den Personen, welche eine Reaktion angaben (13,2%; 545 von 4138 Personen), analysiert, in welchem Verhältnis männliche und weibliche Probanden stehen. Der Anteil der Männer liegt mit 31,9% der 545 Probanden weit unter dem der Frauen, welcher 68,1% beträgt.

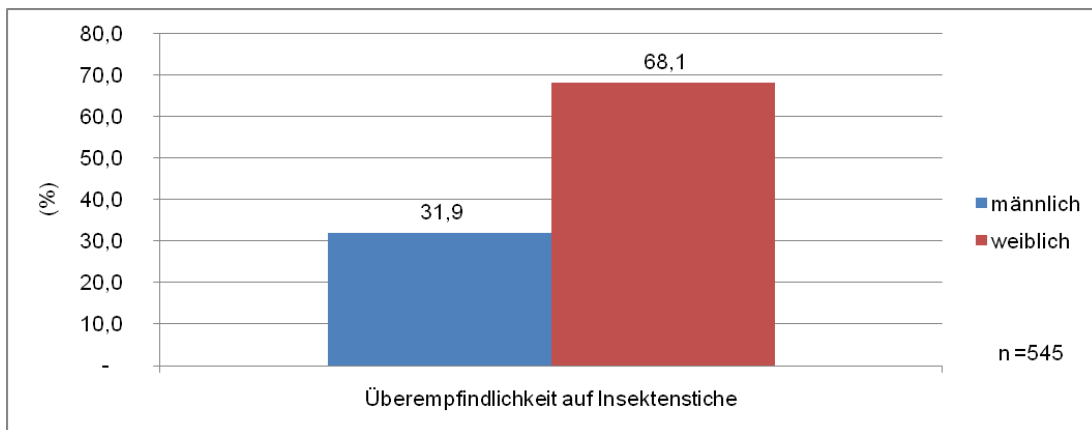


Abbildung 42

Darstellung der anamnestischen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie- Bezugspunkt ist Personengruppe mit Überempfindlichkeit - geschlechtsspezifische Differenzierung.

31,9% der 545 Probanden entfallen auf Männer, 68,1% auf Frauen.

4.7.1.2 Überempfindlichkeiten im Studienvergleich (S4- und F4-Studie)

4.7.1.2.1 Gesamt

Da die zeitliche Entwicklung innerhalb der Studienzeiträume von Interesse ist, werden hier die Angaben aus der S4- und der F4-Studie gegenübergestellt. Wie aus Abbildung 43 hervorgeht, fiel die Prävalenz der an Insektenüberempfindlichkeit leidenden Befragten in der F4-Studie von 13,2% ($n_{S4}=4138$) auf 10,9% ($n_{F4}=3074$) gegenüber der S4-Studie. Folglich geben in der F4-Studie 17,4% weniger eine Allergie an als in der S4. Die korrespondierenden Zahlen der nicht sensibilisierten Probanden liegen somit in der S4 bei 86,8% und in der F4 bei 89,1%.

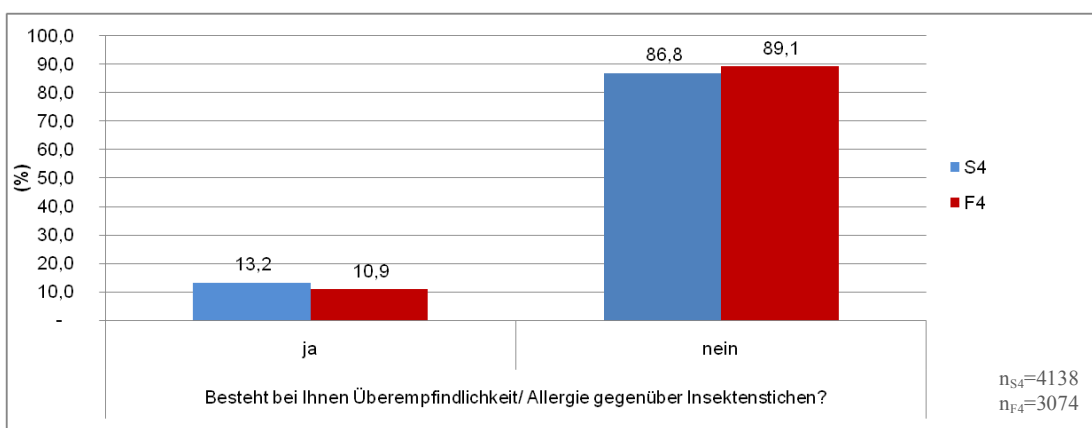


Abbildung 43

Darstellung der anamnestischen prozentualen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie sowie in der F4-Studie .

Prävalenz der an Insektenüberempfindlichkeit leidenden Befragten in der F4-Studie ist bei 13,2% ($n_{S4}=4138$) auf 10,9% ($n_{F4}=3074$) gegenüber der S4-Studie gestiegen.

4.7.1.2.2 Geschlechtsspezifisch

Des Weiteren wurde daraufhin eine komparative Gegenüberstellung der Frage in Bezug auf Studien und Geschlechter durchgeführt. Allergien auf Insektenstiche geben 4,2% der Männer in der S4- ($n_{S4}=4138$) gegenüber 3,5% der männlichen F4-Studienteilnehmer ($n_{F4}=3074$) an, somit sinkt der Prozentsatz um 16,7%. Die Abnahme der Reaktionen auf Insektenstiche bei Frauen lag in vergleichbarer Größenordnung. Um 17,8% weniger Allergien wurden bei den Frauen im Vergleich der F4-Studie mit 7,4% zur S4-Studie mit 9% verzeichnet (Abbildung 44). Die Ergebnisse weisen Signifikanz auf ($p < 0,05$).

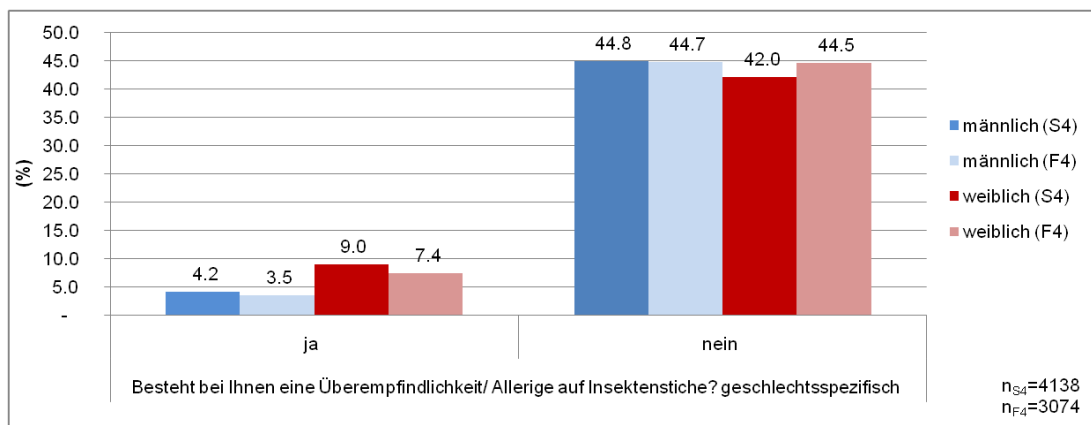


Abbildung 44

Darstellung der anamnestischen prozentualen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie sowie in der F4-Studie – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Allergien auf Insektenstiche geben 4,2% der Männer in der S4 gegenüber 3,5% der männlichen F4-Studienteilnehmer an, somit sinkt der Prozentsatz um 16,7%. Quote der Frauen ist vergleichbar. ($p < 0,05$)

Korrespondierende Werte der nicht mit übermäßiger Empfindlichkeit reagierenden Probanden:

Männer: S4: 44,8% F4: 44,7%

Frauen: S4: 42,0% F4: 44,5%

4.7.2 Reaktion auf unterschiedliche Insektenarten

4.7.2.1 Reaktionsverteilung in der S4-Studie

Im Fragebogen der Studien wurde weiter differenziert, um zu eruieren, gegenüber welchen Insekten Überempfindlichkeiten angegeben wurden. Abbildung 45 gibt die Reaktionsverteilung auf die jeweiligen Insektenarten innerhalb der anamnestisch Sensibilisierten der S4-Studie an.

Die Mücke ist mit 33,9% ($n_{S4+}=545$) am häufigsten für Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich. Es folgen die Biene mit 27,0% und die Wespe mit 21,8%. Nicht zu identifizierende oder andere Reaktionsauslöser waren in 17,3% der Fälle an den Sensibilisierungsreaktionen beteiligt.

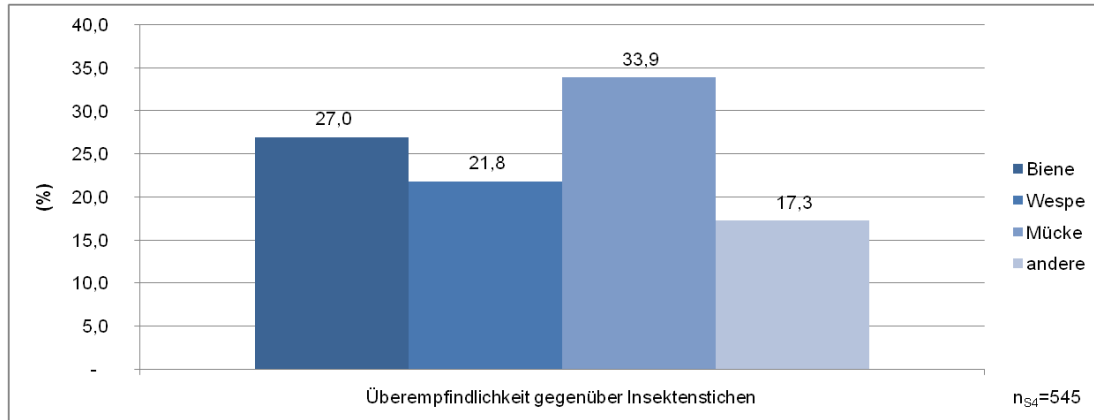


Abbildung 45

Differenzierung der Reaktionen auf die verschiedenen Insektengruppen in Bezug auf die Probandengruppe mit anamnestischer Überempfindlichkeitsreaktion – Studie S4.

Die Mücke ist mit 33,9% ($n_{S4+}=545$) am häufigsten für Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich, gefolgt von Biene (27,0%) und Wespe (21,8%).

4.7.2.2 Reaktionsverteilung im Studienvergleich (S4- und F4-Studie)

Diese Unterteilung der Reaktionen in S4 wird im Interesse der epidemiologischen Entwicklung mit den Ergebnissen der F4 gegenübergestellt.

Wie anhand Abbildung 46 ersichtlich, ist in der S4-Studie die Mücke mit 33,9% ($n_{S4+}=545$) am häufigsten für Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich, wobei die Biene mit 27,0% und die Wespe mit 21,8% folgen. In der F4-Studie hingegen liegt die Biene mit 31,7% ($n_{F4+}=334$) vor der Wespe mit 29,9% und der Mücke mit 22,2%.

Unabhängig davon, dass das Auftreten dieser Überempfindlichkeiten von S4 auf F4 von 13, auf 10,9% abgenommen hat, haben sich die Verteilungen innerhalb der Sensibilisierten jeder Studie verschoben.

Somit liegt innerhalb der F4-Gruppe eine Trendverschiebung in Richtung Biene (Anstieg 17,4%) und Wespe (Anstieg um 37,2%) vor. Reaktionen auf Mücken wurden um 34,5%, also weit weniger oft verzeichnet: S4 33,9%, F4:22,2%.

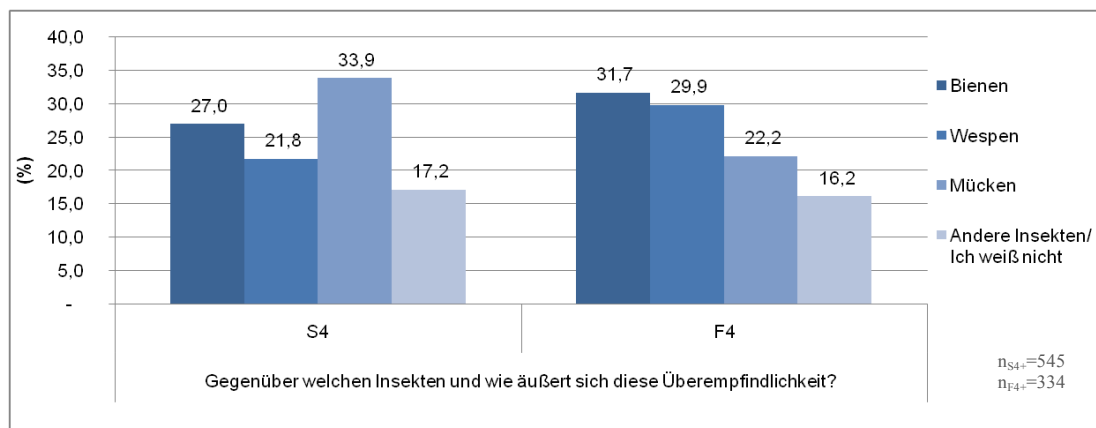


Abbildung 46

Differenzierung der Reaktionen auf die verschiedenen Insektengruppen in Bezug auf die Probandengruppen mit anamnestischer Überempfindlichkeitsreaktion – Studienvergleich S4 und F4.

S4-Studie zeigt die Mücke mit 33,9% ($n_{S4+}=545$) als am häufigsten für Überempfindlichkeitsreaktionen verantwortlich gefolgt von Biene (27,0%) und Wespe (21,8%). In der F4-Studie hingegen liegt die Biene mit 31,7% ($n_{F4+}=334$) vor Wespe (29,9%) und Mücke (22,2%).

4.7.2.3 Reaktionsverteilung im Studienvergleich (S4- und F4-Studie) geschlechtsspezifisch

Wenn man nun die verschiedenen Reaktionszuordnungen zu den Insekten innerhalb der Studien auf geschlechtsspezifische Differenzierung hin darstellt, ergibt sich Abbildung 47.

Wie darin dargestellt, geben Frauen generell häufiger verstärkte Reaktionen auf Iktusereignisse an. Bei beiden Geschlechtern steigen die Reaktionen auf Biene und Wespe zwischen der S4- und der F4-Studie an. Der Prozentsatz von berichteten Allergien in Bezug auf die Mücke nimmt bei männlichen sowie weiblichen Befragten ab.

Anstieg der Männer in Bezug auf Biene um 13,6% von 10,3% ($n_{S4+}=545$) auf 11,7% ($n_{F4+}=334$), Angaben der Frauen nehmen um 20,4% von 16,7% ($n_{S4+}=545$) auf 20,1% ($n_{F4+}=334$) zu.

Anstieg der Männer in Bezug auf Wespe um 79,1% von 6,2% ($n_{S4+}=545$) auf 11,1% ($n_{F4+}=334$), Angaben der Frauen nehmen um 21,2% zu von 15,6% ($n_{S4+}=545$) auf 18,9% ($n_{F4+}=334$).

Allergieangaben die Mücke betreffend sinken in Bezug auf die S4-Studie bei den Männern um 67,3% (von 11,0% ($n_{S4+}=545$) auf 3,6% ($n_{F4+}=334$)), bei den Frauen um 18,8% von 22,9% ($n_{S4+}=545$) auf 18,6% ($n_{F4+}=334$).

In der Kategorie andere beziehungsweise unbekannte Insekten stieg der Prozentsatz bei den Männern um 29,5%, bei den Frauen sank er um 18,0%. Die Ergebnisse weisen Signifikanz auf ($p < 0,05$).

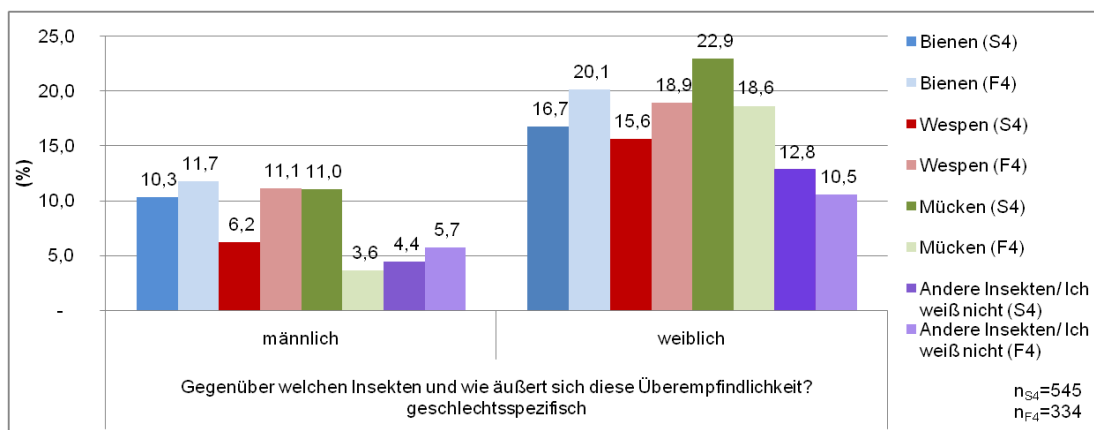


Abbildung 47

Differenzierung der Reaktionen auf die verschiedenen Insektengruppen in Bezug auf die Probandengruppen mit anamnestischer Überempfindlichkeitsreaktion – Studienvergleich S4 und F4 – geschlechtsspezifische Unterteilung.

Frauen geben häufiger verstärkte Reaktionen auf Stichereignisse an. Reaktionen beider Geschlechter steigen gegenüber Biene wie Wespe von der S4- zur F4-Studie an. Der Prozentsatz berichteter Allergien gegenüber der Mücke nimmt geschlechtsübergreifend ab. ($p < 0,05$)

4.7.3 Schweregrade der Insektenstichreaktionen

4.7.3.1 Anamnestische Reaktionsgrade S4-Studie

4.7.3.1.1 Gesamt

Neben der Zuordnung beziehungsweise Differenzierung zu den jeweiligen Reaktionen auslösenden Insekten sind die klinischen Ausprägungsformen der jeweiligen Einzelpersonen von Bedeutung. So soll im vorliegenden Kapitel dieser Aspekt mit in die Auswertung miteinbezogen werden. In der S4-Studie wurden Insektenstichreaktionen in verschiedene Schweregrade eingeteilt, welche in Abbildung 48 dargelegt werden. 80,7% derjenigen Probanden, welche Überempfindlichkeiten angeben ($n_{S4+}=545$), zeigen Reaktionen an der Einstichstelle, 10,5% Schockzeichen und 8,8% weisen andere Reaktionen auf oder können sich nicht festlegen.

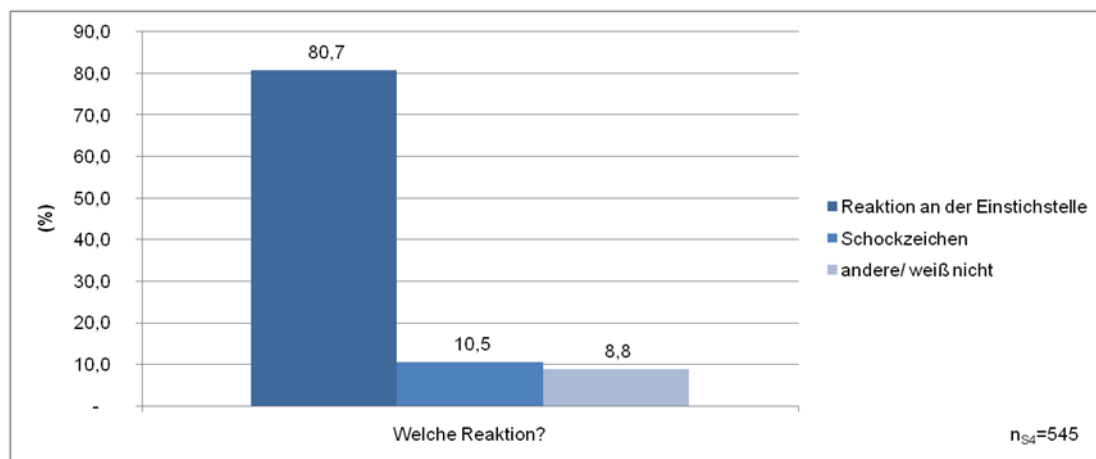


Abbildung 48

Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade innerhalb der Bezugsgruppe mit Überempfindlichkeitsangabe.

80,7% derjenigen Probanden, welche Überempfindlichkeiten angeben ($n_{S4+}=545$), zeigen Reaktionen an der Einstichstelle und 10,5% Schockzeichen.

Dies entspricht extrapoliert bezogen auf die Grundgesamtheit von 4261 einem Auftreten von Schockzeichen in 1,3% der Probanden aus der Allgemeinbevölkerung.

4.7.3.1.2 Geschlechtsspezifisch

Bei analoger Betrachtung der Reaktionsgrade, jedoch unter Heranziehung geschlechtsspezifischer Parameter innerhalb der Gruppe, welche anamnestische Sensibilisierung angibt, ergeben sich folgende Ergebnisse. Abbildung 49 stellt die Angaben aus der S4-Studie bezüglich der geschlechtsspezifischen Reaktionsgrade gegenüber Insektenstichen graphisch dar. 80,5% der Männer (Bezugsgruppe der sensibilisierten Männer ist $n_m=174$) sowie 80,9% der Frauen (Bezugsgruppe der sensibilisierten Frauen ist $n_w=371$) zeigen Reaktionen an der Einstichstelle. Somit zeigt sich nahezu eine Übereinstimmung. Unterschiede liegen in der Schockzeichen-Kategorie vor. Innerhalb des überempfindlichen, männlichen Kollektivs treten Schockzeichen in 12,1% auf, innerhalb des weiblichen Kollektivs treten Schockzeichen bei 9,7%.

7,5% der männlichen und 9,4% der weiblichen Befragten gaben an, an anderen Reaktionen zu leiden oder sich nicht sicher zu sein.

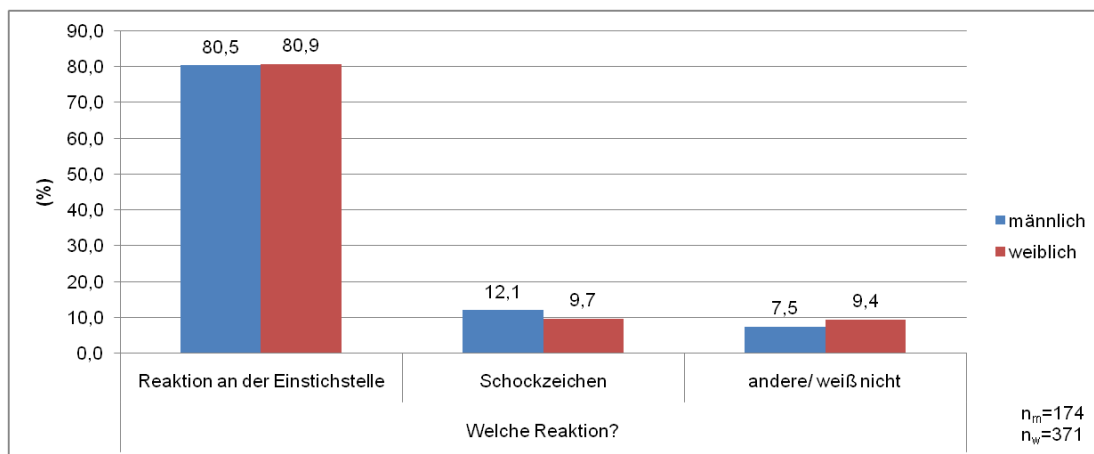


Abbildung 49

Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade innerhalb der Bezugsgruppe mit Überempfindlichkeitsangabe – geschlechtsspezifische Differenzierung.

Schockzeichen treten innerhalb des überempfindlichen, männlichen Kollektivs in 12,1%, innerhalb des weiblichen Kollektivs hingegen nur zu 9,7% auf. Die Lokalreaktionen lagen bei beiden Geschlechtern in vergleichbar hohen Größenordnungen von 80,5% und 80,9%.

4.7.3.2 Anamnestische Reaktionsgrade im Studienvergleich (S4- und F4-Studie)

4.7.3.2.1 Gesamt

Nun ist weitergehend die Zuordnung der eruierten Reaktionsgradausprägungen sowie die Unterschiede und Entwicklungen zwischen den beiden in dieser Arbeit analysierten Studien von Interesse.

Wie in Abbildung 50 dargestellt, ist beiden Studien gemeinsam, dass die lokal begrenzten Reaktionen mit 80,7% in der S4- (Bezugspunkt: alle Personen in S4, welche Reaktionen angegeben haben - $n_{S4+}=545$) gegenüber 74,0% bei F4-Studie (Bezugspunkt: alle Personen in der F4, welche Reaktionen angegeben haben - $n_{F4+}=334$) quantitativ klar im Vergleich zu den anderen Reaktionskategorien überwiegen.

Somit liegt in der Kategorie Lokalreaktionen ein Absinken um 8,3% in der F4 bezogen auf die S4 vor.

Aufgrund der Einführung einer zusätzlich Kategorie bei der F4-Studie, deklariert als leichte bis mäßige Allgemeinreaktion mit 14,7% ($n_{F4+}=334$), ergibt sich eine gewisse Zuordnungsunklarheit, weshalb der Vergleich der Studien in diesem Punkt erschwert ist. Betrachtet man die in beiden Studien gleich lautende Kategorie „Schockzeichen“, so liegt in der S4 Schockzeichen bei 10,5%, gegenüber 9,3% in der F4. Unter Einbeziehung der „leichten bis mäßigen Allgemeinreaktionen“ in die Schockkategorie stehen 10,5% in der S4 einem Anteil von 24% ($9,3\%+14,7\%$) in der F4 gegenüber. Bezogen auf das große Probandenkollektiv, welches zur Frage „Überempfindlichkeiten gegenüber Insektenstichreaktionen“ herangezogen wurde, zeigen sich Schockreaktionen in 1,38% ($n_{S4}=4138$) sowie 1,01% bzw 2,67% ($n_{F4}=3074$). Hierbei beziehen sich die 1,01% auf die Kategorie „Schockzeichen“ sowie 2,67% auf die Kategorie „Schockzeichen“ erweitert um „leichte bis mäßige Allgemeinreaktionen“. Extrapoliert kann diese Quote auch für die Allgemeinbevölkerung angenommen werden. Die Prozentsätze innerhalb der Studien für die Kategorie „andere Reaktionen/ich weiß nicht“ sinken von 8,8% ($n_{S4+}=545$) auf 2,1% ($n_{F4+}=334$).

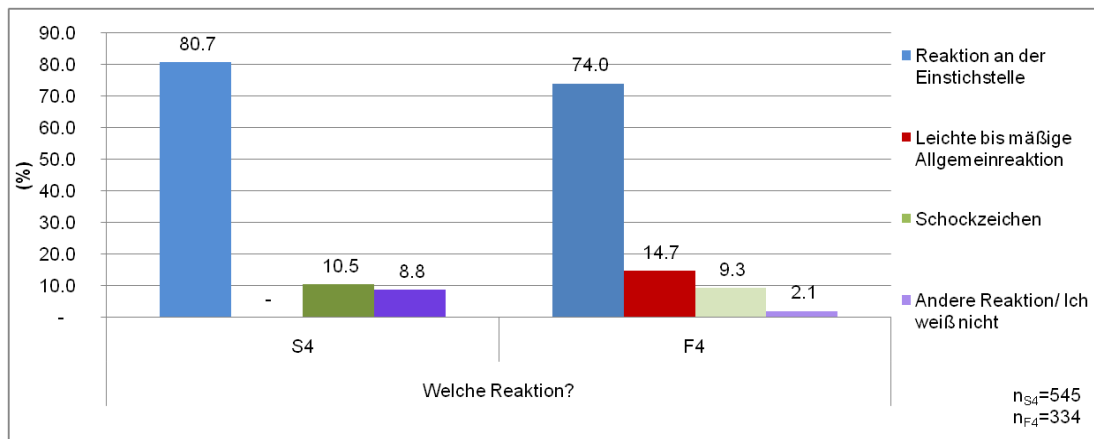


Abbildung 50

Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade des Probandenguts mit Überempfindlichkeitsangabe in jeweiligem Bezug auf Studie S4 und F4.

Absinken der Lokalreaktionen um 8,3% in der F4 bezogen auf die S4. Gesunkene Schockzeichenrate im Studienvergleich von 10,5% auf 9,3%. Unter Einbeziehung der Kategorie leichte bis mäßige Allgemeinreaktionen ergeben sich in der F4 24%.

4.7.3.2.2 Geschlechtsspezifisch

Auf die vorhergehenden Ergebnisse aufbauend liegt hier die geschlechts-, reaktions-, und studienspezifische Analyse vor. Bezugspunkte der 100% sind die jeweiligen Studien S4 und F4.

Wie in Abbildung 51 aufgezeigt, nehmen die Lokalreaktionen der Männer um 21,8% in Bezug auf die S4 ab; von 25,7% (n_{S4+}=545) auf 20,1% (n_{F4+}=334). Beim äquivalenten Vergleich der Frauen zeigt sich lediglich eine Reduktion um 2,0%; von 55,0% (n_{S4+}=545) auf 53,9% (n_{F4+}=334).

Schockzeichen der Männer bleiben konstant bei 3,9%, die der Frauen fielen um 18,2% bezogen auf S4; von 6,6% (n_{S4+}=545) auf 5,4% (n_{F4+}=334).

Zu erwähnen ist die zusätzliche Kategorie „leichte bis mäßige Allgemeinreaktion“, welche bei der F4-Studie noch zu den weiterhin vorhandenen 3 Hauptkategorien, welche auch in der S4 verwendet wurden, hinzugefügt wurde. Mit 6,3% zeigen weniger Männer als Frauen mit 8,4% in F4 leichte bis mäßige Allgemeinreaktionen (n_{F4+}=334). In Bezug auf diejenigen, welche die Reaktion nicht zuordnen konnten, hat sich der Prozentsatz der Männer von 2,4% (n_{S4+}=545) auf 1,8% (n_{F4+}=334), also um 25% verringert, der der Frauen allerdings noch deutlicher um 95,3% von 6,4% (n_{S4+}=545) auf 0,3% (n_{F4+}=334). Die Ergebnisse weisen Signifikanz auf (p < 0,05).

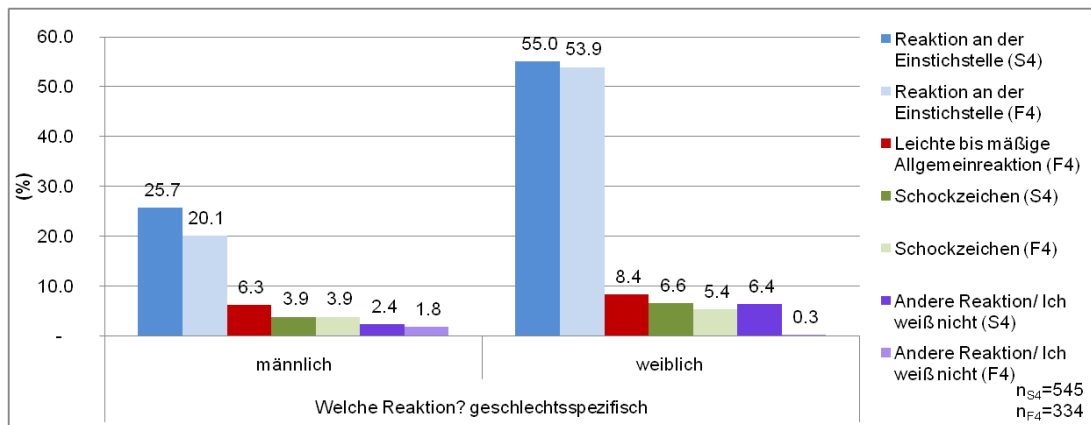


Abbildung 51

Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade des Probandenguts mit Überempfindlichkeitsangabe in jeweiligem Bezug auf Studie S4 und F4– geschlechtsspezifische Differenzierung.

Schockzeichen der Männer bleiben konstant bei 3,9%, die der Frauen fielen um 18,2% bezogen auf S4 von 6,6% (n_{S4+}=545) auf 5,4% (n_{F4+}=334). (p < 0,05)

4.7.3.3 Reaktionsmuster unter Berücksichtigung der spezifischen IgE-Messungen

4.7.3.3.1 Biene in Bezug auf Klassen

In den letzten Auswertungen wurden anamnestische Daten betrachtet, welche nun mit den jeweiligen spezifischen IgE im Serum der Probanden, welche Reaktionen angaben, in Kontext gesetzt werden. Abbildung 52 visualisiert Reaktionsmuster der S4-Probanden unter Berücksichtigung von spezifischen IgE-Messungen gegen Bienengift - kategorisiert in Klassen. In Klasse 0 zeigen 83,8% Lokalreaktionen und 7,6% Schockzeichen. In Klasse 0/I finden weisen 82,2% Reaktionen an der Einstichstelle und 12,3% Schockzeichen auf. Die Werte der Klasse I ähneln stark denen der Klasse 0/I. Klasse II setzt sich aus 75,3% Lokalreaktionen sowie aus 13,7% Schockreaktionen zusammen. 33,3% der Klasse IV entfallen auf lokale Einstichreaktionen. In den Klassen V und VI liegt je ein Proband mit Lokalreaktionen vor. In den niedrigen IgE-Klassen (0/I, I und II) ähneln sich die Prozentsätze. In Kategorie III sind verhältnismäßig oft Schockzeichen zu verzeichnen, wohingegen sehr hohe Klassen nicht notwendigerweise mit schwerwiegenden Reaktionen korrelieren. Die Ergebnisse weisen Signifikanz auf (p < 0,05).

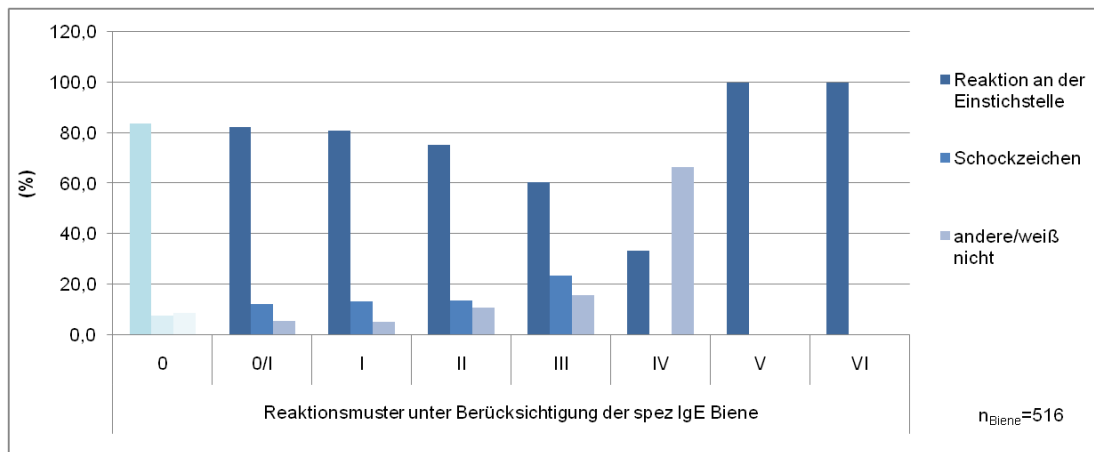


Abbildung 52

Darstellung der klinischen Reaktionsausprägungsformen in der S4 Studie in Bezug auf die im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Biene) ermittelten Reaktionsklassen.

Ähnlich hohe Prozentsätze in niedrigen IgE-Klassen (0/I, I und II). In Kategorie III sind verhältnismäßig oft Schockzeichen zu verzeichnen, wobei in hohe Klassen nicht unbedingt schwere Reaktionen auftreten. ($p < 0,05$)

4.7.3.3.2 Biene in Bezug auf Reaktionen

In dieser Darstellungsform wird Wert gelegt auf die Zuteilung der Klassen zu den jeweiligen Reaktionsmustern. Abbildung 53 stellt Reaktionsmuster mit spezifischen IgE-Klassen gegenüber Bienengift gegenüber. Deutlich ist die Hauptverteilung der Probanden zu den Lokalreaktionen zu verzeichnen, wobei bemerkenswert ist, dass sich 100,0% der höchsten IgE-Klassen in der Kategorie der geringsten Reaktionsausprägungen befinden. Hierbei sind jedoch die geringen Fallzahlen zu berücksichtigen.

Erkennbar ist außerdem ein stetiger leichter prozentualer Anstieg in der Kategorie Schockzeichen mit Zunahme der Klasse von 0 bis III. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

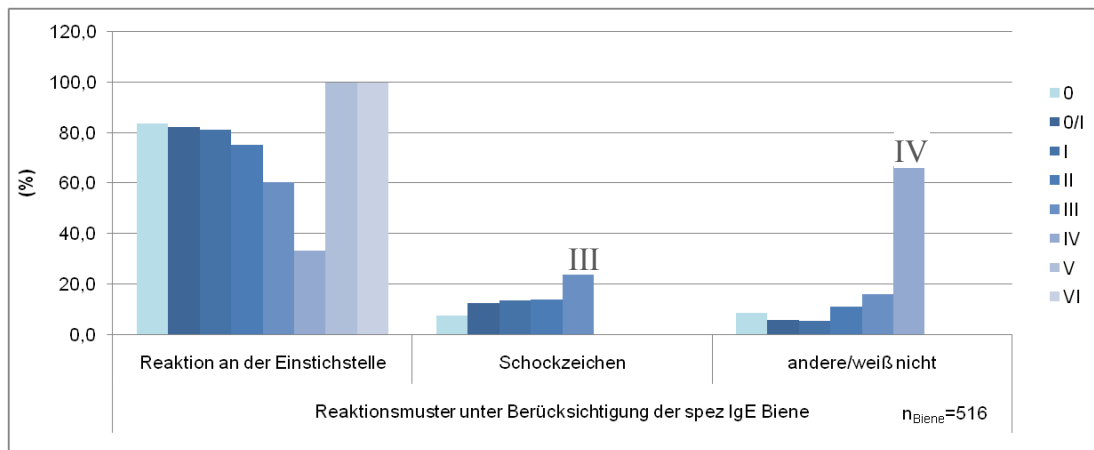


Abbildung 53

Darstellung der im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Biene) in der S4 Studie ermittelten Reaktionsklassen in Bezug auf die klinischen Reaktionsausprägungsformen.

Ersichtlich ist, dass über alle Klassen hinweg der Großteil der Probanden Reaktionen an der Einstichstelle angeben bei fallender Tendenz von 0-IV. Die Klasse mit der höchsten Schockrate ist Klasse III. ($p < 0,05$)

4.7.3.3 Wespe in Bezug auf Klassen

Analog zu Abbildung 52 zeigt Abbildung 54 den Zusammenhang zwischen spezifischen IgE-Klassen gegenüber Wespengift und entsprechenden Reaktionsmustern auf. In Klasse 0 zeigen sich bei 84,1% Lokalreaktionen, dem gegenüber lagen die Schockzeichen bei 8,0%. Innerhalb Klasse 0/I treten zu 79,1% Reaktionen an der Einstichstelle und Schockzeichen zu 10,5% auf. Klasse I und II enthalten sehr ähnliche Verteilungsmuster. Bei den Klassen III und IV liegen die Lokalreaktionsraten je bei 68,8% sowie das Auftreten von Schockzeichen bei 18,2% und 18,8%, folglich ähneln sind sich auch diese Klassen sehr. Bei einer absoluten Zahl von 1 in Klasse V liegt eine Lokalreaktion vor. Innerhalb der Klasse VI treten je eine Lokalreaktion und eine Schockreaktion auf. Der Prozentanteil hoher IgE-Klassen ist bei schweren Reaktionen größer. In den Klassen 0, 0/I, I und II dagegen herrschen vergleichbare Prozentverteilung. Auch bezüglich der Wespengiftsensibilisierung gehen hohe IgE-Werte nicht zwingend mit Schockreaktionen einher. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

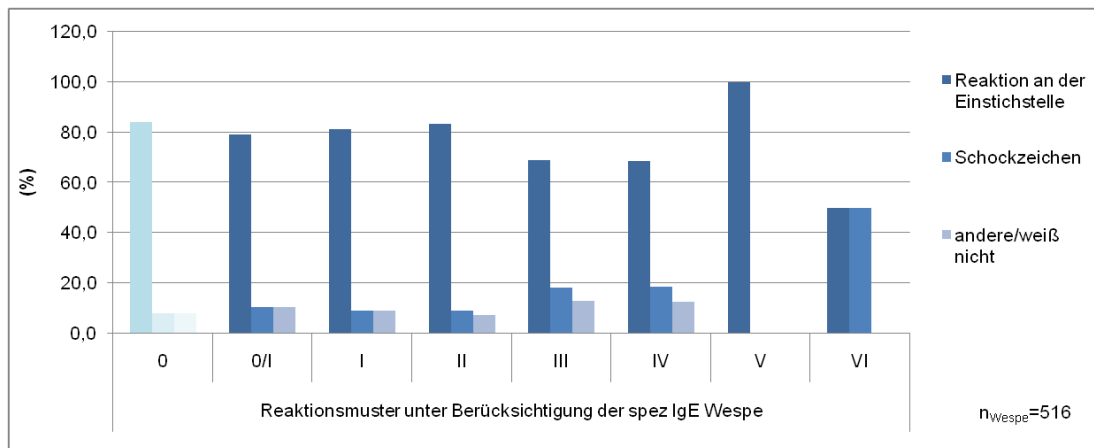


Abbildung 54

Darstellung der klinischen Reaktionsausprägungsformen in der S4 Studie in Bezug auf die im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Wespe) ermittelten Reaktionsklassen.

Obwohl Klasse 0 in Schockzeichen und in der Kategorie andere/weiß nicht etwas unter denen von Klasse 0/I und I liegt, befinden sich die Werte von Klasse 0 – I auf ähnlichem Niveau. Leichtes Absinken in II. Relational hohe Schockraten in III-VI, wobei in V und VI die niedrigen Fallzahlen miteinbezogen werden müssen. ($p < 0,05$)

4.7.3.3.4 Wespe in Bezug auf Reaktionen

Abbildung 55 setzt analog zu Abbildung 53 die Reaktionsmuster mit spezifischen IgE-Klassen in Relation, diesmal in Bezug auf Wespengift. Die Verteilungsmuster ähneln sich, wobei wiederum die quantitativ überwiegende Kategorie diejenige der Lokalreaktionen ist. Schockzeichen zeigen sich hier vermehrt in Kategorie III und VI, wobei 100% der Klasse V Lokalreaktionen aufweist. Auch hier zeigt sich die Tendenz, dass ein gewisser Anstieg der Schockzeichen mit ansteigender Klasse vorliegt, jedoch ist auch hier keine klare Korrelation zwischen hohen Reaktions- und hohen IgE-Klassen zu verzeichnen. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

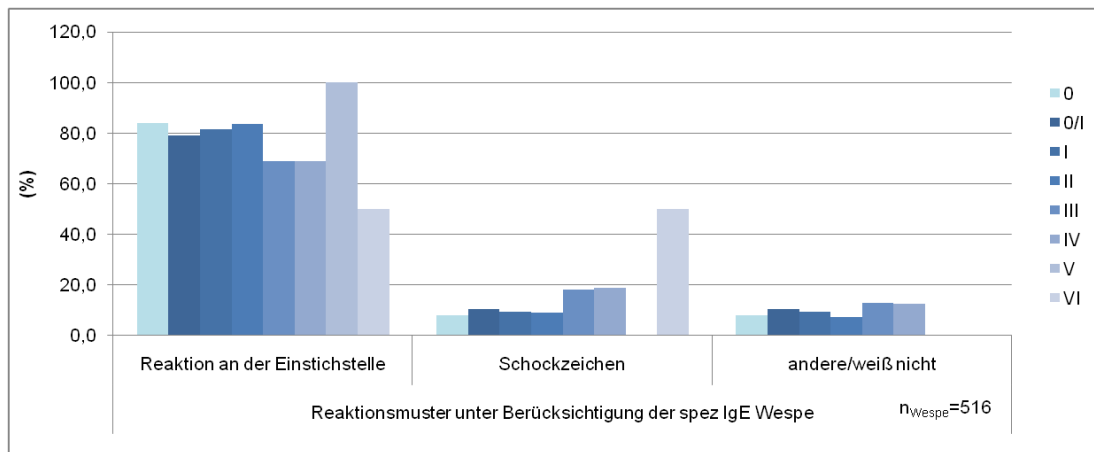


Abbildung 55

Darstellung der im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Wespe) in der S4 Studie ermittelten Reaktionsklassen in Bezug auf die klinischen Reaktionsausprägungsformen.

Hauptteil der Reaktionen über alle Klassen hinweg im Bereich der Lokalreaktionen vorzufinden, leichter Anstieg bis Klasse II, III und IV abfallend auf gleichem Niveau. Tendenz ansteigender Schockzeichen über die Klassen hinweg. ($p < 0,05$)

4.7.3.3.5 Inhalationsscreen in Bezug auf Klassen

Nach Analyse der Reaktionszuordnung zu den spezifischen IgE-Klassen gegenüber Bienengift (siehe Abbildung 52) sowie gegenüber Wespengift (siehe Abbildung 54) folgt nun in Analogie die Analyse gegenüber dem Inhalationsscreen sx1. So untersucht Abbildung 56 die verschiedenen Reaktionsschemata in Bezug auf die spezifischen IgE-Klassen von in Studie S4 verwendetem Inhalationsscreen. In Klasse 0 weisen 82,6% der Probanden Lokal- und 7,7% Schockreaktionen auf. 80,7% der Klasse 0/I zeigen Reaktionen an der Einstichstelle, wohingegen 14,0% Schockzeichen angeben. In Klasse I liegen bei 74,2% Lokal- und bei 19,4% Schockreaktionen vor. In den Klasse II und III zeigen 79,4% beziehungsweise 65,9% Reaktionen an der Stichstelle, die Schockanteile liegen bei 11,8% beziehungsweise 17,0%. Klasse IV besteht zu 81,1% aus Probanden mit Lokal- und zu 16,2% aus Probanden mit Schockzeichen. Bei 92,3% der Personen in Klasse V treten Lokalreaktionen auf, bei keinem Schockzeichen. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

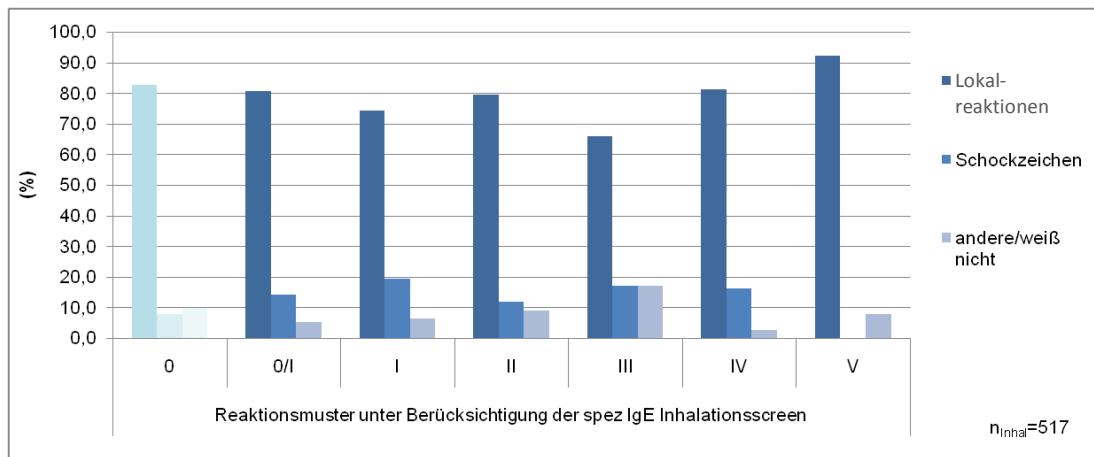


Abbildung 56

Darstellung der klinischen Reaktionsausprägungsformen in der S4 Studie in Bezug auf die im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Inhalationsscreen) ermittelten Reaktionsklassen.

Im Klassenvergleich keine klaren Verlaufstendenzen der Lokalreaktionen oder Schockzeichen abzulesen. Schwankungen über die Klassen hinweg. Keine Schockzeichen in der höchsten Klasse V. ($p < 0,05$)

4.7.3.3.6 Inhalationsscreen in Bezug auf Reaktionen

Abbildung 57 zeigt analog zu Abbildung 55 und Abbildung 53 hier die sIgE-Klassen des Inhalationsscreens auf, dies unter besonderer Betrachtung der Reaktionsmuster: Reaktion lokal, Schockzeichen, andere/weiß nicht. Auch hier liegt der quantitative Großteil in der Kategorie der Lokalreaktionen vor, wobei keine klare Tendenz mit ansteigenden Reaktionsklassen zu erkennen ist. Betrachtet man die Kategorie der Schockzeichen, ergibt sich ein leichter Anstieg von Klasse 0, über 0/I bis zu I. Klasse I stellt mit 19,4% den prozentual größten Anteil in der Kategorie der Schockreaktionen dar, gefolgt von Klasse III und IV mit 17,0% und 16,2%. Ein eindeutiger Trend, z.B. mehr Allgemeinreaktionen mit Anstieg der Klasse ist nicht klar belegbar, so sinkt der Prozentsatz in Klasse II auf 11,8%. Die Ergebnisse sind signifikant ($p < 0,05$).

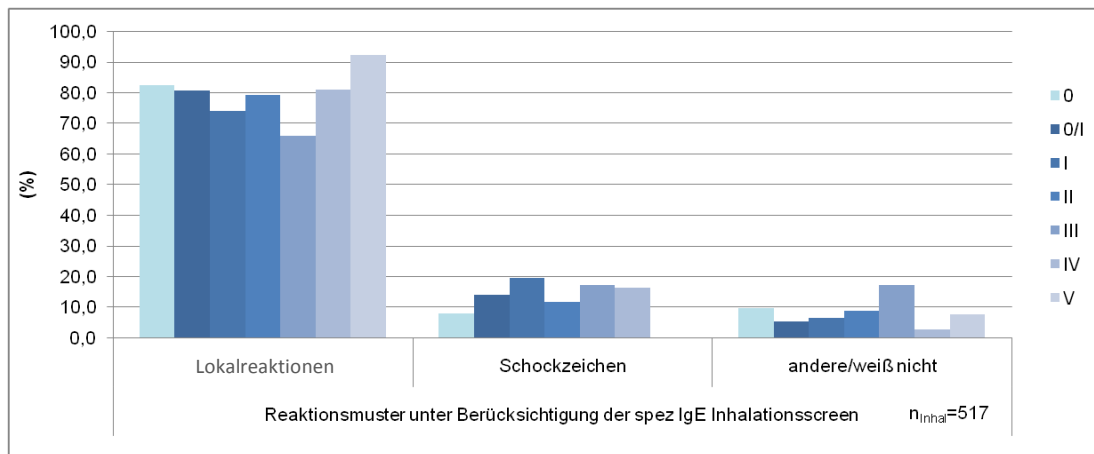


Abbildung 57

Darstellung der im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Inhalationscreen) in der S4 Studie ermittelten Reaktionsklassen in Bezug auf die klinischen Reaktionsausprägungsformen.

Innerhalb der Reaktionsmuster liegt der Großteil in der Kategorie Lokalreaktionen vor. Schockzeichen weisen keine klaren Tendenzen auf, sind von Klasse 0- IV durchgehend vorhanden. Fehlend in V. ($p < 0,05$)

4.7.4 Reaktionsmuster unter Berücksichtigung spezifischer IgE-Messungen bei Mehrfachsensibilisierungen

4.7.4.1 Bienengift und Inhalationsscreen

Bislang beschrieben sind klinische Reaktionsmuster sowie deren Zuordnung zu objektivierbaren Laborparametern (sIgE) gegenüber: Bienengift, Wespengift oder Inhalationsscreen sx1. Der Aspekt der Mehrfachsensibilisierungen wird in den folgenden Auswertungen berücksichtigt.

Tabelle 9

Darstellung der Mehrfachsensibilisierungen von Inhalationsscreen und Biene in IgE-Klassen unter Miteinbeziehung der klinischen Reaktionsgrade

... welche Reaktion? * spezif. IgE Klasse für Biene * spezif. IgE Klasse für Inhalationsscreen Kreuztabelle

spezif. IgE Klasse für Inhalationsscreen			spezif. IgE Klasse für Biene							Gesamt		
			0	0/I	I	II	III	IV	V		VI	
0	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	168	33	13	23	8	0			245
			% der Gesamtzahl	56,6%	11,1%	4,4%	7,7%	2,7%	,0%			82,5%
		Schockzeichen	Anzahl	13	5	1	1	3	0			23
			% der Gesamtzahl	4,4%	1,7%	,3%	,3%	1,0%	,0%			7,7%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	19	3	1	3	2	1			29
		% der Gesamtzahl	6,4%	1,0%	,3%	1,0%	,7%	,3%			9,8%	
	Gesamt	Anzahl	200	41	15	27	13	1			297	
		% der Gesamtzahl	67,3%	13,8%	5,1%	9,1%	4,4%	,3%			100,0%	
0/I	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	19	10	6	8	2			1	46
			% der Gesamtzahl	33,3%	17,5%	10,5%	14,0%	3,5%			1,8%	80,7%
		Schockzeichen	Anzahl	2	2	1	0	3			0	8
			% der Gesamtzahl	3,5%	3,5%	1,8%	,0%	5,3%			,0%	14,0%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	1	0	0	1	1			0	3
		% der Gesamtzahl	1,8%	,0%	,0%	1,8%	1,8%			,0%	5,3%	
	Gesamt	Anzahl	22	12	7	9	6			1	57	
		% der Gesamtzahl	38,6%	21,1%	12,3%	15,8%	10,5%			1,8%	100,0%	
I	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	9	1	3	9	1				23
			% der Gesamtzahl	29,0%	3,2%	9,7%	29,0%	3,2%				74,2%
		Schockzeichen	Anzahl	2	1	0	3	0				6
			% der Gesamtzahl	6,5%	3,2%	,0%	9,7%	,0%				19,4%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	0	0	0	1	1				2
		% der Gesamtzahl	,0%	,0%	,0%	3,2%	3,2%				6,5%	
	Gesamt	Anzahl	11	2	3	13	2				31	
		% der Gesamtzahl	35,5%	6,5%	9,7%	41,9%	6,5%				100,0%	
II	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	15	2		6	3	1			27
			% der Gesamtzahl	44,1%	5,9%		17,6%	8,8%	2,9%			79,4%
		Schockzeichen	Anzahl	2	1		0	1	0			4
			% der Gesamtzahl	5,9%	2,9%		,0%	2,9%	,0%			11,8%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	1	1		0	1	0			3
		% der Gesamtzahl	2,9%	2,9%		,0%	2,9%	,0%			8,8%	
	Gesamt	Anzahl	18	4		6	5	1			34	
		% der Gesamtzahl	52,9%	11,8%		17,6%	14,7%	2,9%			100,0%	
III	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	14	4	4	4	4	0	1		31
			% der Gesamtzahl	29,8%	8,5%	8,5%	8,5%	8,5%	,0%	2,1%		66,0%
		Schockzeichen	Anzahl	1	0	2	4	1	0	0		8
			% der Gesamtzahl	2,1%	,0%	4,3%	8,5%	2,1%	,0%	,0%		17,0%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	3	0	1	2	1	1	0		8
		% der Gesamtzahl	6,4%	,0%	2,1%	4,3%	2,1%	2,1%	,0%		17,0%	
	Gesamt	Anzahl	18	4	7	10	6	1	1		47	
		% der Gesamtzahl	38,3%	8,5%	14,9%	21,3%	12,8%	2,1%	2,1%		100,0%	
IV	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	13	10	3	3	1				30
			% der Gesamtzahl	35,1%	27,0%	8,1%	8,1%	2,7%				81,1%
		Schockzeichen	Anzahl	2	0	1	2	1				6
			% der Gesamtzahl	5,4%	,0%	2,7%	5,4%	2,7%				16,2%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	0	0	0	1	0				1
		% der Gesamtzahl	,0%	,0%	,0%	2,7%	,0%				2,7%	
	Gesamt	Anzahl	15	10	4	6	2				37	
		% der Gesamtzahl	40,5%	27,0%	10,8%	16,2%	5,4%				100,0%	
V	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	5		1	2	4				12
			% der Gesamtzahl	38,5%		7,7%	15,4%	30,8%				92,3%
		Anderer Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	1		0	0	0				1
			% der Gesamtzahl	7,7%		,0%	,0%	,0%				7,7%
		Gesamt	Anzahl	6		1	2	4				13
		% der Gesamtzahl	46,2%		7,7%	15,4%	30,8%				100,0%	

Tabelle 9 beschreibt Reaktionsmuster unter Berücksichtigung spezifischer IgE-Messungen bei Mehrfachsensibilisierungen, hier am Beispiel von Bienengift und Inhalationsscreen. Beim Vergleich der Doppelsensibilisierungen von Inhalationsscreen und Bienengift interessieren insbesondere die aufgetretenen Schockreaktionen. Mit 19,4% (n=6 von N=31) der Reaktionen in dieser Kategorie ist die Schockrate in Klasse I des Inhalationsscreens (über alle Bienenklassen hinweg) am höchsten. In Klasse III des Inhalationsscreens liegen die Schockreaktionen bei 17,0% (n=8 von N=47), in Klasse IV bei 16,2% (n=6 von N=37), in Klasse 0/I bei 14,0% (n=8 von N=57), in Klasse II bei 11,8% (n=4 von N=34) und in Klasse 0 bei 7,7% (n=23 von N=297). In Klasse V liegen keine Schockreaktionen vor. Folgende Kombinationen von Klassen weisen relativ hohe Schockraten bezogen auf diese Kombination auf: Klasse III Biene und Klasse 0 Inhalationsscreen mit 23,1% (n=3 von N=13), Klasse III Biene und Klasse 0/I Inhalationsscreen mit 50,0% (n=3 von N=6), Klasse II Biene und Klasse I Inhalationsscreen mit 23,8% (n=2 von N=13), Klasse II Biene und Klasse III Inhalationsscreen mit 40,0% (n=4 von N=10) sowie Klasse II Biene und Klasse IV Inhalationsscreen mit 33,3% (n=2 von N=6).

4.7.4.2 Wespengift und Inhalationsscreen

Im Folgenden werden nun analog zu in Tabelle 9 Reaktionsmuster unter Berücksichtigung spezifischer IgE-Messungen bei Mehrfachsensibilisierungen gegenüber Wespengift und Inhalationsscreen in Tabelle 10 dargestellt. Die prozentuale Verteilung der Schockreaktionen innerhalb der Inhalationsscreenklassen (über alle Wespenklassen hinweg) in Tabelle 10 ist im Vergleich zu Tabelle 9 strukturell ähnlich aufgebaut.

Tabelle 10

Darstellung der Mehrfachsensibilisierungen von Inhalationsscreen und Wespe in IgE-Klassen unter Miteinbeziehung der klinischen Reaktionsgrade

... welche Reaktion? * spezif. IgE Klasse für Wespe * spezif. IgE Klasse für Inhalationsscreen Kreuztabelle

spezif. IgE Klasse für Inhalationsscreen			spezif. IgE Klasse für Wespe							Gesamt		
			0	0/I	I	II	III	IV	V		VI	
0	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	115	36	22	49	22	2			246
			% der Gesamtzahl	38,6%	12,1%	7,4%	16,4%	7,4%	,7%			82,6%
	Schockzeichen	Anzahl	11	3	2	5	1	1			23	
		% der Gesamtzahl	3,7%	1,0%	,7%	1,7%	,3%	,3%			7,7%	
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	13	5	2	4	4	1			29	
% der Gesamtzahl		4,4%	1,7%	,7%	1,3%	1,3%	,3%			9,7%		
Gesamt		Anzahl	139	44	26	58	27	4			298	
		% der Gesamtzahl	46,6%	14,8%	8,7%	19,5%	9,1%	1,3%			100,0%	
0/I	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	15	5	3	14	4	4			45
			% der Gesamtzahl	26,8%	8,9%	5,4%	25,0%	7,1%	7,1%			80,4%
	Schockzeichen	Anzahl	0	1	0	4	3	0			8	
		% der Gesamtzahl	,0%	1,8%	,0%	7,1%	5,4%	,0%			14,3%	
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	0	0	0	1	1	1			3	
% der Gesamtzahl		,0%	,0%	,0%	1,8%	1,8%	1,8%			5,4%		
Gesamt		Anzahl	15	6	3	19	8	5			56	
		% der Gesamtzahl	26,8%	10,7%	5,4%	33,9%	14,3%	8,9%			100,0%	
I	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	6	3	2	6	5	1			23
			% der Gesamtzahl	19,4%	9,7%	6,5%	19,4%	16,1%	3,2%			74,2%
	Schockzeichen	Anzahl	1	1	1	0	3	0			6	
		% der Gesamtzahl	3,2%	3,2%	3,2%	,0%	9,7%	,0%			19,4%	
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	0	0	0	0	2	0			2	
% der Gesamtzahl		,0%	,0%	,0%	,0%	6,5%	,0%			6,5%		
Gesamt		Anzahl	7	4	3	6	10	1			31	
		% der Gesamtzahl	22,6%	12,9%	9,7%	19,4%	32,3%	3,2%			100,0%	
II	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	11	1	5	4	4	2			27
			% der Gesamtzahl	32,4%	2,9%	14,7%	11,8%	11,8%	5,9%			79,4%
	Schockzeichen	Anzahl	1	1	0	0	1	1			4	
		% der Gesamtzahl	2,9%	2,9%	,0%	,0%	2,9%	2,9%			11,8%	
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	2	0	0	1	0	0			3	
% der Gesamtzahl		5,9%	,0%	,0%	2,9%	,0%	,0%			8,8%		
Gesamt		Anzahl	14	2	5	5	5	3			34	
		% der Gesamtzahl	41,2%	5,9%	14,7%	14,7%	14,7%	8,8%			100,0%	
III	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	12	3	1	6	7	1	1	0	31
			% der Gesamtzahl	25,5%	6,4%	2,1%	12,8%	14,9%	2,1%	2,1%	,0%	66,0%
	Schockzeichen	Anzahl	2	0	0	0	5	0	0	1	8	
		% der Gesamtzahl	4,3%	,0%	,0%	,0%	10,6%	,0%	,0%	2,1%	17,0%	
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	0	1	2	2	3	0	0	0	8	
% der Gesamtzahl		,0%	2,1%	4,3%	4,3%	6,4%	,0%	,0%	,0%	17,0%		
Gesamt		Anzahl	14	4	3	8	15	1	1	1	47	
		% der Gesamtzahl	29,8%	8,5%	6,4%	17,0%	31,9%	2,1%	2,1%	2,1%	100,0%	
IV	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	7	4	1	8	9	0		1	30
			% der Gesamtzahl	18,9%	10,8%	2,7%	21,6%	24,3%	,0%		2,7%	81,1%
	Schockzeichen	Anzahl	1	1	1	1	1	1			6	
		% der Gesamtzahl	2,7%	2,7%	2,7%	2,7%	2,7%	2,7%			16,2%	
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	0	1	0	0	0	0			1	
% der Gesamtzahl		,0%	2,7%	,0%	,0%	,0%	,0%			2,7%		
Gesamt		Anzahl	8	6	2	9	10	1		1	37	
		% der Gesamtzahl	21,6%	16,2%	5,4%	24,3%	27,0%	2,7%		2,7%	100,0%	
V	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	3	1	1	4	2	1			12
			% der Gesamtzahl	23,1%	7,7%	7,7%	30,8%	15,4%	7,7%			92,3%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	1	0	0	0	0	0			1	
		% der Gesamtzahl	7,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%			7,7%	
Gesamt		Anzahl	4	1	1	4	2	1			13	
		% der Gesamtzahl	30,8%	7,7%	7,7%	30,8%	15,4%	7,7%			100,0%	

Mit 19,4% (n=6 von N=31) der Reaktionen in dieser Kategorie ist die Schockrate in Klasse I des Inhalationsscreens (über alle Wespenklassen hinweg) am höchsten. In Klasse III des Inhalationsscreens liegen die Schockreaktionen bei 17,0% (n=8 von N=47), in Klasse IV bei 16,2% (n=6 von N=37), in Klasse 0/I bei 14,3% (n=8 von N=56), in Klasse II bei 11,8% (n=4 von N=34) und in Klasse 0 bei 7,7% (n=23 von N=296). In Klasse V liegen keine Schockreaktionen vor. Besonders hohe Schockreaktionen liegen in folgenden Doppelsensibilisierungskombinationen vor: Klasse II Wespe und Klasse 0/I Inhalationsscreen mit 21,1% (n=4 von N=19), Klasse III Wespe und Klasse 0/I Inhalationsscreen mit 37,5% (n=3 von N=8), Klasse III Wespe und Klasse I Inhalationsscreen mit 30,0% (n=3 von N=10), sowie Klasse III Wespe und Klasse III Inhalationsscreen mit 33,3% (n=5 von N=15). In anderen Kombinationen liegen noch höhere Prozentsätze vor, allerdings handelt es sich um so geringe Fallzahlen (Schockreaktionen n=1), so dass die Reliabilität nicht klar ist.

4.7.4.3 Bienengift und Wespengift

Nach vorliegender Auswertung von Bienengift/Inhalationsscreen sowie Wespengift/Inhalationsscreen werden nun Mehrfachsensibilisierungen zwischen Bienen- und Wespengift in Bezug auf Reaktion wie sIgE-Klassen untersucht. Dies wird in Tabelle 11 beschrieben. Auch hier sind vor allem die Schockraten von Interesse.

Tabelle 11

Darstellung der Mehrfachsensibilisierungen von Wespe und Biene in IgE-Klassen unter Miteinbeziehung der klinischen Reaktionsgrade

... welche Reaktion? * spezif. IgE Klasse für Biene * spezif. IgE Klasse für Wespe Kreuztabelle

spezif. IgE Klasse für Wespe			spezif. IgE Klasse für Biene								Gesamt	
			0	0/I	I	II	III	IV	V	VI		
0	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	133	17	9	6	3			1	169
		% der Gesamtzahl		66,2%	8,5%	4,5%	3,0%	1,5%			,5%	84,1%
	Schockzeichen	Anzahl	11	1	0	2	2				0	16
		% der Gesamtzahl		5,5%	,5%	,0%	1,0%	1,0%			,0%	8,0%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	13	0	0	1	2				0	16
% der Gesamtzahl			6,5%	,0%	,0%	,5%	1,0%			,0%	8,0%	
Gesamt		Anzahl	157	18	9	9	7			1	201	
		% der Gesamtzahl	78,1%	9,0%	4,5%	4,5%	3,5%			,5%	100,0%	
0/I	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	34	7	2	9	1	0			53
		% der Gesamtzahl		50,7%	10,4%	3,0%	13,4%	1,5%	,0%			79,1%
	Schockzeichen	Anzahl	2	2	1	1	1	0			0	7
		% der Gesamtzahl		3,0%	3,0%	1,5%	1,5%	1,5%	,0%			10,4%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	2	1	1	2	0	1			1	7
% der Gesamtzahl			3,0%	1,5%	1,5%	3,0%	,0%	1,5%			10,4%	
Gesamt		Anzahl	38	10	4	12	2	1			67	
		% der Gesamtzahl	56,7%	14,9%	6,0%	17,9%	3,0%	1,5%			100,0%	
I	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	14	9	5	3	2	1			34
		% der Gesamtzahl		33,3%	21,4%	11,9%	7,1%	4,8%	2,4%			81,0%
	Schockzeichen	Anzahl	4	0	0	0	0	0			0	4
		% der Gesamtzahl		9,5%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%			9,5%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	2	0	1	1	0	0			0	4
% der Gesamtzahl			4,8%	,0%	2,4%	2,4%	,0%	,0%			9,5%	
Gesamt		Anzahl	20	9	6	4	2	1			42	
		% der Gesamtzahl	47,6%	21,4%	14,3%	9,5%	4,8%	2,4%			100,0%	
II	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	41	17	9	18	6	0			91
		% der Gesamtzahl		37,6%	15,6%	8,3%	16,5%	5,5%	,0%			83,5%
	Schockzeichen	Anzahl	2	4	1	0	3	0			0	10
		% der Gesamtzahl		1,8%	3,7%	,9%	,0%	2,8%	,0%			9,2%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	2	3	0	2	0	1			1	8
% der Gesamtzahl			1,8%	2,8%	,0%	1,8%	,0%	,9%			7,3%	
Gesamt		Anzahl	45	24	10	20	9	1			109	
		% der Gesamtzahl	41,3%	22,0%	9,2%	18,3%	8,3%	,9%			100,0%	
III	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	20	6	3	16	7		1		53
		% der Gesamtzahl		26,0%	7,8%	3,9%	20,8%	9,1%		1,3%		68,8%
	Schockzeichen	Anzahl	1	2	2	7	2				0	14
		% der Gesamtzahl		1,3%	2,6%	2,6%	9,1%	2,6%			,0%	18,2%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	4	0	0	2	4				0	10
% der Gesamtzahl			5,2%	,0%	,0%	2,6%	5,2%			,0%	13,0%	
Gesamt		Anzahl	25	8	5	25	13		1		77	
		% der Gesamtzahl	32,5%	10,4%	6,5%	32,5%	16,9%		1,3%		100,0%	
IV	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl	1	3	2	2	3				11
		% der Gesamtzahl		6,3%	18,8%	12,5%	12,5%	18,8%				68,8%
	Schockzeichen	Anzahl	2	0	0	0	1				0	3
		% der Gesamtzahl		12,5%	,0%	,0%	,0%	6,3%				18,8%
	Andere Reaktion/ Ich weiß nicht	Anzahl	2	0	0	0	0				0	2
% der Gesamtzahl			12,5%	,0%	,0%	,0%	,0%				12,5%	
Gesamt		Anzahl	5	3	2	2	4				16	
		% der Gesamtzahl	31,3%	18,8%	12,5%	12,5%	25,0%				100,0%	
V	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl					1				1
		% der Gesamtzahl						100,0%				100,0%
Gesamt		Anzahl					1				1	
		% der Gesamtzahl					100,0%				100,0%	
VI	... welche Reaktion?	Reaktion an der Stichstelle	Anzahl			0	1					1
		% der Gesamtzahl				,0%	50,0%					50,0%
	Schockzeichen	Anzahl			1	0						1
		% der Gesamtzahl			50,0%	,0%						50,0%
Gesamt		Anzahl			1	1					2	
		% der Gesamtzahl			50,0%	50,0%					100,0%	

Mit 18,8% (n=3 von N=16) in Klasse IV Wespe und Biene gesamt liegt dort die größte Schockrate vor. Klasse III Wespe und Biene gesamt liegen mit 18,2% (n=14 von N=77) knapp dahinter. In Klasse 0/I (Wespe und Biene gesamt) weisen 10,45% (n=7 von N=67) Schockzeichen auf, in Klasse I 9,52% (n=4 von N=42), in Klasse II 9,2% (n=10 von N=109) sowie in Klasse 0 8,0% (n=16 von N=201).

Auffallend hohe Schockzeichenraten sind in folgenden Doppelsensibilisierungskombinationen zu finden, wobei jedoch die sehr geringen Fallzahlen mitberücksichtigt werden müssen:

Klasse III Biene und Klasse 0 Wespe mit 28,6% (n=2 von N=7), in Klasse III Biene und Klasse II Wespe mit 33,3% (n=3 von N=9), in Klasse I Biene und Klasse III Wespe mit 40,0% (n=2 von N=5), in Klasse II Biene und Klasse III Wespe mit 28% (n=7 von N=25) sowie in Klasse 0 Biene und Klasse IV Wespe mit 40,0% (n=2 von N=5). In Klasse III findet sich bei allen 3 Auswertungen die höchste Wahrscheinlichkeit Schockreaktionen aufzuweisen - besonders ausgeprägt bei Wespensensibilisierung. Darüber hinaus findet sich ebenfalls eine erhöhte Schockzeichenrate in der Klasse 0/I.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur Assoziation von IgE-Serumwerten mit klinischen Parametern unter besonderer Berücksichtigung von Hymenopterensensibilisierungen durchgeführt. Hierbei konnten epidemiologisch relevante Erkenntnisse in Bezug auf Serologie und korrespondierende klinische Ausprägungen in der S4-Studie gewonnen werden. Im Weiteren erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse der Studien S4 und F4, wobei auch die Veränderungen im Zeitverlauf betrachtet werden. Im Fokus des Interesses stehen darüber hinaus weitere Differenzierungsparameter wie anamnestische Daten bezüglich der Ausprägung von Überempfindlichkeitsreaktionen, Prävalenz von Asthma, allergischer Rhinitis, des atopischen Ekzems sowie Geschlechtsspezifika.

5.1 Kritische Betrachtung des Studienaufbaus

5.1.1 Präzision der anamnestischen Angaben

Bezüglich der anamnestischen Angaben konnte im Rahmen dieser Arbeit auf ein äußerst breites, nicht präselektiertes, repräsentativ verteiltes Patientenkollektiv zurückgegriffen werden. Etliche andere Studien schließen beispielsweise lediglich Patienten einer speziellen Klinik, einer Notaufnahme (Harduar-Morano, et al. 2011) oder einer bestimmten Bevölkerungsgruppe (Grigoreas, et al. 1997) wie beispielsweise Imker ein. Dies kann eine gewisse Präselektion und gegebenenfalls eine Verzerrung darstellen. Auf Basis derartiger Kollektive oder auf der Grundlage von Studien mit sehr geringer Fallzahl können nur bedingt allgemeingültige Rückschlüsse gezogen werden. Dagegen kann wohl bei den vorliegenden Ergebnissen der KORA-S4-Studie hinsichtlich Aussagekraft auf Grund der großen Fallzahl von 4261 Probanden sowie der homogenen Alters- und Geschlechtsverteilung (Vgl.4.1) von einer guten epidemiologischen Datengrundlage ausgegangen werden. Somit ist anzunehmen, dass sich valide Transferschlüsse auf die Allgemeinbevölkerung ableiten lassen und sich darauf aufbauend potentielle Ansatzpunkte für weiterführende Studien ergeben.

Ein Teil dieser Arbeit basiert auf den Ergebnissen eines Fragebogens, welcher im Rahmen der KORA-Studie Verwendung gefunden hat.

Allgemein gilt es bei der Konzeption eines Fragebogens, auf verschiedene Parameter zu achten. Beispielsweise sollten Fragestellungen deutlich und verständlich aufgebaut sein, Begriffe klar beschrieben werden sowie Antwortoptionen gegeneinander abgegrenzt sein. (Porst 2000) Gemäß dem

Gesetz der Großen Zahlen ist davon auszugehen, dass sich ebenso mit dem Umfang an präzisen, detaillierten Daten im Rahmen einer Studie der objektive Informationsgehalt derselben erhöht. Allerdings ist davon auszugehen, dass einer Konzeption zu Optimalbedingungen bei der praktischen Durchführung einer derartigen Untersuchung mit hoher Probandenzahl limitierende Faktoren gegenüber stehen. Diese könnten beispielsweise begrenzte organisatorische, zeitliche und konzeptionelle Studienressourcen darstellen.

Konkret kann der vorliegende Frage-/Antwortbogen in Bezug auf Präzision der Angaben kritisch betrachtet werden. So wurde der Fragebogen der F4 Studie um eine zusätzliche Kategorie („leichte - mäßige Allgemeinreaktion“) zur Erhebung der möglichen Reaktionen auf Stichereignisse erweitert. Dies trägt einerseits zur Präzision der Daten bei, andererseits bringt diese Abwandlung eine reduzierte Vergleichbarkeit der beiden Studien S4 und F4 mit sich. Um die Angaben objektivierbarer zu gestalten, könnten Formulierungen von Nutzen sein, welche sich präziser an bekannten Klassifikationen wie zum Beispiel an den Anaphylaxiegraden nach Ring und Messmer [(Ring und Messmer 1977), (Ring, et al. 2004 (2))] oder nach Müller (Mueller 1966) orientieren. Es mag dem hohen Arbeitseinsatz der Aufnahme eines Probandenkollektivs dieser Größe geschuldet sein, dass dem Differenzierungsgrad der Datenerhebungen Grenzen gesetzt sind. Vor diesem Hintergrund ist auch die Methodik des Fragebogens zu beurteilen.

Darüber hinaus sollte bei der Resultatinterpretation Berücksichtigung finden, dass sich studienkonzeptionell Grenzen der Datenerhebung bezüglich der Differenzierbarkeit des Insekts ergeben können. So stellen Rueff et al. fest, dass Personen nicht in der Lage sind, mit Gewissheit zwischen Bienen und Wespen zu differenzieren. Somit besteht die Möglichkeit, dass von falschen Angaben des Insekts ausgegangen wird. (Rueff, et al. 2000) Um diesem Effekt entgegen zu wirken, hätte eine präzise Anamnese bezüglich der Umstände des Stiches, der Jahreszeit, der Lokation etc. (vgl. 2.2.2) einen Beitrag dazu geleistet, eine eindeutigere Zuordnung zu einer der Gruppen zu erzielen. Damit hätte eine Verringerung potentieller Fehleinschätzungen erzielt werden können.

Hieraus könnte abgeleitet werden, dass eine engmaschige Betreuung jedes Teilnehmers der Studie durch einen Mediziner beziehungsweise medizinisch ausgebildetes Personal dazu führen könnte, möglichst differenzierte Antworten zu erhalten. So gilt zum Erhalten entsprechender Daten die Diagnoseerhebung als ein gängiges und geachtetes Verfahren (Langen, et al. 2013). Im Kontext des vorliegenden Studienaufbaus mit entsprechend hohen Fallzahlen, welche Erhebungen zu diversen medizinischen Daten (dermatologisch, allergologisch, internistisch, onkologisch, etc.) inkludiert, mögen auch hier organisatorische, personelle und auch wirtschaftliche Faktoren eine Einschränkung mit sich bringen. Jedoch haben vergleichbare Studien feststellen können, dass eine

hohe Übereinstimmung der Antworten vorliegt, wenn danach gefragt wird, ob ein bestimmtes Symptom schon einmal subjektiv auftreten sei gegenüber der Frage nach einer entsprechend durch einen Mediziner gestellten Diagnose (Hermann-Kunz 2000). Dies deutet darauf hin, dass die eigene Einschätzung der Patienten bereits eine gute Aussagekraft besitzen kann.

5.1.2 Aussagekraft

Die Aussagekraft der IgE-Messungen ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Da es sich beim Studientyp der S4 um eine Querschnittsstudie handelt, ist lediglich der zum Zeitpunkt der Bestimmung des Parameters detektierte IgE-Wert erfasst. Somit liegt zwangsläufig der zeitliche Abstand zum potentiellen Stichereignis individuell unterschiedlich weit zurück. Bestenfalls sollte der Zeitpunkt des ersten Tests wenige Wochen nach dem Stichereignis liegen, auch wird angeraten, den Test gegebenenfalls fünf bis sechs Wochen später zur Verifizierung zu wiederholen. Goldberg & Confino-Cohen empfehlen für den Zeitraum der IgE-Bestimmung ein Intervall von vier Wochen bis zu einem Jahr nach dem Stichereignis zu wählen, da die Titer innerhalb dieses Fensters die maximale Höhe aufwiesen. [(Goldberg und Confino-Cohen 1997), (Reimers und Müller 2002)] Zu hohe Latenz vom Stichereignis zur Diagnostik kann unter Umständen dazu führen, dass die Höhe der Sensibilisierung sehr gering ausfällt. (Müller, et al. 2014) Weiterhin ist der IgE-Spiegel von Faktoren wie Rauchen, Alkohol wie auch dem Alter der Patienten mitbeeinflusst (Renz, et al. 2010). Die Resultate sind somit im klinischen Kontext sowie unter Heranziehung weiterer diagnostischer Maßnahmen zu interpretieren.

Die Option, durch Follow-Up-Studien Verläufe, Entwicklungen und Prognosen darstellen zu können, ist in diesem Umfang nur bei wenigen Studien gegeben. Die vorliegende Analyse aktueller Daten sowie die Darstellung der Entwicklung der Datenlage im Zuge der Follow-Up-Studie können somit zur Lückenschließung der nationalen beziehungsweise internationalen Datenlage beitragen. Um hierbei hohe Repräsentativität zu erreichen, wurden große Fallzahlen in beiden Studien herangezogen. Gemäß dem Gesetz der großen Zahlen verringert sich mit steigender Größe der Stichproben die Varianz des Mittelwertes (Schira 2009, S.397). Somit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse zu erzielen.

Eine Besonderheit der Region Augsburg ist dadurch gegeben, dass die dortige Bevölkerung als vergleichsweise stabil gilt (Kühn 2008, S.53). Hierin liegt ein besonderes Eignungskriterium für derartige Studien. Das Allgemeinbevölkerungskollektiv kann sowohl im Hinblick der 5-Jahres-Altersgruppen von 25 - 74 Jahren als auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung als ausgeglichen

und repräsentativ betrachtet werden. (vgl. 4.1) Die genannten Punkte sprechen für die Güte der Datenquelle sowie Relevanz der vorliegenden Studie.

Es ist anzunehmen, dass an Hand der vorliegenden Ergebnisse Rückschlüsse auf die gesamtdeutsche Bevölkerung gezogen werden können. Jedoch sollten die Messwerte nicht uneingeschränkt auf gegebenenfalls anders geartete klimatische, bevölkerungsstrukturelle sowie Flora- und Fauna-bezogene Bezirke Deutschlands extrapoliert werden. Laut Charpin et al. seien jedoch keine großen Unterschiede zwischen ruralen und urbanen Bevölkerungsgebieten in der Insektenstichprävalenz vorhanden (Charpin, et al. 1992).

5.2 Serologische Resultate

5.2.1 Sensibilisierungen gegenüber Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen

5.2.1.1 Interpretationshintergrund

Zur adäquaten Interpretation der serologischen Ergebnisse wird an dieser Stelle auf die kritischen Punkte bezüglich der IgE-Messung eingegangen. Bislang existiert keine Standardmessmethode, vielmehr kommen verschiedene Methoden (vgl. 3.3) zur Anwendung.

Jedoch kann laut Studien von einer annähernden Vergleichbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden, so wie dies zur Interpretation der Ergebnisse erforderlich ist. Dies wurde anhand zweier gängiger Methoden der spezifischen IgE-Messung, dem Immunocap[®] und Immulite 2000[®] nachgewiesen. (Ollert, et al. 2005) Von einer optimalen Vergleichbarkeit kann erst ausgegangen werden, wenn im besten Fall internationale Konsensrichtlinien etabliert sind, welche auch die verwendeten Reagenzien miteinbeziehen, sodass in der Praxis auch dieselben Standardkurven verwendet werden können (Renz, et al. 2010).

Da ebenso Uneinigkeit in Bezug auf die Verwendung einheitlicher cut-off-Werte herrscht, werden in der vorliegenden Studie sowohl 0,35 kU/l wie auch der sensitivere cut-off von 0,1 kU/l zur Auswertung herangezogen. Aufgrund der Wahrung der besseren Transparenz und Verständlichkeit werden die vorliegenden Ergebnisse mit Vergleichsdaten des cut-offs 0,35 kU/l diskutiert. Dieser wird unter anderem ebenfalls in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) angewandt (Przybilla, et al. 2011).

Neben der Durchführung der anamnestischen Erhebungen sowie der Messung der sIgEs und Gesamt-IgE erfolgte additionally keine Hauttestung. Diese Umstände in Betracht ziehend sei hier auf eine Studie von Ollert et al. verwiesen, welche eine gute Korrelation der dermalen Testergebnisse mit den spezifischen IgE-Messungen unter Verwendung des exakteren cut-off's

von 0,1 kU/l belegt (Ollert, et al. 2005). Somit kann in der hier vorliegenden Studie trotz nicht durchgeführter Hauttestungen von hinreichender Aussagekraft ausgegangen werden.

5.2.1.2 Sensibilisierungsprävalenzen

Das Kollektiv besteht aus Personen der Allgemeinbevölkerung. Der Frage nach Sensibilisierung gegen Bienengift liegen in der S4 4124 Probanden, gegen Wespengift 4129 Probanden sowie gegenüber dem Inhalationsscreen sx1 4134 Probanden zu Grunde. Unter Einsatz des cut-offs von 0,35 kU/l ergeben sich in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung in 31,7% erhöhte sIgE-Werte gegen Wespengift, in 27% gegenüber sx1 sowie in 23,1% gegenüber Bienengift. Somit ist eine klare Dominanz der Wespengiftsensibilisierungen zu erkennen, wobei Bienengiftsensibilisierungen die geringste Prävalenz aufweisen.

Bei Personen ohne bekannte allergische Reaktionen gegenüber Insekten liegen gemäß Bilò & Bonifazi Sensibilisierungsprävalenzen zwischen 9,3% und 28,7% vor. Anhaltspunkte waren positive Hauttestungen sowie spezifische IgE-Werte (Bilò und Bonifazi 2008). Das statistische Bundesamt geht im internationalen Vergleich von breit gestreuten Werten zwischen 4% und 37% aus, wobei tendenziell höhere Prävalenzen in Ländern arider Klimazonen im Vergleich zu Regionen mit humiden Bedingungen verzeichnet werden (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2000 (1)).

Bezogen auf Hymenopteren geht das Robert-Koch-Institut in Deutschland von einer Sensibilisierung gegenüber Insektengiften von 22,6% der 18-79-jährigen aus (cut-off 0,35 kU/l). Spezifische Sensibilisierungsprävalenzen gegenüber Wespengift liegen bei 17,4% und gegenüber Bienengift in 11,2% vor. Für den sx-1-Screen werden von Heftenberger et al. 33,6% angegeben (Haftenberger, et al. 2013). Die in der KORA-Studie eruierten höher liegenden Sensibilisierungen könnten auf die Datenbasis mit der Grundlage Bayerns unter Berücksichtigung entsprechender Flora und Fauna sowie sozioökonomischer Faktoren zurückzuführen sein.

Hierfür sprechen auch die mit 29,1% näher an der KORA-Studie liegenden Werte für die Sensibilisierungen gegenüber sx1 im ländlichen Raum. So ist Bayern gemäß der Studie deutlich ländlicher geprägt als Deutschland und die Datenlage belegt ebenfalls höhere Prävalenzen im ländlichen Raum. Auch die Sensibilisierungsprävalenz für Insektengifte allgemein im ländlichen Raum in Höhe von 30,8% (Haftenberger, et al. 2013) tragen zur Bestätigung der KORA-Ergebnisse bei.

In einer von Schäfer & Przybilla ebenfalls in Bayern durchgeführten Untersuchung mit Basis eines Allgemeinbevölkerungskollektives ergaben sich bei 27,1% der Personen sIgEs gegenüber Hymenopterenvenomen. In 24,8% lagen sIgEs gegenüber Bienengift, in 8,5% gegenüber Wespengift und in 32,6% gegenüber Aeroallergenen (Hausstaubmilbe, Katzenepithel, Birken- und

Gräserpollen) vor. (Schäfer und Przybilla 1996) Die Ergebnisse für Bienengift-Sensibilisierungen entsprechen denen der vorliegenden Studie (23,1%) sehr gut, ebenso erscheinen diejenigen des Aeroscreens plausibel (sx1: 17%). Wobei die Ursache für die Differenzen in der nicht exakt identischen Zusammensetzung des Inhalationsscreens (Tabelle 5) liegen könnte. Darüber hinaus ergibt sich eine höhere Streuung durch das bei Schäfer deutlich geringere Kollektiv von 277 Personen (Schäfer und Przybilla 1996). Die Sensibilisierungsrate von 8,5% gegenüber Wespengift erscheint bei Schäfer im Vergleich zu sonstiger Literatur sehr niedrig.

Die hohe Sensibilisierungsprävalenz gegenüber Wespengift in den meisten Studien mag zum Teil in dem aggressiveren Verhalten der Tiere liegen, weshalb es häufiger zum Stichereignis kommen kann. Eine andere mögliche Erklärung könnte auch darin begründet sein, dass bis zur Sensibilisierung meist über 10 Bienenstiche erfolgen, wohingegen bei Wespengift ein einziges derartiges Ereignis zu genügen scheint. (Trautmann 2006, S.167) Hiermit konnte belegt werden, dass die KORA-Studie unter Würdigung der angeführten Vergleichsstudien verlässliche, die Datenlage gut ergänzende Ergebnisse liefert und einen aktuellen Überblick über die Sensibilisierungshöhen in der Region geben kann.

Auf Grund von Sensibilisierung allein kann nicht auf eine klinische Relevanz derselben geschlossen werden. Vielmehr kann es zu Fehldiagnosen kommen, welche unnötige Behandlungen zur Folge haben können. Entsprechende weiterführende Analysen sind vor dem Hintergrund der patientenspezifischen Anamnese zu erwägen. Lediglich bei klinisch relevanten systemischen Reaktionen werden diese als obligat betrachtet. (Bilò, et al. 2005)

Literaturdaten aus dem Jahr 2014 (Raum Deutschland, Österreich und Schweiz) weisen auf, dass 70% der Insektengiftanaphylaxien auf Wespen gegenüber nur 20% auf Bienen zurückzuführen sind (Worm, et al. 2014), was trotz der obig genannten Implikationen mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbar zu sein scheint.

Sollte eine spezifische Immuntherapie unnötigerweise beziehungsweise nicht gegenüber dem verursachenden Insekt durchgeführt werden, kann dies zum einen gegebenenfalls unzureichenden Schutz gegenüber dem verursachenden Insekt zur Folge haben sowie die Behandlungskosten stark erhöhen. Weiterhin ist mit einer SIT das Risiko von Nebenwirkungen verbunden. (Ollert und Blank 2015)

Sensibilisierungen ohne klinische Bedeutung scheinen bei Erwachsenen in 25% sowie bei Kindern sogar in 50% vorliegen, weshalb die Bestimmung spezifischer IgE lediglich bei entsprechender Anamnese als sinnvoll erachtet wird. [(Schäfer 2009), (Golden, Marsh, et al. 1989), (Schäfer und Przybilla 1996)]
Folglich sollte also nicht unmittelbar von der Sensibilisierung, auf potentiell vorliegende klinische

Ausprägung und weiter auf eventuelle Therapieindikation rückgeschlossen werden, vielmehr erscheint es ratsam, hier anamnestische Daten mit ausführlicher weiterer Diagnostik zu kombinieren, um dann individuell, gemeinsam mit dem Patienten die zur Verfügung stehenden weiteren Schritte und Therapieoptionen abzuwägen.

Geschlechtsspezifika

Hier werden Ergebnisse der geschlechtsspezifischen Differenzierung diskutiert, wobei sich die prozentualen Angaben in Klammern im Folgenden jeweils auf den cut-off von 0,35 kU/l beziehen. Durchgängig weisen Männer höhere Sensibilisierungswerte auf als Frauen. In absteigender Ordnung zeigen sich spezifische IgE Antikörper gegen Wespengift in 48,4% (34,4%, n=2042), Bienengift in 42,1% (29,5%, n=2039) und Inhalationsscreen in 40,6% (30,0%, n=2046).²

Weibliche Probanden präsentieren Sensibilisierungen gegen Wespengift in 41,3% (29,1%, n=2087), gegenüber Inhalationsscreen in 32,8% (24,2%, n=2088) und Bienengift in 26,7% (16,9%, n=2085). Beiden Geschlechtern gemeinsam sind die höchsten Werte gegenüber Wespengift. Bei Frauen sind sowohl gegenüber Bienengift wie auch dem sx1 jeweils deutlich geringere Sensibilisierungsprävalenzen erkennbar. Bei den Männern hingegen weisen die Sensibilisierungsraten gegenüber Bienengift und sx1 eine größere Nähe zu den Werten der höchsten Kategorie auf.

Die Ergebnisse der Analyse sind vereinbar mit anderen Studienergebnissen, welche ebenfalls eine höhere Sensibilisierung von Männern zeigen. Gegenüber Insektengiften allgemein liegen diese bei 26,0% für die männlichen sowie 19,2% für die weiblichen Untersuchten. Für den Inhalationsscreen sx1 liegen ebenfalls gesamtdeutsche Vergleichswerte vor, welche eine Sensibilisierung in 35,2% der Männer und 32,0% der Frauen aufweisen (cut-off 0,35) (Haftenberger, et al. 2013). Die vorliegenden Werte bestätigen die Geschlechtsverteilung der Auswertungen, weisen jedoch durchweg etwas höhere Prozentsätze auf, was am Kollektiv Deutschland vs. Bayern liegen könnte. Mit ländlicher Prägung vereinbar wäre die Hypothese, dass dort verhältnismäßig viele, teils berufsbedingte Aktivitäten der Bewohner im Freien stattfinden und dadurch wie auch durch entsprechende Flora und damit verbundene Fauna, ein höheres Expositionsrisiko vorherrscht, was zu höheren Werten in der KORA Studie beitragen könnte. Höhere Expositionswahrscheinlichkeit für entsprechende Risikogruppen (z.B. Imker, Landwirte, entsprechendes Freizeitverhalten) ist

² Die Zahlen in Klammer hinter den Prozentangaben beziehen sich auf die geschlechtsspezifischen Gesamtfallzahlen, welche die Basis der Auswertung darstellen.

belegt (Przybilla, et al. 2011). Eine andere Möglichkeit wäre ein Anstieg der Sensibilisierungsraten im Zeitverlauf.

Ein Überwiegen der Sensibilisierungen bei Männern im geschlechtsspezifischen Vergleich mag zum Teil darin begründet sein, dass die Exposition in dieser Gruppe höher ist (Annala 2000). Hierbei ist zu bedenken, dass einige Studien innerhalb spezifischer Gruppen wie z.B. Landarbeitern oder Imkern durchgeführt werden, wobei sich die KORA-Studie auf das Einzugsgebiet der Region Augsburg bezieht. So sind in Berufen des deutschen primären Sektors 68,8% der Personen männlich, wobei der Anteil der weiblichen Bevölkerung abnimmt (Statistisches Bundesamt 2010). Hierin mag weiterhin ein Überwiegen der Sensibilisierungen bei Männern mitbegründet sein. Über die Geschlechtsspezifika hinaus scheint das Alter jedoch keinen signifikanten Einflussfaktor auf die Prävalenz von Insektengiftsensibilisierungen darzustellen. Relational niedrigerer soziokultureller Status der Probanden hingegen könnte mit höheren Prävalenzen zusammenzuhängen, was sich jedoch nicht als signifikant erwies. (Haftenberger, et al. 2013) Andere Studien belegen wiederum einen Anstieg von Sensibilisierungen wie auch klinisch relevanter allergischer Symptomatik bei höherem sozioökonomischem Status, was vor dem Hintergrund der lange bekannten Hygienehypothese stimmig sein könnte. (Langen, et al. 2013) Eine Studie mit Rhesusaffen aus dem Jahr 2012 unter Tung et al. entdeckte beispielsweise einen Zusammenhang zwischen sozialem Status sowie entsprechender Genmodulation, was derartige Hypothesen unterstützen würde. (Tung, et al. 2012)

5.2.2 Gesamt IgE und Korrelationen

Im Rahmen der Gesamt-IgE-Werte der S4-Studie (N=4261) liegen die geringsten eruierten Werte bei einem Wert von 1,00 kU/l, der maximale Wert bei 15 356,00 kU/l. In der Analyse zeigt sich eine hohe Varianz. Im Bereich zwischen dem 25%- sowie dem 75%-Perzentil liegen 50% der IgE-Werte aller gewerteten Probanden zwischen 14 kU/l und 100 kU/l. Das 50%- Perzentil liegt bei 36,1 kU/l. Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich in der Gesamt-IgE-Verteilung im Mittel höhere Werte bei den männlichen gegenüber den weiblichen Untersuchten.

In einer bayerischen Studie (Kohorte: allgemeine Bevölkerung) lag in 22,5% ein Gesamt-IgE von über 100 kU/l vor (Schäfer und Przybilla 1996). Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in der vorliegenden Studie.

Auch im Rahmen der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes werden deutschlandweit für Männer höhere Gesamt IgE-Werte angegeben (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2000 (2)). Eine in 2014 veröffentlichte brasilianische Studie mit Fokus auf eventuelle geschlechtsspezifische

Unterschiede eines an allergischer Rhinitis erkrankten Kollektivs ergab ebenfalls signifikant höhere Gesamt-IgE Werte bei männlichen Probanden (de Paula Couto, et al. 2014). Vergleichbare Ergebnisse legte auch eine norwegische Studie nahe, welche ebenfalls höhere Gesamt-IgE Levels für das männliche Geschlecht ergab. Hier wurde jedoch im Lebensverlauf ein Rückgang der Werte bei Frauen festgestellt, nicht jedoch bei Männern. (Omenaas, et al. 1994)

Hintergrund von sich mit dem Alter verändernder Serumspiegel könnten auch hormonelle Unterschiede sein. So konnte in Tierexperimenten der Einfluss von Östrogen und Progesteron beobachtet werden. Progesteron wird hier eine IgE Induktion sowie eine Unterdrückung von Histaminausschüttung zugeschrieben. (Chen, et al. 2008) Hier könnte ein interessanter Ansatzpunkt für weitergehende Forschung liegen.

Bekannt sind bereits weiterhin mannigfaltige Faktoren, welche zu einem erhöhten IgE-Level beitragen, wie beispielsweise häufiger Allergenkontakt, atopische Diathese, Krankheiten parasitären Ursprungs, Tabak sowie häufige Alkoholaufnahme. Die Einnahme von Omalizumab hingegen kann Ursache für eine erhebliche Reduktion der frei messbaren IgE im Körper sein. (Trautmann 2006, S.24)

Implikationen

Bei Interpretation dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Kofaktoren existieren, welche die Gesamt IgE-Höhe, wie auch Verteilung und Varianz beeinflussen können. Liegt eine erhöhte Serumtryptasekonzentration von mehr als 11,4 µg/l vor, so legt dies den Verdacht auf eine systemische Mastozytose nahe. (Renz, et al. 2010)

Diese Patienten herauszufinden, ist auch von klinischer Bedeutung, da in diesen Fällen anaphylaktische Reaktionen des Öfteren schwerwiegend ausfallen (Przybilla, et al. 2011). Darüber hinaus interagieren auch Nikotin- und Alkoholkonsum der Probanden mit Gesamt-IgE (Renz, et al. 2010). Ebenso kann eine Omalizumab-Behandlung Auswirkungen auf die IgE-Werte haben; daher hätte es zur Genauigkeit beigetragen, diese Patienten an Hand eines Assays, welcher lediglich das freie Gesamt-IgE misst, zu identifizieren. [(Hamilton 2006), (Hamilton, et al. 2005)] Allerdings ist dieser Effekt wohl zu vernachlässigen, da es sich bei der vorliegenden Studie um ein Allgemeinbevölkerungskollektiv handelt. In der KORA-Studie ist wohl im Gegensatz zu Studien, welche auf präselektiven Patientengruppen beruhen, von einem wesentlich geringeren Anteil an Patienten auszugehen, welche unter Omalizumab (Anti-IgE)- Behandlung stehen.

Bivariate Korrelationen

In der vorliegenden Arbeit waren weiterhin Korrelationen zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Parametern gegenüber Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen von Relevanz. Hierbei sind alle angewandten Korrelationen auf einem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig). Jedoch bestehen lediglich mittelstarke Korrelationen sowohl zwischen Gesamt-IgE und spezifischem IgE für Bienengift (0,330) als auch zwischen Gesamt-IgE und sIgE gegen Wespengift (0,347).

Sturm et al. stellten ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen sIgE gegenüber Insektengiften und Gesamt-IgE fest. ($p < 0,001$). Bei Gesamt-IgE-Werten < 50 kU/l lagen im Median sIgEs von 1,6 kU/l vor; bei Werten zwischen 50 und 250 kU/l von 4,9 kU/l sowie bei Gesamt-IgE-Werten > 250 kU/l in Höhe von 7,1 kU/l. Es lag diesen Ergebnissen ein Probandenkollektiv von 150 Allergikern zu Grunde (Sturm, et al. 2007), wohingegen in der hier vorliegenden Arbeit eine höhere Fallzahl, sowie Bezug auf die Allgemeinbevölkerung besteht, was eine mögliche Begründung für die Abweichungen liefern könnte.

Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE-Werten und asymptomatischen Sensibilisierungen in der Literatur diskutiert, wobei niedrige-Werte von < 50 kU/l Gesamt IgE mit geringen und hohe Werte von 50 - 250 kU/l mit hohen Sensibilisierungsraten korrespondieren sollen (Sturm, et al. 2009). Anderen Studien zu Folge scheint jedoch die Höhe des Gesamt-IgEs Wirkung auf die Höhe spezifischer IgEs zu haben, jedoch nicht mit der Schwere der Reaktionen in Zusammenhang zu stehen [(Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie 2013), (Kroegel und Costabel 2014, 144f.), (Sturm, et al. 2009)]. Gesamt-IgE wird im Rahmen der Insektengiftallergiediagnostik somit nicht als obligater Parameter betrachtet, wobei dieser als grober Assoziationswert für atopische Diathese Anwendung findet (Sturm, et al. 2007).

In der vorliegenden Studie konnte eine starke Korrelation (0,501) zwischen Gesamt-IgE und sIgE gegenüber dem Inhalationsscreen verzeichnet werden. Dies entspricht somit einem höheren Korrelationsniveau als Gesamt-IgE mit sIgE (gegenüber Insektengiften; 0,330 (Bg) bzw. 0,347 (Wg)). In einer vergleichbaren schwedischen Studie, welche 1815 Individuen umfasste, ergaben sich positive Korrelationen zwischen Atopie und Sensibilisierungen gegenüber Bienen oder Wespengift [(Björnsson, et al. 1995), (Schäfer und Przybilla 1996)], was mit den obigen Ergebnissen stimmig sein könnte.

Bei weiteren Analysen der spezifischen IgEs untereinander waren lediglich schwache signifikante Korrelationen zu verzeichnen, wobei hierbei die höchsten Werte zwischen sIgEs gegen Bienengift

und sIgEs gegenüber dem Inhalationsscreen sx1 zu verzeichnen waren (0,236). sIgE gegenüber sx1 und sIgE gegenüber Wespengift korrelierten signifikant auf einem Niveau von 0,193.

Schäfer und Przybilla stellten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von sIgE gegenüber Insektengift und sIgE in 3 von 4 Inhalationsallergenen (Birken- und Gräserpollen sowie Hausstaubmilben) fest. Daraufhin postulierten sie, dass das Auftreten sIgEs gegenüber Insekten mit einer gewissen Atopie-assoziierten Hyperreagibilität einhergeht. (Schäfer und Przybilla 1996)

Im Zuge der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE Biene in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l lässt sich lediglich eine schwache Korrelation von 0,117 belegen. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ergibt sich eine Diskrepanz zu den hohen Werten der Doppelsensibilisierungen zwischen Bienen- und Wespengift. Dies deutet darauf hin, dass eine Beeinflussung durch weitere relevante Faktoren sehr wahrscheinlich ist. Hier kommen beispielsweise Kreuzreaktionen zwischen Proteinen (Bromelain, Meerrettichperoxidase) und CCDs in Frage.

5.2.3 Doppelsensibilisierungen

Nach der Betrachtung von Prävalenzen, Geschlechtsspezifika sowie Korrelationsergebnissen sollen an dieser Stelle Doppelsensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung diskutiert werden.

Wird bezogen auf die Grundgesamtheit der cut-off von 0,1 kU/l angewandt, ergibt sich die höchste Doppelsensibilisierung bei der Kombination aus Bienengift und Wespengift mit 23,8%. Wespengift in Kombination mit Inhalationsscreen sx1 liegt mit 20,6% an zweiter Stelle und Bienengift mit sx1 in Höhe von 17,9% an 3. Stelle. Bei geschlechtsspezifischer Betrachtungsweise ergeben sich analog absteigende Reihenfolgen mit Maximalwerten bei Bienengift/Wespengiftkombination. Diese liegen bei Männern in Höhe von 29,5%, bei Frauen in 18,2%. Somit entspricht das geschlechtsspezifische Verhältnis der Sensibilisierungsprävalenzen dem der Doppelsensibilisierungsquoten, wonach für Frauen geringere Werte als für Männer auftreten. In Bezug auf Doppelsensibilisierungen unter Annahme des höheren cut-offs von 0,35 kU/l ergeben sich analoge Anordnungsfolgen 13,2% für B/W, 11,7% für W/I sowie 10,3% für B/I.

Obige Werte ergeben sich aus Folgendem:

34,3% der Gesamtheit der Probanden ($n_{\text{Biene}}=4124$) weisen eine Erhöhung der spezifischen IgE-Werte für Bienengift auf, von denjenigen ($n=1415$) sind 47,8% nicht, 52,2% dagegen ebenfalls auf den Inhalationsscreen sensibilisiert. Bezogen auf die Gesamtheit liegt folglich bei 16,4% eine

Sensibilisierung auf Biene und nicht auf den Inhalationsscreen vor. 17,9% sind wiederum doppelt, also gegenüber Bienengift und dem Inhalationsscreen, sensibilisiert.

44,8% der Gesamtheit der Probanden ($n_{\text{Wespe}}=4129$) weisen spezifische IgE für Wespengift auf. Davon sind 54,1% nicht auf den Inhalationsscreen sensibilisiert, 45,9% sind doppelt, also auf Wespe und Inhalationsscreen, sensibilisiert. Bezogen auf die Gesamtheit ($n_{\text{Wespe}}=4129$) zeigen 24,3% spezifische IgE gegen Wespengift und nicht gegen den Inhalationsscreen, 20,6% hingegen sind doppelt, also gegenüber Wespengift und dem Inhalationsscreen, sensibilisiert.

34,3% der Probanden sind auf Bienengift, 44,8% auf Wespengift sensibilisiert. 30,6% der auf Bienengift sensibilisierten ($n=1414$) zeigen keine spezifische IgE Erhöhung auf Wespengift, 69,4% dagegen sind auf Bienengift und Wespengift sensibilisiert.

Wiederum 46,9% der Probanden, welche auf Wespengift sensibilisiert sind ($n=1848$), sind auch auf Bienengift sensibilisiert. Bezogen auf die Gesamtheit ($n_{\text{Biene+Wespe}}=4123$) lag bei 23,8% eine Doppelsensibilisierung vor, 10,5% hatten erhöhte spezifische IgE für Bienengift, gleichzeitig nicht für Wespengift. 21,1% sind auf Wespengift und nicht auf Bienengift sensibilisiert.

Die Bestimmung bestehender Doppelsensibilisierungen ist einerseits von epidemiologischer Relevanz, andererseits ist sie darüber hinaus in der klinischen Allergiediagnostik bei der Eruiierung des Allergiesymptomatik auslösenden Insekts von Bedeutung. Zur Weiterführung des therapeutischen Prozederes gilt es, die Symptom auslösenden Allergene und damit das auslösende Insektengift zu detektieren, um eine entsprechend korrekte SIT einleiten zu können.

In der Literatur wurden wie in der Arbeit entsprechend hohe Doppelsensibilisierungsraten teilweise von bis zu 50% [(Hoffman, Miller und Sutton 1980), (Egner, et al. 1998)], aber auch bis zu 59% der Patienten durch IgE Bestimmung beschrieben (Muller, et al. 2009). In einer großangelegten Studie wird hingegen postuliert, dass die real vorliegenden Doppelsensibilisierungen in der Bevölkerung nicht sehr hoch seien. In dieser europäischen EAACI Studie wurden beispielsweise nur 58 von 840 Personen (6,9%) im Rahmen der SIT mit zwei Giften behandelt. (Mosbech und Muller 2000)

Wie eingangs auch bereits dargelegt (vgl. 2.2.4) ist eine serologisch detektierte Doppelsensibilisierung nicht gleichbedeutend mit einer echten Doppelsensibilisierung. Vielmehr können Interaktionen mit der sIgE gegenüber Protein oder CCDs auftreten (Neis und Merk 2012). Andere Autoren sprechen hier von „Panepitopen“. Dieser Begriff ist den Reaktionen der Glycoepitope geschuldet, welche über verschiedenste Gruppen wie beispielsweise Insektengifte und Pollen hinweg interagieren. Es wird von einer Klassifizierbarkeit in Untergruppen ausgegangen. Inwiefern hier klinische Relevanz über die diagnostische hinaus besteht, ist noch exakt zu klären. (Malandain 2005)

Grundsätzlich geben die vorliegenden Ergebnisse der Arbeit auf Grund der Populationsgröße epidemiologisch relevante Anhaltspunkte, zumal eine Extrapolation möglich erscheint. Einschränkungen liegen jedoch darin, dass im Rahmen der KORA-Studie keine Bestimmung von CCDs oder rekombinanten Allergenen wie beispielsweise rApi m 1 und rVes v 5 durchgeführt wurde. Dies oder auch ein BAT mit Meerrettichperoxidase hätte zur Lösung des Differenzierungsproblems zwischen echter und unechter Doppelsensibilisierungen beitragen können (Eberlein, et al. 2012). Somit ist davon auszugehen, dass die hohen Doppelsensibilisierungsraten wohl zum Teil auf potentielle Kreuzreaktivitäten zum Beispiel gegen Carbodeterminanten zurückzuführen sein dürften. Zu erwarten wäre folglich eine niedrigere echte Doppelsensibilisierungsrate.

Zusätzlich zu den hohen Doppelsensibilisierungsraten aufgrund CCDs scheinen auch falsch positive Ergebnisse einen Grund für die hohe Doppelsensibilisierung zu spielen. Es wird davon ausgegangen, dass in der Diagnostik die Gifte in unterschiedlicher Höhe zu falsch positiven Ergebnissen führen. So tritt eine höhere Quote falsch positiver Ergebnisse bei Bienengift als bei Wespengift auf. In einer Studie von Kochuyt, van Hoeyveld und Stevens lag bei Bienengiftallergikern in 23% gegenüber 11% bei Wg.-allergikern CCD-Positivität vor. Bei denjenigen, welche auf Doppelsensibilisierung hin untersucht wurden, lagen in 47% falsch positive Werte vor. In der Studie konnten weiterhin Charakteristika der CCD-positiven Patienten eruiert werden. So wiesen diese ein höheres Gesamt-IgE, höhere Sensibilisierungen gegenüber Hausstaubmilben sowie einen niedrigeren Altersdurchschnitt auf. (Kochuyt, et al. 2005)

Nachdem im Rahmen dieser Studie keine diesbezüglichen Inhibitionstests durchgeführt wurden, wäre dies ein möglicher weiterer Ansatzpunkt für vergleichbare Studien dieser Größe.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass trotz Testergebnissen, wie beispielsweise einem positiv ausgefallenen Bromelain-Test keine definitive Aussage darüber getroffen werden kann, ob nicht doch eine klinische Symptomatik gegenüber beiden Giften beim Patienten auftreten kann (Kochuyt, et al. 2005).

Weiterhin könnte eine diagnostische Anwendung bekannter rekombinanter CCD-freier Allergene zur weiteren Differenzierung der real vorliegenden Sensibilisierungen beitragen. Diese stellen einen der wichtigsten Schritte in neue diagnostische und therapeutische Dimensionen dar. So liegen erfolgsversprechende Studienergebnisse vor, welche eine gute Differenzierung zwischen echter und CCD-geschuldeter Doppelsensibilisierung belegen. Hier sind jedoch noch weitere

Erkenntnisse bezüglich der zu verwendenden Kombination aus Einzelallergenen zu erlangen, um eine bestmögliche Sensitivität zu erreichen. (Sturm, et al. 2011 (2))

Durch die Anwendung des Insektengiftes als Gesamtheit anstatt von Einzelextrakten kann es zu stark variierenden Allergenzusammensetzungen kommen, was beispielsweise an der natürlichen Variabilität des Materials, an unterschiedlichen Verarbeitungsarten, am Zerfall labiler Allergene oder auch an einer Unterrepräsentation relevanter, spezifischer Allergene liegen kann. Dies wiederum führt möglicherweise zu einer eingeschränkt zuverlässigen Diagnostik. (Ollert und Blank 2015)

Expertenmeinungen nach sei eine adäquate Erfassung der meisten „Doppelsensibilisierten“ durch Nutzung einer Kombination aus zwei bis drei Allergenkomponenten, welche in nicht-glycosylierter Form vorliegen, möglich. [(Muller, et al. 2009), (Mittermann, et al. 2010)] Diagnostik an Hand der Bestimmung von z.B. rApi m 1 und rVes v 5 könnten hier konkret zur klaren Differenzierung beitragen, ob es sich um eine echte Doppelsensibilisierung bzw. um welche Einzelsensibilisierung es sich handelt (Muller, et al. 2009).

Jedoch scheinen diese Komponenten anderen Studien zu Folge nicht für eine exakte Diagnosestellung auszureichen. Liegen nach Anwendung von rApi m 1 und rApi m 2 keine positiven IgE Testergebnisse vor, scheint eine reine Bienengiftsensibilisierung ausgeschlossen zu sein. Zu einer weiter verbesserten Diagnostik könnte durch die Verwendung weiterer rekombinanter Komponenten wie rApi m 3, 4, 5, 6 und 10 beigetragen werden. Da Bienengift besonders viele kreuzreagierende Carbo-determinanten aufweist, ist die Forschung auf diesem Gebiet von hoher Relevanz. (Sturm, et al. 2011 (1))

Auch bei der Diagnostik von Wespengiftallergien spielt die Auswahl der richtigen rekombinanten Allergene eine entscheidende Rolle. So scheint hier die Verwendung von rVes v 5 allein nicht ausreichend zu sein, vielmehr wird die Kombination mit rVes v 1 als bedeutend erachtet, um zu verhindern, dass Patienten nicht richtig detektiert werden (Seismann, et al. 2010). So scheint die Rate der Wespengiftallergiker, welche diagnostisch nicht erfasst wird, bei bis zu 13% zu liegen (Muller, et al. 2009). In der klinischen Praxis verfügbar und angewendet werden derzeit daher unter anderem die rekombinanten Allergene Api m 1, Ves v 1 und Ves v 5. [(Przybilla, et al. 2011), (Hofmann, et al. 2011), (Ollert und Blank 2015)]

Darüber hinaus wurden in der Forschung in den letzten Jahren *weitere* potentiell klinisch relevante Allergene betrachtet und zum Teil bereits rekombinant hergestellt (Ollert und Blank 2015).

So konnte für das Protein Api m 10 nachgewiesen werden, dass es unabhängig von CCD-Reaktivität in 50% der gegenüber Honigbiene sensibilisierten Probanden IgE sensibilisierendes

Potential besitzt. Dies spricht für dessen klinische Bedeutung sowie die Relevanz für Diagnostik und Therapie, zumal dieses potentielle Majorallergen in einigen der bislang angewandten Therapieansätze nicht berücksichtigt wurde. (Blank, et al. 2011) Hinzukommt, dass neuerdings mindestens 9 weitere Isoformen zu Api m 10 entdeckt wurden, wobei die IgE Reaktivität sowohl isoform- wie auch patientenspezifisch zu sein scheint, zumindest für einige der Isoformen (Van Vaerenbergh, et al. 2015), was wiederum die Komplexität der Zusammenhänge zeigt.

Neben der Differenzierung klinisch relevanter Sensibilisierung, kann durch die Anwendung rekombinanter Allergene eine verbesserte Sensibilität und Spezifität der Diagnostik erreicht werden sowie auch potentielle immuntherapeutische Interventionen überwacht werden. Diese vielversprechenden Aussichten haben dazu beigetragen, dass die Forschung in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet erlangen konnte. (Ollert und Blank 2015) So deuten weitere Studienergebnisse darauf hin, dass neben Api m 10 auch Api m 12 und Ves v 6 an Bedeutung gewinnen. (Blank, et al. 2013) Ebenso spielen dem aktuellen Forschungsstand zu Folge weitere Faktoren wie zum Beispiel Proteinheterogenität, posttranslationale Veränderungen wie Glykosylierungen sowie korrekte Faltung eine Rolle. (Ollert und Blank 2015) Auch scheinen saisonale Veränderungen Einfluss auf die Giftzusammensetzung zu haben. (Van Vaerenbergh, et al. 2013)

Allerdings bleiben noch offene Fragen in der Forschung, nachdem hier bislang kein Test als Goldstandard zur Differenzierung von klinisch relevanten Bienen- und Wespensensibilisierungen etabliert werden konnte (Sturm, et al. 2011 (2)). Überdies gilt es vor der Klärung der diagnostischen Relevanz von diversen weiteren Allergenen, welche in geringen Mengen vorliegen, diese in rekombinanter Form verfügbar zu machen und zu charakterisieren. Die Isolation in ausreichenden Mengen ist hier eine zu überwindende Schwierigkeit. Allerdings scheint auch die Aufreinigung von in größeren Mengen verfügbaren Allergenen Herausforderungen darzustellen, da es zu Verunreinigungen durch andere Allergene oder zum Vorhandensein von CCDs kommen kann, was wiederum die Ergebnisse der molekularen Diagnostik beeinflussen kann. (Ollert und Blank 2015)

Neben falsch positiven, also zu hohen Doppelsensibilisierungsraten, kann es auch zu falsch negativen Ergebnissen kommen. Im Rahmen einer Studie (Patienten mit systemischer Reaktion nach Wespenstich) wiesen Probanden höhere Sensibilisierungen gegenüber Ves v5 als gegenüber dem Wespengiftextrakt auf, was nahe legte, dass eine Unterrepräsentation dieses Allergens im Extrakt vorlag. Nach Zusetzen von Ves v 5 erhöhte sich die Sensitivität des ImmunoCAP von 83,4% auf 96,8%. [(Vos, et al. 2013), (Bokanovic, Schwarz, et al. 2014)]

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass hier noch diverse, potentielle Ansatzpunkte für weitere Studien liegen. Von interessantem Forschungspotential wäre aufbauend auf der vorliegenden Arbeit der S4-F4-Studienvergleich, welcher an Hand spezifischer IgE-Messungen sowie Gesamt-IgE-Messungen in der F4-Studie noch fortgeführt werden könnte. Hieraus ließen sich wiederum zeitliche Trends ableiten. Von Interesse könnte auch ein Vergleich mit Studien ähnlicher Probenanzahlen aus dem Norden Deutschlands sein. Zusätzlich wäre weiterführende Diagnostik hinsichtlich des Ausschlusses von falsch positiven Doppelsensibilisierungen wünschenswert.

5.2.4 Atopiker

Im Zuge der Studie kann zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern differenziert werden. Somit sind die dargelegten Ergebnisse in epidemiologischer Hinsicht sowie in Bezug auf potentielle Zusammenhänge zwischen Atopikern und Hymenopteren sensibilisierungen relevant. Im Folgenden wird das Vorliegen von atopischem Ekzem als Kriterium der Zugehörigkeit zur Gruppe der Atopiker gewertet. An Hand der Studienresultate ergeben sich im Zeitverlauf steigende Atopikerprävalenzen in Höhe von 5,7% in der S4 ($n_{S4+}=234$ von $n_{S4}=4141$) auf 7,7% in der Follow-Up-Studie ($n_{F4+}=237$ von $n_{F4}=3069$).

Bezogen auf die Studienpopulation S4 entfallen 62,0% auf weibliche sowie 38,0% auf männliche Probanden. Ebenso ergeben sich in der F4-Studie höhere Anteile für Frauen mit 56,5% gegenüber leicht auf 43,5% angestiegenen Anteilen der Männer. Somit überwiegen die weiblichen Probanden auch im Zeitverlauf deutlich, wobei sich eine Zunahme der Atopieneigung der Männer andeutet.

Dies wird von Literaturdaten bestätigt, welche ebenfalls für einen sich fortsetzenden, steigenden Trend für atopische Dermatitis sprechen [(Larsen, et al. 1986), (Taylor, et al. 1984)]. Es wird von industrialisierten Staaten von einer Prävalenz von 1-3% unter Erwachsenen ausgegangen, diejenige der Kinder wird höher beschrieben (Schultz-Larsen und Hanifin 2002).

Werden die Ergebnisse geschlechtsspezifisch differenziert, so ist in der Auswertung ein Anstieg um 14,2% (34,5% in S4-Studie ($n_{S4+}=232$), 39,4% in F4 ($n_{F4+}=241$)) der diagnostizierten männlichen Patienten im Zeitverlauf (Bezugspunkt S4) zu verzeichnen. Bei weiblichen Probanden hingegen ist eine Abnahme von 56,0% ($n_{S4+}=232$) auf 49,4% ($n_{F4+}=241$) nachweisbar.

Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts hinsichtlich allergischer Erkrankungen im Erwachsenenalter zeigt sich auch in der Literatur z.B. mit 3,9% der weiblichen AE-Erkrankten gegenüber 3,1% der männlichen über alle Altersgruppen hinweg. Auch das Auftreten allergischer Erkrankungen in einer Studie des Robert Koch-Instituts bejahen 35,8% der Frauen und lediglich 24,1% der Männer. (Langen, et al. 2013) Somit bestätigt die Literatur zu Trend und Verhältnis die in der

Arbeit gewonnenen Daten. Die etwas höheren Werte hinsichtlich des Auftretens eines AEs könnten am Studiendesign von KORA liegen. Es könnte sich als Nachteil erweisen, dass diese Frage ohne ärztliche Diagnose beantwortet wurde und gerade in dieser Frage etliche falsch Positive in die Bewertung mit eingeflossen sein könnten. Die Differenzierung könnte sich für Laien im Bezug z.B. auf die Einschätzung von Hautbeschaffenheit als schwierig erwiesen haben.

Weitere Erkrankungen des atopischen Formenkreises

Weiterhin wurden Daten über zusätzliche Erkrankungen des atopischen Formenkreises erhoben, welche von epidemiologischer Relevanz sind. So liegt laut den beiden Studien eine steigende Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica um 12,8% (Bezugspunkt S4) von 19,6% ($n_{S4}=4143$) auf 22,1% ($n_{F4}=3074$) vor. Ein genereller Anstiegstrend der Prävalenzen der Rhinoconjunctivitis allergica zieht sich ebenso kontinuierlich durch die geschlechtsspezifische Auswertung. Dementsprechend liegt unter den weiblichen Probanden eine beträchtliche Zunahme von 10,3% in S4 auf 12,1% in F4 vor. Bei Männern hingegen beschränkt sich der Anstieg von 9,4% ($n_{S4}=4143$) auf 9,9% ($n_{F4}=3074$).

Ebenso weisen die Prävalenzen der Asthmatiker von 6,5% ($n_{S4}=4147$) in der S4-Studie und 8,6% ($n_{F4}=3072$) in der Follow-Up-Studie die gleiche Tendenz auf. Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung der studienübergreifenden Analyse ist ein stetiger Anstieg um 0,8 Prozentpunkte (3,0% S4 ; 3,8% F4) bei den Männern sowie um 1,3 Prozentpunkte (3,5% in S4 ($n_{S4}=4147$), 4,8% in F4 ($n_{F4}=3072$)) bei den Frauen zu verzeichnen.

Differenzierte Studiendaten liegen über Bayern hinaus für Gesamtdeutschland vor. Bezogen auf die Rhinoconjunctivitis allergica liegt die Lebenszeitprävalenz unter Erwachsenen in Deutschland bei 14,8% mit Überwiegen der weiblichen Probanden. (Langen, et al. 2013) Beiden Studien gemein ist das Überwiegen der weiblichen Heuschnupfen-Patienten. Die Prävalenz liegt mit 14,8% in der deutschen gegenüber 19,6%(S4) bzw. 22,1%(F4) in der bayerischen Studie deutlich niedriger. Möglicherweise steht dies mit der ländlicheren Prägung des Probandenkollektivs in Zusammenhang.

So konnte in einer auf die Allgemeinbevölkerung bezogenen Studie in Bayern eine atopische Diathese in der Anamnese bei 16,7% der Befragten ausgemacht werden. Hierbei wurde auf allergische Rhinitis, Asthma oder atopisches Ekzem Bezug genommen. (Schäfer und Przybilla 1996)

Im Gegensatz zur Rhinokonjunctivits allergica, welche gemäß Robert-Koch-Institut über die Jahre eher auf ähnlichen Niveaus zu verbleiben scheint, ist ein Anstieg beim Asthma bronchiale auch in der Literatur zu verzeichnen (Langen, et al. 2013). Dies deckt sich klar mit den Ergebnissen der hier

vorliegenden Studie. Die geschlechtsübergreifende Lebenszeitprävalenz von Asthma ist in der KORA-Studie (F4) mit ebenfalls 8,6% übereinstimmend mit den 2013 veröffentlichten Ergebnissen des Institutes (8,6%) mit Berufung auf deutschlandweite Daten (Langen, et al. 2013). Ein möglicher Grund dafür, dass hier die bayerischen mit den deutschlandweiten Werten im Gegensatz zu den Rhinokonjunktivitis-Daten übereinstimmen, könnte darin liegen, dass hier möglicherweise die ländliche Prägung eine geringere Rolle spielt und verschiedentliche weitere Ursachen für das Auftreten von Asthma bronchiale bekannt sind.

Wird geschlechtsspezifisch differenziert, so leiden sowohl in S4 wie auch in F4 mehr Frauen an Asthma als Männer. Werden diese Daten mit denen des Robert-Koch-Institutes verglichen, so zeigt sich auch ein Überwiegen der weiblichen Bevölkerung gegenüber der männlichen (9,9% vs. 7,3%) (Langen, et al. 2013).

Teilweise könnten die variablen Prozentsätze auf verschiedene Definitionen, Studiendesigns und Methoden der Erhebung zurückzuführen sein. Ebenso könnten die zu Grunde liegenden Probandenkollektive unter Umständen variieren und bereits Präselektionen aufweisen.

Weiterhin ist bei der Bewertung der Atopiker deren sIgE-Klassen Verteilung von Interesse. Unter Heranziehung des cut-offs bei 0,1 kU/l (cut-off von 0,35 kU/l) weisen 44,5% (31,5%) der AE-Patienten ($n_{S4+}=228$) Sensibilisierungen gegen Wespengift auf, was der höchsten Sensibilisierung der untersuchten Parameter entspricht. In absteigender Reihenfolge existieren bei 36,5% (27,0%) der Atopiker Sensibilisierungen gegen den sx1-Screen und bei 34,3% (23,2%) gegen Bienengift. Somit entsprechen sich die Sensibilisierungsreihenfolgen bei cut-off 0,1 kU/l und 0,35 kU/l sowohl innerhalb der Atopikergruppe als auch in der Population der Allgemeinbevölkerung.

Es wird weiterhin angenommen, dass Sensibilisierungen bei Atopikern häufiger vorliegen sowie generell eine genetische Komponente eine Rolle spielt. Diskutiert wird eine erhöhte Produktion wie auch Aufrechterhaltung spezifischer IgE gegenüber Insektengiften. (Antonicelli, et al. 2002) Kochuyt, Van Hoeyveld und Stevens gaben in ihrer Studie an, einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Atopie und dem Vorliegen von CCDs gefunden zu haben. Ebenso liege bei Insektengiftallergikern in 16% der Fälle eine falsch positive Sensibilisierung gegenüber Pollen vor, da dies auf ähnliche Carbodeterminanten zurückzuführen sei, welche durch einen Stich induziert würden. (Kochuyt, et al. 2005) Bezüglich der klinischen Relevanz von Insektengiftallergien von Atopikern zeigen Studien, dass ein erhöhtes Risiko der Sensibilisierung besteht, sich jedoch nicht mehr systemische Reaktionen als in der Normalbevölkerung ereignen (Björnsson, et al. 1995). So

scheint Atopie keinen prädisponierenden Faktor für vermehrte anaphylaktische Reaktionen nach Hymenopteren-Stichen darzustellen. [(Birnbaum, et al. 1994), (Charpin, et al. 1988)]

5.3 Klinische Parameter und deren Relevanz

5.3.1 Geschlechtsspezifische Reagibilität gegenüber verschiedenen Insekten

Die klinische Relevanz der Ergebnisse stellt einen Fokus dieser Arbeit dar, weshalb hierauf im Folgenden weiter eingegangen wird. Die Prävalenz allergischer Reaktionen gegenüber Insektenstichen liegt in der S4-Studie bei eine Quote von 13,2% ($n_{S4}=4261$), wobei sich diese in der F4 auf 10,9% ($n_{F4}=3074$) verringert. Unter dem Aspekt der geschlechtsspezifischen Differenzierung bei Studiengegenüberstellung waren in der männlichen Bevölkerung sinkende Prävalenzen von allergischen Reaktionen nach Stichen zu verzeichnen 4,2% in S4- ($n_{S4}=4138$) gegenüber 3,5% in F4 ($n_{F4}=3074$). In der Gruppe der weiblichen Probanden zeigt sich ebenfalls ein abnehmender Trend der Prävalenz mit 9,0% in S4 und 7,4% in F4.

Studien belegen Prävalenzen von mindestens einmal erlittenen Stichereignissen innerhalb der erwachsenen Bevölkerung in Höhe zwischen 56,6% und 94,5%, mitbeeinflusst durch unterschiedliche klimatische Grundvoraussetzungen (Bilò und Bonifazi 2009). Dies jedoch unabhängig von potentiell aufgetretenen allergischen Reaktionen.

In der Literatur werden für größere Lokalreaktionen in der Allgemeinbevölkerung Angaben von 2,4 % bis zu 26,4% gemacht (Bilò, Rueff, et al. 2005). Wird davon ausgegangen, dass anders geartete Reaktionen wie beispielsweise Schockreaktionen nur einen geringen Anteil darüberhinaus ausmachen, liegen die eruierten Ergebnisse der Arbeit sehr gut in der in der Fachliteratur beschriebenen Spanne. Zu berücksichtigen sind bei der Interpretation die verschiedenen Studiendesigns sowie mögliche klimatische Unterschiede der Ursprungsländer und somit Probandenkollektive, welche die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien einschränken.

Der Rückgang der Lebenszeitprävalenzen könnte durch den hohen Anteil der Angaben von Allergikern gegenüber Mücken beeinflusst sein. Zumal hier insbesondere potentielle Schwierigkeiten der Probanden hinsichtlich der Definition einer allergischen Reaktion vor dem Hintergrund des selbst ausgefüllten Anamnesebogens eine Rolle bei den Angaben gespielt haben könnten.

Obwohl in der vorliegenden Erhebung die Prävalenz der Reaktionen gegenüber Mücken recht hoch liegt, ist davon auszugehen, dass hier zumeist harmlose Symptomaten auftreten. Meist

handelt es sich um Culicidae – Stechmücken. Hier ist Quaddelbildung im Sinne einer Typ I Reaktion möglich, was in 75% der Bevölkerung zu beobachten ist. Zu circa 50% wird eine allergisch vermittelte Spätreaktion, welche morphologisch durch eine Papel gekennzeichnet ist, beschrieben. (Hemmer 2003)

Beim Vergleich der Lebenszeitprävalenzen im Zeitverlauf konnte das Robert-Koch-Institut einen Rückgang der Prävalenzen allergischer Erkrankungen erkennen, welcher jedoch auf das Stagnieren der Werte für Neurodermitis, Rhinokonjunktivitis allergica sowie Nahrungsmittelallergien zurückzuführen zu sein scheint. (Langen, et al. 2013) Jedoch wäre dieser Trend stimmig mit den Angaben zu allergischen Reaktionen nach Stichereignissen.

Bezogen auf das Kollektiv, welches auf Hymenopteren allergisch reagiert, lassen sich Differenzierungen auf das verursachende Insekt eruieren. Hierbei reagieren, wie bereits vorweg genommen, 33,9% auf Mücken, 27,0% auf Bienen sowie 21,8% auf Wespen (S4-Studie (n_{S4}=545)). Demgegenüber verändern sich in Zeitverlauf (F4) die Trends, in dem sich allergische Reaktionen auf Bienen mit 31,7%, 29,9% auf Wespen wie 22,2% auf Mücken verzeichnen lassen. Dies entspricht einer Trendverschiebung in Richtung Biene (Anstieg 17,4%) und Wespe (Anstieg um 37,2%). Eine vergleichbare Schweizer Studie mit einem aus der Allgemeinbevölkerung stammenden Kollektiv (n=8322) kommt zu einer ähnlich nahen Verteilung zwischen Bienengiftallergikern mit 49,1% zu Wespengiftallergikern mit 49,7% mit einem leichten Überwiegen der Wespengiftallergiker. (Strupler, et al. 1997) Gerade in der F4 weichen die Werte der Allergiker gegenüber Bienen und Wespen im Vergleich zur S4 nur noch gering voneinander ab. Bei den Angaben der Allergiker in der KORA-Studie überwiegt jedoch tendenziell die Beschreibung von Überempfindlichkeiten gegenüber Bienen. Hier könnte die KORA-Studie einen Bias enthalten, welcher in der anamnestischen Erhebung der Daten liegt. Wie bereits dargelegt kann es für Patienten zu Schwierigkeiten hinsichtlich der Differenzierung des Insekts kommen. Hierfür könnte sprechen, dass sich nicht für Bienen, sondern für Wespengift höhere Sensibilisierungen in der Auswertung dieser Arbeit gezeigt haben.

In einer die gesamtspanische Bevölkerung umfassenden Studie (anamnestische Daten analog der KORA Studie) kam man auch zu dem Ergebnis, dass 45,5% aller Reaktionen auf Bienen sowie 50,7% auf Wespenarten zurückzuführen waren. (Marqués, et al. 2009) Um derartige Studien jedoch besser vergleichbar zu machen, wären einheitliche, präzise Erhebungsinstrumente sowie entsprechende Studiendurchführung und gegebenenfalls eine Berücksichtigung etwaiger klimatischer Zusatzimplikationen erstrebenswert.

Überdies steigen die Reaktionen beider Geschlechter gegenüber Biene und Wespe im Studienvergleich an. Bezüglich des Bienengifts nehmen die Angaben der Männer von 10,3% ($n_{S4+}=545$) auf 11,7% ($n_{F4+}=334$) beziehungsweise die der Frauen von 16,7% ($n_{S4+}=545$) auf 20,1% ($n_{F4+}=334$) zu. Analog liegen in der F4 verstärkte Reaktionen gegenüber Wespenstichen vor, die Männer betreffend von 6,2% ($n_{S4+}=545$) auf 11,1% ($n_{F4+}=334$), ebenso die Frauen betreffend von 15,6% ($n_{S4+}=545$) auf 18,9% ($n_{F4+}=334$). So deuten die Angaben insgesamt sowie geschlechtsdifferenziert auf einen steigenden Trend von allergischen Reaktionen gegenüber Bienen/Wespengiften hin, was mit anderen Studien, welche ebenfalls einen Anstieg von Allergien belegen, im Einklang stünde (Maziak, et al. 2003). Auch konnte in einer Studie von Marqués et al. speziell der Anstieg des Anteils der diagnostizierten Insektengiftallergiker verzeichnet werden (Marqués, et al. 2009).

Im Geschlechtervergleich scheint folglich bei Frauen die anamnestiche allergische Ausprägung häufiger zu sein, bei Männern liegt hingegen den Ergebnissen dieser Arbeit zu Folge im S4 Kollektiv die Prävalenz von Sensibilisierungen höher. Auch die Studien des Robert-Koch-Instituts belegen für das Kollektiv deutscher Erwachsener relational höhere Sensibilisierungsraten für Männer in vielen Bereichen: Insektengifte (26,0 vs. 19,2%), Gräserpollen (22,0 vs. 16,9%), Hausstaubmilben (18,0 vs. 13,9%), Schimmelpilze (6,1 vs. 3,2%), Baumpollen (19,3 vs. 18,7%), Sx1 (35,2, vs. 32,0%), Nahrungsmittel (26,9 vs. 24,2%), Tierepithelien (10,3 vs. 9,8%), und auch Latex (5,0 vs. 3,9%). Signifikanzen zeigten sich hier jedoch nur für die 4 erstgenannten Bereiche, sowie nicht durchweg für Personen jeden Alters. (Haftenberger, et al. 2013)

Die verstärkten klinischen Reaktionen der weiblichen Probanden der KORA-Studie sind ebenfalls stimmig mit den aktuellen Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Die Ergebnisse zeigen auch hier ein Überwiegen der allergischen Erkrankung bei Frauen mit 35,8 vs. 24,1% (Lebenszeitprävalenz). Konkret auf die Insektengiftallergie bezogen geben 3,6% der weiblichen gegenüber 2,0% der männlichen Personen an, an einer derartigen Allergie zu leiden. Die genannten Studiendaten wurde im Zeitraum zwischen 2008 – 2011 an 18-79-jährigen Deutschen erhoben (Langen, et al. 2013), sie bietet ein ähnliches Studiendesign wie die KORA-Studie durch das Stichprobenverfahren, Fragebögen sowie analoger Altersstruktur, weshalb sie sich gut zum Vergleich eignet. Lediglich die Stichprobe ist größer und nicht auf die Region Augsburg begrenzt. Somit stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit den Angaben vergleichbarer Erhebungen in der Literatur überein.

Es wäre denkbar, dass die von Frauen angegebenen signifikant höheren Überempfindlichkeiten zum Teil auf einen erziehungsbedingten Anteil zurückzuführen sind. So könnte bei Frauen die

Beobachtung des Körpers, Vorsicht oder auch Ängstlichkeit einen tendenziell höheren Stellenwert besitzen.

Über die geschlechtsspezifischen Unterschiede hinaus scheinen weitere Faktoren eine Rolle bei der Stärke der Reaktionen zu spielen. So belegt eine Studie zu psychosomatischen Aspekten von Insektengiftallergikern, dass in dieser Gruppe eine überdurchschnittlich hohe Ängstlichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung vorherrscht. Des Weiteren ergaben sich signifikant höhere Somatisierungsraten ($p \leq 0,003$). (Hassel, et al. 2011) Diese Aspekte legen nahe, dass derartige Faktoren bei der Interpretation anamnestisch erhobener Daten berücksichtigt werden sollten.

5.3.2 Reaktionsverteilung

5.3.2.1 Resultate im Studien- und Zeitverlauf

S4-Studie

Auf Grund der potentiell fatalen Folgen von anaphylaktischen Reaktionen wird hierauf im Rahmen der Analyse der Grade der Reaktionsausprägung ein besonderer Fokus gelegt. Somit ergibt sich laut vorliegender S4-Studie, dass 80,7% derjenigen Probanden, welche Überempfindlichkeiten angeben ($n_{S4+}=545$), Reaktionen an der Einstichstelle, 10,5% Schockzeichen und 8,8% andere Reaktionen aufweisen oder sich nicht festlegen können. Betrachtet man die überempfindlichen Probanden, so werden Schockreaktionen innerhalb des männlichen Kollektivs der S4 von 12,1% der Männer gegenüber 9,7% der Frauen im weiblichen Kollektiv angegeben. (Vgl. 4.7.3.1.2)

F4-Studie im Vergleich

Darüber hinaus ist die Zuordnung der eruierten Reaktionsgradausprägungen sowie die Unterschiede und Entwicklungen zwischen den beiden in dieser Arbeit analysierten Studien von Interesse. Aufgrund der Einführung einer zusätzlichen Kategorie bei der F4-Studie, deklariert als leichte bis mäßige Allgemeinreaktion mit 14,7% ($n_{F4+}=334$), ergibt sich eine gewisse Zuordnungsunklarheit, weshalb der Vergleich der Studien in diesem Punkt erschwert ist. (vgl. 5.1.1) Betrachtet man die in beiden Studien gleich lautende Kategorie Schockzeichen, so zeigen sich in 10,5% in der S4 ($n_{S4+}=545$) sowie in 9,3% der F4 ($n_{F4+}=334$) Schockreaktionen. Bezieht man allerdings die Kategorie „leichte bis mäßige Allgemeinreaktion“ mit ein, ergibt sich ein Anstieg der Schockreaktionen im weiteren Sinne. So stehen 10,5% in S4, 24% in der F4 gegenüber. Des Weiteren ist die Gruppe derjenigen Probanden erwähnenswert, welche keine Zuordnung vornehmen konnten, so gehören dieser Gruppe in der S4 8,8% ($n_{S4+}=545$) an,

demgegenüber in der F4 ($n_{F4+}=334$) nur 2,1%. Es ist anzunehmen, dass durch Ergänzung optimaler, ärztlicher Anamnese potentiell weitere Patienten der Schockreaktionskategorie hätten zugeordnet werden können. Die Lokalreaktionen lagen in der F4 mit 74,0% niedriger als in der S4.

Allgemeinbevölkerung

An Hand von Extrapolation wird eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung angenommen. Somit ergeben sich bezogen auf 4138 Personen, welche in die Frage nach eventuellen allergischen Reaktionen nach Überempfindlichkeiten gegenüber Insektenstichreaktionen miteinbezogen wurden, in der S4 Schockzeichen in 1,38%. Analog präsentieren in der F4 von 3074 Probanden 2,67% Schockreaktionen unter Einbeziehung der Kategorie „leichte bis mäßige Allgemeinreaktion“. Wird lediglich die Kategorie „Schockzeichen“ mit 9,3% von $n_{F4+}=334$ gewertet, so ergibt sich auf 3074 (=F4) eine Schockzeichenrate von 1,01%. Geht man von der umfassenderen Wertung aus, kommt es zu einem Anstieg der Personen mit Schockreaktionen in der Allgemeinbevölkerung. Die Lokalreaktionen ergeben für die generelle Bevölkerung in der S4 10,63% gegenüber einem Absinken in der F4 auf 5,97%.

Betrachtet man vergleichende Studiendaten zur Prävalenz der Lokalreaktionen nach Hymenoptereingiftinjektion, so ergeben sich unter Bezug auf die Allgemeinbevölkerung Raten beträchtlicher Streuung in Höhe von 2,4% - 26,4% (Bilò und Bonifazi 2009). Auch die Leitlinie zur Bienen- und Wespengiftallergie aus dem Jahr 2011 bleibt wage, hier werden starke lokale Reaktionen in bis zu 25% genannt (Przybilla, et al. 2011). Hierbei ist zu beachten, dass viele der durchgeführten Studien auf bereits präselektierten Kollektiven wie ländlicher Bevölkerung, Facharbeitern in Fabriken oder Wald beruhen (Incorvaia, et al. 2004). In Österreich liegen laut einer 2011 veröffentlichten Studie von Bokanovic et al. bei 4,6% der Allgemeinbevölkerung verstärkte Lokalreaktionen vor, was mit dem Ergebnis der aktuelleren F4 Studie vergleichbar ist (Bokanovic, Aberer, et al. 2011). Somit ist anzunehmen, dass auch hier ein Teil der großen Varianz auf fehlende Definitionspräzision zurückzuführen ist sowie auf verschiedene Expositionsfaktoren der untersuchten Gruppen. Dies legt nahe, dass eine höhere Standardisierung von Studien in diesem Bereich wünschenswert wäre.

Interpretiert man die in dieser Studie vorliegenden systemischen Reaktionen, so ist der internationale Vergleich von Interesse. So variieren die Prävalenzen für Systemreaktionen auf Grund von Insektenstichen in der Allgemeinheit zwischen 0,5% und 3,3% im amerikanischen

Raum (Moffitt, et al. 2004). Andere Studien geben die Prävalenz systemischer Reaktionen nach Stichereignissen unter Erwachsenen zwischen 0,3 und 7,5% an [(Bilò, Rueff, et al. 2005), (Golden 2005)]. Innereuropäisch äquivalente Daten liegen im Bereich von 0,3 - 8,9% vor (Bilò und Bonifazi 2009). Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie aus dem Jahr 2011 gibt entsprechend eine Höhe von 3,5% in der Allgemeinbevölkerung an (Przybilla, et al. 2011). In einer von Schäfer in Deutschland durchgeführten Studie ergaben sich bei 3,3% systemische anaphylaktische Reaktionen im Allgemeinbevölkerungskollektiv (Schäfer und Przybilla 1996). Somit sind die im Zuge der vorliegenden Arbeit eruierten Daten vergleichbar. Die hierbei vorliegende hohe Varianz ist stimmig zur vorhergehenden Aussage, dass wohl ein gewisser Anteil auf die mangelhafte Definition und Klassifikationen zurückzuführen ist. Als darüber hinaus interferierend werden regional abweichende Verhaltensweisen der Insekten, der Menschen sowie die Risikoexposition der jeweiligen Teilbevölkerung angesehen. (Bilò 2011) Aktuellen Erhebungen zu Folge sind 70% der Insektengiftanaphylaxien in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf Wespen zurückzuführen, dagegen nur 20% auf Bienen (Worm, et al. 2014).

F4 Schockzeichen geschlechtsspezifisch

Die Schockzeichen der Männer bleiben konstant bei 3,9%, die der Frauen fielen von 6,6% ($n_{S4+}=545$) auf 5,4% in F4 ($n_{F4+}=334$). Mit 6,3% zeigen weniger Männer als Frauen (8,4%) in F4 leichte bis mäßige Allgemeinreaktionen ($n_{F4+}=334$). In Bezug auf diejenigen Probanden, welche die Reaktion nicht zuordnen konnten, hat sich der Prozentsatz der Männer von 2,4% ($n_{S4+}=545$) auf 1,8% ($n_{F4+}=334$), also um 25% verringert, der der Frauen allerdings noch deutlicher um 95,3% von 6,4% ($n_{S4+}=545$) auf 0,3% ($n_{F4+}=334$), was somit zu einer höheren Präzision der Ergebnisse beiträgt. In Bezug auf die Geschlechtsdifferenzierung wird auch im Studienvergleich eine deutliche Dominanz der Frauen gegenüber den Männern innerhalb der Lokalreaktionen deutlich.

In geographischer Nähe zu Deutschland liegt eine Studie aus Österreich vor, welche bezüglich der klimatischen Bedingungen zum Vergleich zur hier behandelten Arbeit als geeignet erscheint. Diese baute auf einem Kollektiv von 1401 Personen der Allgemeinbevölkerung auf. 3,3% gaben systemische Reaktionen an. Der Einteilung nach Ring und Messmer zufolge ergaben sich 6,5% Grad IV, 10,9% Grad III, 43,5% Grad II und 39,1% Grad I Reaktionen. In dieser Studie ergaben sich systemische Reaktionen bei 4,1% (30/726) der Frauen. Systemische Reaktionen waren bei Männern in einer Höhe von 2,3% (16/675) zu verzeichnen. Die österreichische Studie konnte allerdings statistisch lediglich einen Trend ($p=0,064$) und keine Signifikanz nachweisen. (Bokanovic, Aberer, et al. 2011)

Es existieren darüber hinaus Studien, welche lediglich geringfügige geschlechtsspezifische Unterschiede herausstellen konnten sowohl in Bezug auf Lokal- wie auch auf Schockreaktionsprävalenzen. (Fernandez, et al. 2005)

In der KORA Studie zeigten sich innerhalb der überempfindlichen Personen geschlechtsspezifisch betrachtet unter den Männern höhere Schockraten als bei den weiblichen Probanden. Dies könnte auf insgesamt heftigere Reaktionen in dieser Geschlechtergruppe hindeuten. Es wird angenommen, dass deren Exposition im Vergleich zur weiblichen Population teils arbeits- und freizeitverhaltensbedingt höher ist. Somit ist davon auszugehen, dass es zu einer erhöhten Sensibilisierung und infolgedessen im Zeitverlauf zu häufigerem Auftreten von klinischer Symptomatik kommt.

Gemäß einer 2009 veröffentlichten australischen Studie seien von 95% aller Todesfälle auf Grund von Insektengiftallergien männliche Patienten im Alter zwischen 30 und 84 betroffen (Liew, et al. 2009). Obschon diese Zahl sehr hoch erscheint, könnte dies ebenfalls darauf hindeuten, dass eine Tendenz zu schweren Reaktionen besteht.

Implikationen

Zu Bedenken ist bei der Interpretation der auftretenden Schockreaktionen, dass multiple Interferenzfaktoren diskutiert werden.

So beeinflussen beispielsweise zum einen hohe Serumtryptasewerte von $> 11.4 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,0001$) wie auch hohes Alter ($p = 0,026$) das häufigere Auftreten von schweren systemischen Reaktionen. Ebenfalls treten vermehrt schwere Reaktionen bei kardiovaskulären oder pulmonal vorbelasteten Patienten auf. So lagen laut einer Studie bei 90% der an Insektenstichreaktionen Verstorbenen zwischen 50 und 70 Jahren schwerer Koronarpathologien oder/ und COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) vor. Weiterhin beeinflussen Medikamente wie ACE-Hemmer und Betablocker die Reaktionsschwere negativ. (Blum, et al. 2011)

Als mit vermehrtem Auftreten von Schockzeichen interagierend werden in der Literatur des Weiteren erst kurze Zeit zurückliegende Stichereignisse genannt (Pucci, et al. 1994). Darüber hinaus werden männliches Geschlecht, Stichlokalisation, eine Insektengiftallergie als Vorerkrankung, Bienen- und Hornissenstiche sowie ein verspäteter Einsatz von Epinephrin als Risikoparameter für Todesfälle betrachtet [(Bilò, et al. 2005), (Clark und Camargo 2007)]. Auch legen Studien an Imkern nahe, dass gehäufte Stichereignisse vor schweren Reaktionen schützen (Bousquet, et al. 1984). Zu Komplikationen kann die in der Fachliteratur bezüglich systemischen Reaktionen, Schockzeichen und Anaphylaxie vorliegende Definitionspräzision führen. Auch in Bezug auf Terminologie und

Kriterien herrscht Uneinigkeit. (Lee und Vadas 2011) Hieraus ergeben sich in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisinterpretationen. Vor diesem Hintergrund sind die hier vorliegenden Studienergebnisse zu bewerten.

Studienvergleich Verlauf KORA

Die in der KORA-Studie vorliegenden Schockreaktionen weisen einen Anstieg von 1,38% (S4) auf 2,67% (F4, unter Miteinbeziehung der „leichten bis mäßigen Allgemeinreaktionen“) auf. Dies wirkt stimmig mit dem allgemeinen Trend, dass allergische Erkrankungsbilder weiterhin anzusteigen scheinen (Ring, et al. 2010 (2), S.23). Wobei sich in den Resultaten ebenfalls steigende Patientenanteile an atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis, Asthma und Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen bestätigen. Als weiterer Grund könnte im demographischen Wandel und dem somit wachsendem Anteil älterer Mitbürger liegen. Diese weisen häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen sowie andere Komorbiditäten auf, welche potentiell zu einer schwerwiegenden Systemreaktion beitragen können.

Dem Längsschnittstudienvergleich der S4 und der F4, welche einen weitgehenden Anstieg von allergischen Erkrankungen verzeichnet, entsprechen Studien, welche ebenfalls von einer weiter steigenden Allergieprävalenz in der deutschen Bevölkerung ausgehen (Maziak, et al. 2003). Andere Studien postulieren dagegen ein erreichtes Plateau (Zöllner, et al. 2005).

Weltweit wird von einem Anwachsen der allgemeinen Anaphylaxie-Prävalenz ausgegangen, wobei hierzu weiterer Klärungsbedarf herrscht. So ergaben sich beispielsweise im Vereinigten Königreich Großbritannien siebenmal mehr Einweisungen auf Grund von Anaphylaxien innerhalb von 15 Jahren (Gupta, et al. 2007). Auch folgende Studie bestätigt den in dieser Arbeit gezeigten Anstieg schwerwiegender Reaktionen. In einer analog aufgebauten Studie in den Vereinigten Staaten ergab sich ein 2,47-facher Anstieg der Anaphylaxie-Einlieferungen innerhalb eines Zeitraums von 11 Jahren bis 2005 [(Lin, et al. 2008), (Bilò, et al. 2005)].

5.3.3 Korrelation der Reaktionsausprägungen mit der serologischen Sensibilisierung

Nach Betrachtung der klinischen Reaktionsausprägungsformen soll nachfolgend die Assoziation der Reaktionen mit den spezifischen IgE-Klassen untersucht werden. Von Interesse sind auch potentiell klinisch relevante Reaktionen bei serologisch negativer Sensibilisierung.

So liegen in Klasse 0 der sIgE gegen Bienengift bezogen auf alle Probanden, welche auf sIgE gegenüber Bienengift untersucht wurden, zu 4,26% Schockzeichen vor (in Klasse 0/I zu 1,74%).

Dementsprechend ergeben sich unter Verwendung des cut-offs von 0,35 kU/l Schockreaktionen in 6,01% der Fälle.

Analog zeigen sich bei Sensibilisierungen gegen Wespengift der Klasse 0 in 3,10% Schockzeichen, in Klasse 0/I in 1,36% (unter Verwendung des cut-off 0,35 kU/l somit in 4,46%).

In Bezug auf den Inhalationsscreen sx1 finden sich in Klasse 0 bei 4,45% sowie in Klasse 0/I bei 1,55% Schockzeichen (cut-off 0,35: 6,00%), was weitestgehend den Ergebnissen der Untersuchung mit Fokus auf Bienengift entspricht. Diese Daten deuten darauf hin, dass niedrige spezifische IgE-Werte nicht notwendigerweise vor starken klinischen Ausprägungsformen schützen. Die Daten legen dies am stärksten für Bienengift und sx1, dagegen in schwächerer Ausprägung für Wespengift dar.

Betrachtet man die sIgE-Klassenverteilung von Bienengift, so ist die Mehrzahl der Reaktionen über die Klassen hinweg erwartungsgemäß in der Kategorie der Lokalreaktionen zu finden. Subklasse III weist relational hohe Schockraten auf. Auffallend ist auch ein dezent zunehmender Trend der Schockzeichen mit Anstieg der sIgE-Klasse. Jedoch sind auch nicht zwingend die höchsten IgE-Klassen mit den am stärksten ausgeprägten pathologischen klinischen Reaktionen korrelierend.

Zu bedenken ist allerdings, dass die Ergebnisse der höchsten IgE-Klassen vor dem Kontext der erwartungsgemäß geringen Fallzahlen betrachtet werden sollten. Die erkannten Trends der Bienengiftanalyse lassen sich analog auf die Kategorie des Wespengifts transferieren und interpretieren. Hiervon abzugrenzen sind die Ergebnisse der Analyse der sIgE-Klassen gegenüber des Inhalationsscreens sx1. In Analogie zu den Hymenopteren ist anzuführen, dass ebenso die Lokalreaktionen überwiegen. Jedoch ist über die Klassen hinweg kein stetiger Anstieg der Schockzeichen, vielmehr eine inhomogene Verteilung zu verzeichnen. So liegen bereits in Klasse I (19,4%) die höchsten Schockzeichen vor, wobei in Klasse V keine auftreten.

Im Zuge der Interpretation der Ergebnisse sei an dieser Stelle erwähnt, dass eine vollständige Erfassung der spezifischen IgE, wie zum Beispiel der allergenspezifischen Effektorzellen (Basophile im Blut oder Mastzellen), nicht möglich ist. Somit ist allein aus dem Fehlen von spezifischen IgE nicht notwendigerweise auf eine nicht vorliegende Allergie zu schließen. (Reimers und Müller 2002)

Prädiktion anaphylaktischer Reaktionen an Hand serologischer Parameter ist erstrebenswert, aber stellt die Forschung noch vor viele offene Fragen. Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt zur Erhebung prädiktiver Charakteristika könnten auch klinische Vorereignisse darstellen. Aber auch hier werden Schwierigkeiten deutlich, dafür spricht die hohe Zahl von 50% derjenigen, welche eine tödliche Stichreaktionen erlitten haben, wobei bei diesen Personen keine Anamnese auf

vorbekende Systemreaktionen vorlag. (Bilò und Bonifazi 2009) Ferner herrschen in der Fachwelt aktuell lediglich Hypothesen über ein mögliches Vorliegen von spezifischen IgE Sensibilisierungen, welche prädikativen Wert besitzen, welche zum Beispiel hinsichtlich einer SIT bei Bienengiftallergikern auf ein höheres Therapieversagen hindeuten. (Ollert und Blank 2015)

5.3.4 Korrelation der Reaktionsausprägungen unter Berücksichtigung der Mehrfachsensibilisierungen

An Hand von Mehrfachsensibilisierungen gegenüber sIgE (Insektengift bzw. sx1) können Erkenntnisse über das Auftreten von Schockzeichen in den jeweiligen spezifischen Klassen gewonnen werden. Außerdem können Hinweise über verändertes Auftreten von Schockraten bei gleichzeitigem Vorhandensein von atopischer Disposition gesammelt werden. Im Folgenden wird nicht auf Lokalreaktionen eingegangen, sondern auf Grund der höheren klinischen Relevanz vielmehr auf Schockreaktionen.

Bei genauerer Betrachtung der Schockraten im Rahmen der Mehrfachsensibilisierung gegen Bienengift und sx1 findet man über alle Bienenklassen hinweg in Klasse I des Inhalationsscreens mit 19,4% die höchsten Schockraten. Dem folgen in absteigender Reihenfolge Klasse III mit 17,0%, Klasse IV mit 16,2%, Klasse 0/I mit 14,0%, Klasse II mit 11,8% sowie Klasse 0 mit 7,7%. In Klasse V waren keine Schockreaktionen zu verzeichnen. Demgegenüber ist unter Betrachtung der Mehrfachsensibilisierung von Wg und sx1 - bei gleicher Grundgesamtheit von 516 Probanden – eine analoge Reihung der Klassenverteilung erkennbar.

Diese Daten scheinen die Vermutung zu bestätigen, dass zwar in niedrigen sIgE-Klassen relational weniger Schockreaktionen vorhanden sind, diese jedoch trotz der serologisch fehlenden Sensibilisierung in beträchtlicher Zahl auftreten. (Klasse 0 mit 7,7%) Gleichmaßen stützen die Daten die Aussage, dass in sehr hohen sIgE-Klassen nicht unbedingt höhere Schockreaktionen auftreten.

In einer 2011 veröffentlichten Studie der Universität Bern finden sich ähnliche Hinweise. So konnte im Rahmen derselben beobachtet werden, dass schwere anaphylaktische Reaktionen (Grad IV) mit niedrigeren Gesamt-IgE, sowie sIgE gegen Bienengift korrelierten. Im Vergleich dazu lagen bei niedrigeren Reaktionsausprägungen höhere IgE-Parameter vor. (Blum, et al. 2011)

Sturm et al. beobachten neben einer positiven Korrelation zwischen sIgE und Gesamt-IgE gegenüber der klinischen Symptomatik einen inversen Zusammenhang. So werden bei hohen Gesamt-IgE bzw. sIgE gegenüber Insektengift ebenfalls weniger stark ausgeprägte Reaktionen

registriert. Bei niedrigen kU/l -Werten jedoch werden schwerere Reaktionen verzeichnet. (Sturm, et al. 2007)

Zu bedenken gilt bei der Auswertung, dass sich durch Differenzierung in einzelne sIgE-Subgruppen die jeweiligen Fallzahlen dezimieren. Nun sollen unter genanntem Aspekt auffällig hohe Klassenkombinationen eruiert werden. Es ergeben sich bei Bienengift und Inhalationsscreen Schockraten von 50% innerhalb der Kombinationen aus Bienengift III / sx1 0/I, Bienengift 0/I / sx1 I, Bienengift III / sx1 IV. 40% in der Verknüpfung aus Bienengift II / sx1 III, sowie 33,3% in Bienengift II / sx1 IV. Die 6. höchste Schockrate findet sich mit 28,6% in der Verbindung aus Bienengift I / sx1 III.

Im Vergleich zur Mehrfachsensibilisierung aus Wespengift und Inhalationsscreen ergeben sich abgesehen von zwei 100% Schockquoten (Wespengift VI / sx1 III, Wespengift IV / sx1 IV) mit minimaler Fallzahl, in Kategorie Wespengift 0/I / sx1 II und Wespe I / sx1 IV je 50%. 37,5% ergeben sich in der Kombination aus Wespengift III / sx1 0/I sowie jeweils 33,3% in den Konstellationen Wespengift I / sx1 I, Wespengift IV / sx1 II und Wespengift III / sx1 III.

Vergleicht man die Muster zwischen Hymenopteren und sx1, so fällt in beiden Fällen eine hohe Hymenopteren-III/sx1-0/I-Kombination auf. Darüber hinaus ist ein leichter Trend in Richtung der höheren Klassenkombination zu erkennen. Im Zuge komparativer Untersuchung der 5 höchsten Kombinationsklassen aus Bienengift (Bg)/Wespengift (Wg) ergeben sich diese folgendermaßen: 100% Bg-I/Wg-VI, 50% Bg-III/Wg-0/I, 40% sowohl in Bg-I/Wg-III als auch in Bg-0/Wg-IV, 33,3% in Bg-III/Wg-II. Hieraus lässt sich kein den vorherigen Auswertungen entsprechendes Muster ableiten, die Verteilung liegt indes über die Klassen hinweg verstreut vor, wobei auffällt, dass in der Bienenklasse III drei der höchsten Kombinationen vorliegen. Wiederum sei in diesem Kontext auf die geringe Fallzahl einzelner Gruppen verwiesen. In diesem Detailgrad liegen in der Literatur kaum Vergleichsdaten vor, somit können die vorliegenden Ergebnisse als Grundlage für weitere Studien betrachtet werden.

Aus den Ergebnissen lassen sich Rückschlüsse auf das unterschiedliche Auftreten von Schockzeichen bei Atopikern und Nicht-Atopikern ziehen. Ausgehend von der serologischen Betrachtungsweise spricht das Fehlen von sIgE gegen das Vorliegen einer Atopie. Wiederum existieren somit zwei Wertungsoptionen abhängig davon, ob Klasse 0 (oder auch zusätzlich Klasse 0/I) des Inhalationsscreen als Gruppe der Nicht-Atopiker gewertet wird. Somit ergeben sich in der Kategorie Bienengift/sx1 bei den Nicht-Atopikern Schockzeichen in 7,74% (8,75%), dem gegenüber stehen Schockraten von 14,61% (14,81%) der Atopiker. Vergleichbare Ergebnisse stellen sich in der Wespengift/sx1-Auswertung dar.

In der Fachwelt herrscht Uneinigkeit darüber, inwiefern Atopie zu höherem Anaphylaxierisiko beiträgt. So weisen Studien einerseits auf einen Zusammenhang zwischen Atopie und schweren anaphylaktischen Reaktionen hin. (Blum, et al. 2011) Frühere Studien konnten kein höheres Risiko von Atopikern nachweisen, für schwere klinische Reaktionen prädisponiert zu sein [(Birnbaum, et al. 1994), (van der Linden, et al. 1994)]. Auch hierin liegen somit noch mögliche weitere Ansatzpunkte für Folgestudien.

5.4 Ausblick und Ansatzpunkte für weiterführende Studien

Bei der Interpretation der vorliegenden Werte bezüglich der Doppelsensibilisierungen gilt es zu berücksichtigen, dass im Zuge der Studie wohl unter anderem aus organisatorischen sowie wirtschaftlichen Gründen keine Bestimmung möglicher mit den Ergebnissen interferierender Carbodeterminanten in Form von eben genannten Inhibitionstests durchgeführt werden konnte. Auch wurden keine Analysen hinsichtlich rekombinanter Allergenen wie beispielsweise Api m 1, Ves v a oder Ves v 5 durchgeführt. Hierhin liegen wiederum potentielle Anknüpfungspunkte für weiterführende Studien.

Im Zuge der molekularen Forschung der letzten Jahre ist es gelungen, die exakte Struktur von Allergeneinzelkomponenten zu identifizieren und mittels biotechnologischer Verfahren, wie Isolierung aus natürlichen Quellen und nachfolgender Reproduktion im Bakterium zu rekonstruieren, sodass dies ein weites, neues Feld in der Allergiediagnostik eröffnet (Valenta, et al. 2007).

Darüber hinausgehend werden damit in der spezialisierten, personalisierten Therapie neue Möglichkeiten geschaffen. So sind derzeit klinische Studien in der Durchführung, welche Einsatz, Wirkung wie mögliche unerwünschte Wirkungen in der Therapie und Diagnostik mit rekombinanten Allergenen untersuchen sollen, bevor es zur Zulassung kommt. Im Unterschied zu natürlich vorkommenden Allergenen kann im Falle der rekombinanten Allergene deren 3D-Proteinstruktur abweichen, da durch die Reproduktion im Bakterium die posttranslationalen Veränderungen wie zum Beispiel Glykosylierungen nicht stattfinden und somit das resultierende Allergen nicht die exakte Immunität und Allergenität wie das natürliche aufweist. Dies jedoch kann auch von Vorteil sein, da es nicht zu ungewollten Interaktionen der IgE-Moleküle mit CCDs zu kommen scheint. Der Diagnostik und Therapie dienlich ist die reproduzierbare Qualität, welche eine gute Standardisierung und Quantifizierung ermöglicht. (Renz, et al. 2010)

Ein Nutzen der Verwendung rekombinanter Allergen ist weiterhin, dass eine identische Beschaffenheit der Allergene gegeben ist und somit keine Isoformen wie in der Natur vorliegen. Wobei die verschiedenen Isoformen unterschiedliche Reagibilität in Individuen auslösen können

und somit geklärt werden muss, welche im klinischen Alltag Verwendung finden sollten. (Renz, et al. 2010) Ein Beispiel hierfür ist Api m 10, zu welchem, wie bereits erwähnt, mindestens 9 weitere Isoformen vorliegen, wobei die IgE Reaktivität zumindest für einige sowohl isoform- wie auch patientenspezifisch zu sein scheint (Van Vaernbergh, et al. 2015).

Es scheint jedoch bei der Purifikation von Allergenen aus Allergenextrakten aktuell noch Probleme dahingehen zu geben, dass es nicht ausgeschlossen werden kann, dass es auch hier zum Vorhandensein von CCDs sowie weiterer nicht gewollter Allergene im Sinne einer Verunreinigung kommt. (Ollert und Blank 2015)

Schwierigkeiten welche durch Reproduktion in Prokaryonten auftreten können, konnten in den letzten Jahren zum Teil durch die Verwendung eukaryontischer Zellen, welche von Insekten stammen, verringert werden. [(Seismann, et al. 2010), (Blank, et al. 2010)] Die Isolierbarkeit von Allergenen kann unter Umständen weitere Schwierigkeiten mit sich bringen, wie beispielsweise bei Allergenen, welche in Giften nur in geringen Mengen vorhanden sind. (Ollert und Blank 2015)

Um nicht jede einzelne Komponente am jeweiligen Patienten austesten zu müssen, gibt es Ansätze eines chipbasierten in-vitro-Allergietests, welcher bis zu 100 Einzelkomponenten beinhaltet und somit als Screeningtest fungieren kann. Dieser kann neben diagnostischer Funktion auch dem Monitoring-Einsatz in der SIT dienen (Mothes, et al. 2006). Bislang ist es gelungen, relevante Allergene des Bienengifts wie Api m 1 (Phospholipase A2), Api m 2 (Hyaluronidase) und Api m 4 (Mellitin) zu identifizieren, darüber hinaus mittlerweile auch weitere Komponenten wie Api m 3 (Saure Phosphatase) (Grunwald, et al. 2006) und Api m 5 (Dipeptidylpeptidase-4) (Blank, et al. 2010). Weitergehend gelang in der gegenwärtigen Forschung die Charakterisierung von bisher weniger im Fokus stehender Komponenten wie zum Beispiel dem Protein Api m 10, welches über IgE-Sensibilisierungspotential verfügt. So konnte in Studien unabhängig von der CCD-Reaktivität die klinische Bedeutung von Api m 10 gezeigt werden. Diese Komponente wiederum ist in therapeutischen Extrakten unterrepräsentiert. Hieraus könnten sich neue Perspektiven hinsichtlich diagnostischer Testverfahren sowie verbesserter immuntherapeutischer Ansätze für Insektengiftallergien ergeben (Blank, et al. 2011).

So deutet eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2014 darauf hin, dass die Verwendung eben dieser rekombinanten Allergene (Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5 und Api m 10) zum Schließen der diagnostischen Lücke hinsichtlich der Erhöhung der Sensitivität der Diagnostik bei Bienengiftallergikern beitragen könnte. (Köhler, et al. 2014) Die Markteinführung für Api m 2, Api m 3 und Api m 5 sei für 2016 geplant. (Jakon, et al. 2015, S.269)

Analog zum Forschungsgebiet rekombinanter klinisch relevanter Bienengiftallergene liegen bereits vergleichbare Ergebnisse zu Wespengift vor. Die Reproduktion der relevantesten Allergene in geklonter oder rekombinanter Form schien bereits vor einiger Zeit gelungen zu sein. (Mueller 2001) So werden als Markerallergene aktuell Ves v 1 und Ves v 5 verwendet. [(Jakon, et al. 2015, S.268), (Ollert und Blank 2015)] Hiermit scheint bereits eine sehr hohe Sensitivität erreichbar zu sein. Studien zu Folge liegt diese bei Untersuchung verschiedener Patientenkollektive zwischen 92 und 96%. [(Ebo, et al. 2013), (Vos, et al. 2013), (Korosec, et al. 2012)]

Derzeit suggerieren Studien jedoch, dass im therapeutischen Bereich die alleinige SIT mit nur einem rekombinanten Majorallergen wie zum Beispiel der Phospholipase nicht ausreichen, um allen betroffenen Patienten in genügend hohem Maße Schutz vor einem Rückfall zu bieten und somit nur eingeschränkte Wirkung zeigen (Bilò 2011). Dies deutet darauf hin, dass auf diesem Gebiet weiterer Forschungsbedarf besteht.

Die Anwendung rekombinanter Allergene, welche im Rahmen der Studie nicht realisierbar war, könnte zur weiteren Präzision der Ergebnisse beitragen. Einerseits ist eine möglichst exakte Differenzierung der klinisch relevanten Allergene in diagnostischer sowie epidemiologischer Hinsicht von Bedeutung. Andererseits ergeben sich unmittelbar Konsequenzen und Wertigkeit im therapeutischen Kontext. Hieraus leiten sich potentiell interessante Anknüpfungspunkte für weitergehende Studien ab.

Darüber hinaus liegen in der Analyse der IgE-Seren der Follow-Up-Studie Chancen auf weiterführende Erkenntnisse. Im Besonderen wäre der Vergleich dieser Ergebnisse mit denen der vorliegenden Analyse von Interesse, um Aussagen über serologische Veränderungen im Zeitverlauf zu gewinnen.

Einen weiteren Ansatzpunkt für ergänzende Studien stellt der Fokus auf Kinder und Jugendliche dar. Die ebenfalls in Deutschland durchgeführte MIRIAM-Studie, welche ebenfalls auf einem großen Kollektiv jedoch aus Kindern beruht, könnte als Vergleichsstudie nach der Durchführung von analogen serologischen und klinischen Analysen Verwendung finden und auf mögliche Trends in der zeitlichen Entwicklung Aufschluss geben. Hier wäre ein detaillierter Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen von Interesse. Ebenso wird angenommen, dass in der Whole-Genom-Analysis große Potentiale liegen, um weitere Erkenntnisse für Diagnostik und Therapie zu gewinnen. Diesbezüglich eröffnen sich weitere Forschungsfelder, welche eine Erweiterung des Wissens gerade im Hinblick auf Prädispositionen, Behandlungsoptionen und Prävention versprechen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, sowohl aussagekräftige serologische als auch klinische Ergebnisse zu erlangen. Auf Grund der vergleichsweise großen Probandenkollektive ist davon auszugehen, dass die Erkenntnisse zum Schließen einer Datenlücke über das Vorliegen von Sensibilisierungen gegenüber Insektengiften und Aeroallergenen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands beitragen können. Weiterhin leisten die erläuterten Ergebnisse eine Unterstützung zur Vertiefung der Kenntnisse in Bezug auf klinische Reaktionsausprägungen sowie bevölkerungsbezogene Atopieparameter. Auch ist die differenzierte Betrachtungsweise zu beachten, welche geschlechtsspezifische Besonderheiten hervorhebt.

So geht aus der vorliegenden Studie klar hervor, dass beim Vergleich der Sensibilisierungsprävalenzen für Bienengift, Wespengift und dem verwendeten Inhalationsscreen die höchste Sensibilisierungsprävalenz mit 44,8% (cut-off 0,1kU/l) bzw. 31,7% (cut-off 0,35kU/l) für Wespengift vorliegt. Sensibilisierungsprävalenzen für Bienengift liegen bei 34,3% (cut-off 0,1kU/l) bzw. 23,1% (cut-off 0,35kU/l), für den Inhalationsscreen bei 36,6% (cut-off 0,1kU/l) bzw. 27,0% (cut-off 0,35kU/l). Insgesamt sind die vergleichsweise hohen Sensibilisierungsraten in der Allgemeinbevölkerung bemerkenswert. Männer weisen hierbei jeweils deutlich höhere Sensibilisierungen auf als Frauen, wobei der Unterschied zwischen den Geschlechtern bei Bienengift am größten ist; hier sind 42,1% (cut-off 0,1kU/l) bzw. 29,5% (cut-off 0,35kU/l) der Männer und 26,7% (cut-off 0,1kU/l) bzw. 16,9% (cut-off 0,35kU/l) der Frauen sensibilisiert. Auch in der Literatur werden höhere Sensibilisierungen für Männer übereinstimmend beschrieben.

Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Wespengift wurden im Rahmen der Studienkonzeption bei 23,8% (cut-off 0,1kU/l) bzw. 13,2% (cut-off 0,35kU/l) der Probanden gemessen. In der Literatur werden Doppelsensibilisierungsraten von bis zu 50% beschrieben. Hervorzuheben ist hierbei, dass im Rahmen einer Folgestudie die Anwendung von in der Arbeit erläuterten Verfahren zur Detektion falsch positiver Doppelsensibilisierungen empfehlenswert erscheinen.

In Bezug auf die Gesamt-IgE Ergebnisse ist eine hohe Varianz nachweisbar. 50% der Werte befinden sich im Bereich zwischen 14 und 100 kU/l, dabei weisen 25% der Bevölkerung erhöhte Gesamt-IgE-Werte von über 100 kU/l auf. Dies liefert eine Bestätigung von Ergebnissen vergleichbar aufgebauter Studien. Allgemein sind im geschlechtsspezifischen Vergleich höhere Werte innerhalb der Gruppe der Männer nachzuweisen.

Im Rahmen der Untersuchung der Korrelationsniveaus sind die höchsten Korrelationen zwischen Gesamt-IgE-Werten und Inhalationsscreen belegbar. Gesamt-IgE-Werte korrelieren mit

spezifischen IgE gegenüber Bienengift wie auch mit spezifischen IgE gegenüber Wespengift auf mittelstarkem Niveau.

Weiterhin konnten aktuelle Prävalenzen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises aufgezeigt werden. So bestätigen 5,7% des untersuchten Allgemeinbevölkerungskollektivs in der S4 Studie das Vorliegen einer Neurodermitis. Im Vergleich zur Follow-Up Studie ergab sich ein Anstieg auf 7,7%. Ebenso ist ein Anstieg der Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica von 19,6% (S4) auf 22,1% (F4) zu verzeichnen. Die Asthmaprävalenz stieg laut Studienergebnissen von 6,5% (S4) auf 8,6% (F4).

Ein weiterer Schwerpunkt der Ergebnisse liegt auf der klinischen Symptomatik und Relevanz. So werden laut der vorliegenden Studie bei weiblichen Individuen anamnestisch wesentlich häufiger Überempfindlichkeiten gegenüber Insektenstichen nachgewiesen. Meistgenannt hierbei wird die Spezies der Mücken, gefolgt von Bienen. Dagegen lagen serologisch die höchsten Sensibilisierungsprävalenzen für Wespengift vor. „Schockzeichen“ wurden von Probanden mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in 10,5% angegeben. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen entspricht dies einem Auftreten von „Schockzeichen“ in 1,38%. In der Follow-Up Studie liegen „Schockzeichen“ bei 1,01% bzw. 2,67% unter Einbeziehung der Kategorie „leichte bis mäßige Allgemeinreaktionen“ vor.

Bei der Assoziation von IgE-Serumwerten mit Ausprägungsgraden der klinischen Symptomatik wurde deutlich, dass ausgeprägte klinische Reaktionen nicht notwendigerweise mit hohen IgE-Klassen korrelieren.

Die KORA-Studie in Kombination mit den serologischen IgE-Messungen hat die bisherige Datenlage zu Sensibilisierungen gegenüber Bienen- und Wespengift sowie dem Inhalationsscreen sx1 bestätigt und ergänzt. Ferner konnten Aussagen zur Assoziation von IgE-Serumwerten und klinischer Symptomatik getroffen werden.

Jedoch sollten Verfahren zur Reduktion falsch positiver Sensibilisierungen wie die Anwendung rekombinanter Allergene in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. Zweifelsohne liegt in der Forschung und Verwendung von derartigen Verfahren ein großes Potential im Rahmen von Diagnostik und personalisierter Therapie.

7 Literaturverzeichnis

Aalberse, R.C.; Akkerdaas, J.; Van Ree, R.; „Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens.“ *Allergy*, Nr. 56 (2001): 478-490.

Annala, I.; „Bee venom allergy.“ *Clinical and Experimental Allergy*, Nr. 30 (2000): 1682-1687.

Antonicelli, I.; Bilò, M.B.; Bonifazi, F.; „Epidemiology of Hymenoptera allergy.“ *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, Nr. 2 (2002): 341-346.

Balzer, L.; Pennino, D.; Blank, S.; Seismann, H.; Darsow, U.; Schnedler, M.; McIntyre, M.; Ollert, M.; Durham, S.; Spillner, E.; Ring, J.; Cifuentes, L. I.; „Basophil activation test using recombinant allergens: highly specific diagnostic method complementing routine tests in wasp venom allergy.“ *PLoS One*, Nr. 9 (2014): e108619.

Bauer, C.P.; Franz, R.; Grübl, A.; *Praktische Allergologische Diagnostik*. Herausgeber: Przybilla, B.; Bergmann, K.Ch. und Ring, J.; Darmstadt: Steinkopf Darmstadt, 2000.

Bilò, M.B.; „Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment.“ *Allergy*, Nr. 66 (Suppl 95) (2011): 35-37.

Bilò, M.B. und Bonifazi, F.; „Epidemiology of insect-venom anaphylaxis.“ *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, Nr. 8 (2008): 330-337.

Bilò, M.B. und Bonifazi, F.; „The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications.“ *Clinical and Experimental Allergy*, Nr. 39 (2009): 1467-1476.

Bilò, M.B.; Rueff, F.; Mosbech, H.; Bonifazi, F.; Oude-Elberink, J.N.; „Diagnosis of Hymenoptera venom allergy.“ *Allergy*, Nr. 60 (2005): 1339-1349.

Birnbaum, J.; Vervloet, D.; Charpin, D.; „Atopy and systemic reactions to Hymenoptera stings.“ *Allergy Proc*, Nr. 15 (1994): 49-52.

Björnsson, E.; Janson, C.; Plaschke, P.; Norrman, E.; Sjöberg, O.; „Venom allergy in adult Swedes: a population study.“ *Allergy*, Nr. 50 (1995): 800-805.

Blank, S.; Seismann, H.; Michel, Y.; McIntyre, M.; Cifuentes, L.; Braren, I.; Grunwald, T.; Darsow, U.; Ring, J.; Bredehorst, R.; Ollert, M.; Spillner, E.; „Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts.“ *Allergy*, (2011): 1322-1329.

Blank, S.; Seismann, H.; Bockisch, B.; Braren, I.; Cifuentes, L.; McIntyre, M.; Rühl, D.; Ring, J.; Bredehorst, R.; Ollert, M.W.; Grunwald, T.; Spillner, E.; „Identification, recombinant expression, and characterization of the 100 kDa high molecular weight hymenoptera venom allergens Api m 5 and Ves v 3.“ *J Immunol*, Nr. 184 (2010): 5403-5413.

Blank, S.; Seismann, A.; McIntyre, M.; Ollert, M.; Wolf, S.; Bantleon, F.I.; Spillner, E.; „Vitellogenins are new high molecular weight components and allergens (Api m 12 and Ves v 6) of *Apis mellifera* and *Vespa vulgaris* venom.“ (PLoS One), Nr. 8(4) (2013): e62009.

- Blum, S.;** Gunziger, A.; Müller, U.R.; Helbling, A.; „Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings.“ *Allergy*, Nr. 66(2) (2011): 222-228.
- Bokanovic, D.;** Schwarz, I.; Wutte, N.; Komericki, P.; Aberer, W.; Sturm, G.J.; „Specificity of conventional and Ves v 5-spiked venom decreases with increasing total IgE.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 134(3) (2014): 739-741.
- Bokanovic, D.;** Aberer, W.; Griesbacher, A.; Sturm, G.J.; „Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria.“ *Allergy*, Nr. 10 (2011): 1395–1396.
- Bortz, J.** und Döring, N.; *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler*. 4. Berlin: Springer, (2006).
- Bousquet, J.;** Menardo, J.L; Aznar, R.; Robinet-Levy, M.; Michel, F.B.; „Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 73 (1984): 332-340.
- Charpin, D.;** Benzarti, M.; Hemon, Y.; Senft, M.; Alazia, M.; Arnaud, A.; Vervloet, D.; Charpin, J.; „Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 82 (1988): 356-360.
- Charpin, D.;** Birnbaum, J.; Lanteaume, A.; Vervloet, D.; „Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of general population.“ *J Allergy Clin Immunol.*, Nr. 90 (1992): 331-334.
- Chen, W.;** Mempel, M.; Schober, W.; Behrend, H.; Ring, J.; „Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions.“ *Allergy*, Nr. 63 (2008): 1418-1427.
- Clark, S.** und Camargo, C.A.Jr.; „Epidemiology of anaphylaxis.“ *Immunol Allergy Clin North Am*, Nr. 27 (2007): 145-163.
- Coombs, R.R.A.** und Gell, P.G.H.; „The classification of allergic reactions underlying disease.“ *Clinical aspects of immunology*, (1963): 317.
- Coors, E.;** Bayerl, C.; Weißbecher, R.; Voigtländer, V.; *Duale Reihe Dermatologie*. 7. Herausgeber: I. Moll. Stuttgart: Thieme, (2010).
- Dale, H.H.** und Barger, G.; „beta-Iminazolylethylamine a depressor constituent of intestinal mucosa.“ *Journal Physiology* 41, Nr. 6 (1911): 499-503.
- Dale, H.H.** und Laidlaw, P.P.; „Histamine shock.“ *The Journal of Physiology* 52, Nr. 5 (1919): 355–390.
- de Paula Couto, T.A.;** Falsarella, N.; Mattos, Cde C.; Mattos, L.C.; „Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis.“ *Clinics (Sao Paolo)* 69 (2014): 740-744.
- Dvorak, A. M.;** „A role for vesicles in human basophil secretion.“ *Cell Tissue Res*, Nr. 293 (1997): 1-22.

- Eberlein, B.;** Krischan, L.; Darsow, U.; Ollert, M.; Ring, J.; „Double positivity to bee and wasp venom: Improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants.“ *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012: 155-161.
- Ebo, D.;** Faber, M.; Sabato, V.; Leysen, J.; Bridts, C.; De Clerck, L.; „Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jack- et) venom allergy.“ *Clin Exp Allergy*, Nr. 43 (2013): 255-261.
- Egner, W.;** Ward, C.; Brown, D.L.; Ewan, P.W.; „The frequency and clinical significance of specific IgE to both wasp (*Vespula*) and honey-bee (*Apis*) venoms in the same patient.“ *Clin Exp Allergy*, Nr. 28 (1998): 26-34.
- Fernandez, J.;** Soriano, V.; Mayorga, L.; Mayor, M.; „Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain.“ *Clin Exp Allergy*, Nr. 35 (2005): 179–185.
- Fritsch, P.;** *Dermatologie & Venerologie für das Studium*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, (2009).
- Fritsch, P.;** *Dermatologie Venerologie*. 2. Springer Verlag, (2004).
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes.;** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Spezialbericht Allergien, Teil 4 Epidemiologie (5) [Spezialbericht Allergien, 2000]*. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=4403&suchstring=insekten&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=3&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=70435381&hlp_nr=3&p_janein=J (Zugriff am 22. 08 2012).
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes.;** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Spezialbericht Allergien, Teil 4 Epidemiologie (6)*. 2000. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=35496620&p_uid=gast&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=4404#fid4379 (Zugriff am 14. 11 2015).
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes.;** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Spezialbericht Allergien, Teil 2 Immunologische Grundlagen [Spezialbericht Allergien, 2000]*. 2000. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=4325::Allergie (Zugriff am 05. 01 2014).
- Goldberg, A.** und Confino-Cohen, R.; „Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis.“ *J Allergy Clin Immunol* 100, Nr. 2 (1997): 182-184.
- Golden, D.B.;** „Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery.“ *J Allergy Clin Immunol* 48, Nr. 115 (2005): 439-447.
- Golden, D.B.;** „Insect sting anaphylaxis.“ *Immunol Allergy Clin North*, Nr. 27 (2007): 261-272.
- Golden, D.B.;** Marsh, D.G.; Kagey-Sobotka, A.; Freidhoff, L.; Szklo, M.; Valentine, M.D.; Lichtenstein, L.M.; „Epidemiology of insect venom sensitivity.“ *JAMA*, Nr. 262 (1989): 240-244.

- Grigoreas, C.;** Galatas, I.D.; Kiamouris, C.; Papaioannou, D.; „Insect-venom allergy in Greek adults.“ *Allergy*, (1997): 51-57.
- Grunwald, T.;** Bockisch, B.; Spillner, E.; Ring, J.; Bredehorst, R.; Ollert M.W.; „Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m 3).“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 117 (2006): 848-854.
- Güthling, O.;** *Langenscheidts Taschenwörterbuch der griechischen und der deutschen Sprache*. 2. Teil. Berlin, München, (1987).
- Gupta, R.;** Sheik, A.; Strachan, D.P.; Anderson, H.R.; „Time trends in allergic disorders in the UK.“ *Thorax*, Nr. 62 (2007): 91-96.
- Habermann, E.;** „Bee and wasp venoms.“ *Science* 177, Nr. 46 (1972): 314–322.
- Haftenberger, M.;** Laußmann, D.; Ellert, U.; Kalcklösch, M.; Langen, U.; Schlaud, M.; Schmitz, R.; Thamm, M.; „Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene, Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).“ *Bundesgesundheitsblatt*, Nr. 56 (2013): 687–697.
- Hailong, Y.;** Xueqing, X.; Dongying, M.; Keyun, Z.; Zhang, L.; „A phospholipase A1 platelet activator from the wasp venom of *Vespa magnifica* (Smith).“ *Toxicon*, Nr. 51 (2008): 289–296.
- Hamilton, R.G.;** „Accuracy of US Food and Drug Administration-cleared IgE antibody assays in the presence of anti-IgE (omalizumab).“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 117 (2006): 759-766.
- Hamilton, R.G.;** „Diagnosis of Hymenoptera venom sensitivity.“ *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, Nr. 2 (2002): 347-351.
- Hamilton, R.G.;** Marcotte, G.V.; Saini, S.S.; „Immunological methods quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy.“ *J Immunol Methods*, Nr. 303 (2005): 81-91.
- Harduar-Morano, L.;** Simon, M.R.; Watkins, S.; Blackmore, C.; „A population-based epidemiologic study of emergency department visits for anaphylaxis in Florida.“ *J Allergy Clin Immunol.*, (2011): 594-600.
- Hassel, J.;** Danner, D.; Hassel, A.J.; „Psychosomatic or allergic symptoms? High levels for somatization in patients with drug intolerance.“ *Journal of Dermatology*, Nr. 38 (2011): 1-7.
- Hausmann, O.;** Jandus, P.; Haeberli, G.; Müller, U.R.; Helbing, A.; „Insektengiftallergie – wichtigste Auslöser sind Wespen- und Bienenstiche Übersicht der Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose.“ *Schweiz Med Forum* 10, Nr. 41 (2010): 698-704.
- Hemmer, W.;** „Fliegen und Mücken als Auslöser kutaner, systemischer und inhalativer Allergien.“ *Allergo J*, Nr. 12 (2003): 16–24.
- Hemmer, W.;** „Kreuzreaktivität auf Bienen- und Wespengift.“ *Hautarzt*, (2008): 194-199.

- Hermann-Kunz, E.;** „Allergische Krankheiten in Deutschland - Ergebnisse einer repräsentativen Studie.“ *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, (2000): 400-406.
- Hoffman, D.R.;** Miller, J.S. und Sutton, J.L.; „Hymenoptera venom allergy: a geographic study.“ *Ann Allergy*, Nr. 45 (1980): 276-279.
- Hofmann, S.C.;** Pfender, N.; Weckesser, S.; Huss-Marp, J.; Jakob, T.; „Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 127 (2011): 265–267.
- Incorvaia, C.;** Senna, G.; Mauro, M.; Bonadonna, P.; Marconi, I.; Asero, R.; Nitti, F.; „Prevalence of allergic reactions to hymenoptera stings in northern Italy.“ *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 12 (2004): 372–374.
- Irin, K.;** „Shutterstock.“ *Shutterstock*. (2013). <http://www.shutterstock.com/pic.mhtml?id=132243263> (Zugriff am 19. 12 2013).
- Ishizaka, K.;** Ishizaka, T. und Hornbrook, M.M.; „Allergen-binding activity of gamma-E, gamma-G and gamma-A antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody.“ *J Immunology*, Nr. 98 (1967): 490-501.
- Jakob, T.;** Blank, S. und Spillner, E.; „Optimierte Diagnostik der Insektengiftallergie durch rekombinante Allergene.“ In *Molekulare Allergiediagnostik*, von Klein-Tebbe, J. und Jakob, T.; Berlin Heidelberg: Springer Verlag, (2015).
- Jappe, U.;** Raulf-Heimsoth, M.; Hoffmann, M.; Burow, G.; Hübsch-Müller, C.; Enk, A.; „In vitro Hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition.“ *Allergy*, Nr. 61 (2006): 1220–1229.
- Jentsch, J.;** „Bienengift - Zusammensetzung und Wirkung.“ *Biologie in unserer Zeit*, Nr. 8 (1978): 75-81.
- Kettner, A.;** Hughes, G. J.; Frutiger, S.; Astori, M.; Roggero, M.; Spertini, F.; Corradin, G.; „Api m 6: A new bee venom allergen.“ *J Allergy and Clin Immunol* 5, Nr. 107 (2001): 914-920.
- King, T.P.;** Sobotka, A.K.; Alagon, A.; Kochoumian, L.; Lichtenstein, L.M.; „Allergens of honey bee venom.“ *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Nr. 172 (1976): 661-671.
- King, T.P.;** Lu, G.; Gonzalez, M.; Qian, N.F.; Soldatova, L.; „Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 98 (1996): 588-600.
- King, T.P.** und Spangfort, M.D.; „Structure and biology of stinging insect venom allergens.“ *Int Arch Allergy Immunol*, Nr. 123 (2000): 99-106.

- Kochuyt, A.M.;** Van Hoeyveld, E.M.; Stevens, E.A.M.; „Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced specific immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms.“ *Clin Exp Allergy*, Nr. 35(4) (2005): 441-447.
- Köhler, J.;** Blank, S.; Müller, S.; Bantleon, F.; Frick, M.; Huss-Marp, J.; Lidholm, J.; Spillner, E.; Jakob, T.; „Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy.“ *The Journal of allergy and clinical immunology*, Nr. 133(5) (2014): 1383-1389.
- Korosec, P.;** Valenta, R.; Mittermann, I.; Celesnik, N.; Silar, M.; Zidam, M.; Kosnik, M.; „High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of *Vespula* venom allergy.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 129 (2012): 1406-1408.
- Kroegel, C.** und Costabel, U.; *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, (2014).
- Kühn, B.;** *Demographischer Wandel und Städtentwicklung - Neue Herausforderungen für die Planung sozialer Infrastruktur*. München: Grin Verlag, (2008).
- Langen, U.;** Schmitz, R.; Steppuhn, H.; „Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).“ *Bundesgesundheitsbl*, (2013): 698–706.
- Larsen, F.S.;** Holm, N.V.; Henningsen, K.; „Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample.“ *J Am Acad Dermatol*, (1986): 487–494.
- Lee, J.K.** und Vadas, P.; „Anaphylaxis: mechanisms and management.“ *Clinical and Experimental Allergy*, Nr. 41 (2011): 923-938.
- Li, T.;** Chuang, T.; Tse, S.; Hovanec-Burns, D.; Said El Shami, A.; „Development and validation of a third generation allergen-specific IgE assay on the continuous random access Immulite 2000 Analyzer.“ *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1, Nr. 34 (2004): 67-74.
- Liew, W.K.;** Williamson, E.; Tang, M.L.; „Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 123 (2009): 434-442.
- Lin, R.Y.;** Anderson, A.S.; Shah, S.N.; Nurruzzaman, F.; „Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006.“ *Ann Allergy Asthma Immunol*, Nr. 101 (2008): 387-93.
- Malandain, H.;** „IgE-reactive carbohydrate epitopes-classification, cross-reactivity, and clinical impact.“ *Eur Ann Allergy Clin Immunol.*, Nr. 37(4) (2005): 122-128.
- Marqués, L.,** Vega, A.; Muñoz, E.; Moreno-Ancillo, A.; „Epidemiologic observations on Hymenoptera allergy in Spain: the Alergológica-2005 study.“ *J Investig Allergol Clin Immunol.*, Nr. 19 Suppl 2 (2009): 51-55.

Maziak, W.; Behrens, T.; Brasky, TM.; Duhme, H.; Rzehak, P.; Weiland, SK.; Keil, U.; „Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany.“ *Allergy*, (2003): 572– 579.

Mittermann, I.; Zidarn, M.; Silar, M.; Markovic-Housley, Z.; Aberer, W.; Korosec, P.; Kosnik, M.; Valenta, R.; „Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 125 (2010): 1300-1307.

Moffitt, J.E.; Golden, D.B.; Reisman, R.E.; Lee, R.; Nicklas, R.; „Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 114 (2004): 869-886.

Mosbech, H. und Muller, U.; „Side-effect of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study.European Academy of Allergology and Clinical Immunology.“ *Allergy*, Nr. 55 (2000): 1005-1010.

Mothes, N.; Valenta, R.; Spitzauer, S.; „Allergy testing: the role of recombinant allergens.“ *Clin Chem Lab Med*, Nr. 44 (2006): 125-132.

Müller, A.; Krebs, A.; Amiet, F.; *Bienen: Mitteleuropäische Gattungen, Lebensweise, Beobachtung.* München: Naturbuch-Verlag, (1997).

Mueller, H.L.; „Diagnosis and Treatment of Insect Sensitivity.“ *J Asthma Res*, (1966): 331-334.

Mueller, U.; „New developments in diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy.“ *Int Arch Allergy Immunol*, Nr. 124 (2001): 447-453.

Müller, U.; Schmid-Grendelmeier, P.; Hausmann, O.; Helbling, A.; „IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy.“ *Allergy*, Nr. 67(8) (2012): 1069-1073.

Muller, U.R.; Johansen, N.; Petersen, A.B.; Fromberg-Nielsen, J.; Haeberli, G.; „Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5.“ *Allergy*, Nr. 64 (2009): 543-548.

Müller, S.; Rafei-Shamsabadi, D.; Jakob, T.; „Problemfälle der In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengiftallergie.“ *Hausarzt*, Nr. 65 (2014): 780-790.

Nakajima, T.; *Biochemistry of Vespid Venoms. In: Handbook of Natural Tox.* 2. New York: Marcel Dekker Inc., (1984).

Neis, M.M. und Merk, H.F.; „Value of component based diagnostics in IgE-mediated hymenoptera sting reactions.“ *Cutan Ocul Toxicol.*, Nr. 31(2) (2012): 117-123.

Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie. *Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie.* 2013.

<http://www.oegai.org/html/index.php?module=ContentExpress&func=display&btittle=CE&mid=&ceid=48> (Zugriff am 05. 01 2013).

- Ollert, M.** und Blank, S.; „Anaphylaxis to Insect Venom Allergens: Role of Molecular Diagnostics.“ *Curr Allergy Asthma Rep*, Nr. 15 (2015): 26.
- Ollert, M.;** Weissenbacher, S.; Rakoski, J.; Ring, J.; „Allergen-Specific IgE Measured by a Continuous Random-Access Immunoanalyzer: Interassay Comparison and Agreement with Skin Testing.“ *Clinical Chemistry*, Nr. 51 (2005): 1241-1249.
- Omenaas, E.;** Bakke, P.; Elsayed, S.; Hanao, R.; Gulsvik, A.; „Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors.“ *Clinical and experimental allergy: journal for the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, (1994): 530-539.
- Ozdemir, C.;** Kucuksezer, U.C.; Akdis, M.; Akdis, C.A.; „Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom.“ *Clinical and Experimental Allergy*, Nr. 9 (2011): 1226-1234.
- Pfaar, O.;** Bachert, C.; Bufe, A.; Buhl, R.; Ebner, C.; Eng, P.; Friedrichs, F.; Fuchs, T.; Hamelmann, E.; Hartwig-Bade, D.; Hering, T.; Huttegger, I.; Jung, K.; Klimek, L.; Kopp, M.V.; Merk, H.; Rabe, U.; Saloga, J.; Schmid-Grendelmeier, P.; Schuster, A.; Schwerk, N.; Sitter, H.; Umpfenbach, U.; Wedi, B.; Wöhrli, S.; Worm, M.; Klein-Tebbe, J.; „Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen.“ *Allergo J Int*, Nr. 23 (2014): 282-319.
- Pirker, C.;** Koller, D.; Rosenkranz, A.R.; Jarisch, R.; Götz, M.; „Mückenstichallergie.“ *Hausarzt*, Nr. 43 (1992): 1-3.
- Porst, R.** *gesis Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften*. 2000.
http://www.gesis.org/fileadmin/upload/forschung/publikationen/gesis_reihen/howto/How-To_2_rp_frz.pdf (Zugriff am 30. 12 2012).
- Przybilla, B.** und Rueff, F.; „Hymenoptera venom allergy.“ *J Dtsch Dermatol Ges* 8(2) (2010): 114-129.
- Przybilla, B.;** Rueff, F.; Walker, A.; Räwer, H.-C.; Aberer, W.; Bauer, C.P.; Berdel, D.; Biedermann, T.; Brockow, K.; Forster, J.; Fuchs, T.; Hamelmann, E.; Jakob, T.; Jarisch, R.; Merk, H.F.; Müller, U.; Ott, H.; Sitter, W.; Urbanek, R.; Wedi, B.; „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI).“ *Allergo J*, Nr. 20 (2011): 318-339.
- Pucci, S.;** Antonicelli, L.; Bilo, M.B.; Garritani, M.S.; Bonifazi, F.; „Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy.“ *Allergy*, Nr. 49 (1994): 894-896.

- Reimers, A.** und Müller, U.; „Labordiagnostik bei der Insektengift-Allergie - Laboratory Examinations in Hymenoptera Venom Allergy.“ *J Lab Med*, Nr. 26 (3/4) (2002): 115-119.
- Renz, H.;** Biedermann, T.; Bufe, A.; Eberlein, B.; Jappe, M.; Ollert, M.; Petersen, A.; Kleine-Tebbe, J.; Raulf-Heimsoth, M.; Saloga, J.; Werfel, T.; Worm, M.; „In-vitro-Allergiediagnostik Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) unter Beteiligung des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG).“ *Allergo J*, Nr. 19 (2010): 110-128.
- Richet, C.;** „De l' anaphylaxie ou sensibilité coissante des organismes a des doses successives de poison.“ *Arch Fisiol* 1, Nr. 129 (1904).
- Ring, J.;** *Angewandte Allergologie*. 3. München: Urban und Vogel Verlag, (2004). (1)
- Ring, J.;** Bachert, C.; Bauer, C.-P.; Czech, W.; *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 3. (überarbeitet und erweitert). München: Springer Medizin, Urban & Vogel GmbH, (2010).
- Ring, J.;** Brockow, K.; Behrendt, H.; „History and classification of anaphylaxis.“ *Novartis Found Symp.* , (2004): 6-16. (2)
- Ring, J.** und Messmer, K.; „Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes.“ *Lancet*, Nr. 1 (1977): 466-469.
- Rueff, F.;** Przybilla, B.; Fuchs, T.; Gall, H.; Rakoski, J.; Stolz, W.; Vieluf, D.; „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI).“ *Allergo J*, Nr. 9 (2000): 458-472.
- Scherer, K.; Weber, J. M.; Jermann, T. M.; Krautheim, A.; Tas, E.; Ueberschlag, E. V.; Cammarata, M.; Bircher, A. J. „Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy.“ *Int Arch Allergy Immunol.* 2, Nr. 146 (2008): 122-132.
- Schiebler, T.** und Korf, H.; *Anatomie*. 10. Auflage. Dresden: Steinkopff Verlag, (2007).
- Schira, J.;** *Statistische Methoden der VWL und BWL*. 3. München: Pearson Verlag, (2009).
- Schmetzer, O.;** *Immunologie Basics*. 1. München: Urban und Fischer Verlag, (2009).
- Schultz-Larsen, F.** und Hanifin, J.; „Epidemiology of atopic dermatitis.“ *Immunol Allergy Clin North Am*, (2002): 1-24.
- Schäfer, T.;** „Epidemiologie der Insektengiftallergie.“ *Allergo J*, Nr. 18 (2009): 353-358.
- Schäfer, T.** und Przybilla, B.; „IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy.“ *Allergy*, Nr. 51 (1996): 372-377.
- Seismann, H.;** Blank, S.; Braren, I.; Greunke, K.; Cifuentes, L.; Grunwald, T.; Bredehorst, R.; Ollert, M.; Spillner, E.; „Dissecting cross-reactivity in hymenoptera ven- om allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation.“ *Mol Immunol*, Nr. 47(4) (2010): 799-808.

Seismann, H.; Blank, S.; Cifuentes, L.; Braren, I.; Bredehorst, R.; Grunwald, T.; Ollert, M.; Spillner, E.; „Recombinant phospholipase A1 (Ves v. 1) from yellow jacket venom for improved diagnosis of hymenoptera venom hypersensitivity.“ *Clin Mol Allergy*, (2010): 1-8.

Serafin, W.E. und Austen, K.F.; „Mediators of immediate hypersensitivity reactions.“ *N Engl J Med* , (1987): 30-34.

Siemens Healthcare Diagnostics. *Healthcare.Siemens.* 01. 12 2012.
http://www.healthcare.siemens.de/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@de/@lab/documents/download/mdax/ndez/~edisp/dx-de-referenzwerte-allergie-impl-sammlung-ver2-0-stand-2012-12-00685566.pdf (Zugriff am 18. 12 2015).

Spillner, E.; Blank, S.; Jakob, T.; „Potenzial, Fallstricke und aktueller Status der molekularen Diagnostik am Beispiel der Insektengiftallergie.“ *Allergo J*, Nr. 21(4) (2012): 249-256.

Stadt Augsburg, Amt für Statistik und Stadtforschung. *Statistisches Jahrbuch der Stadt Augsburg 2014.* Stadt Augsburg, 2014.

Statistisches Bundesamt. *Destatis.* 18. 01 2010.

https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2010/01/PD10_022_13321.html (Zugriff am 02. 01 2014).

Sterry, W. und Paus, R.; *Dermatologie.* 3. Thieme, (1999).

Stolkind , E.; „The History of Bronchial Asthma and Allergy.“ *Proc R Soc Med*, Nr. 26 (9) (1933): 1120-1126.

Straumann, F.; Bucher, C.; Wüthrich, B.; „Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting ige antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Nov;123(3):268-74.“ *Int Arch Allergy Immunol.* 3, Nr. 123 (2000): 268-274.

Strupler, W.; Wüthrich, B.; Schindler, C.; „Prävalenz der Hymenopterengiftallergien in der Schweiz: eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA -Stichprobe.“ *Allergo J*, (1997): 7-11.

Sturm, G.J.; Heinemann, A.; Schuster, C.; Wiednig, M.; Groselj-Strele, A.; Sturm, E.M.; Aberer, W.; „Influence of total IgE levels on severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy.“ *Allergy*, Nr. 62(8) (2007): 884-889.

Sturm, G.J.; Hemmer, W.; Hawranek, T.; Lang, R.; Ollert, M.; Spillner, E.; Blank, S.; Bokanovic, D.; Aberer, W.; „Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy.“ *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, (2011): 247-248. (1)

Sturm, G.J.; Jin, C.; Kranzelbinder, B.; Hemmer, W.; Sturm, E.M.; Griesbacher, A.; Heinemann, A.; Vollmann, J.; Altmann, F.; Crailsheim, K.; Focke, M.; Aberer, W.; „Inconsistent results of diagnostic

- tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy.“ *PLoS ONE* e20842 6, Nr. 6 (2011): 1-8. (2)
- Sturm, G.J.;** Schuster, C.; Kranzelbinder, B.; Wiednig, M.; Groselj-Strele, A.; Aberer, W.; „Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels.“ *Int Arch Allergy Immunol*, Nr. 148 (2009): 261-264.
- Taylor, B.;** Wadsworth, J.; Wadsworth, M.; Peckham, C.; „Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war.“ *Lancet*, (1984): 1255–1257.
- Trautmann, A.;** *Allergiediagnose Allergitherapie*. Stuttgart: Thieme, (2006).
- Trautmann, A.** und J. Klein-Tebbe.; *Allergologie in Klinik und Praxis; Allergene - Diagnostik - Therapie*. 2. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, (2013).
- Trzcinska, H.;** Derdowski, S.; Kozłowski, B.; Sielski, L.; Przybylski, G.; „Allergy to Hymenoptera venoms.“ *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, Nr. 7(1) (2013): 13-18.
- Tung, J.;** Barreiro, L.B.; Zachary, P.J.; Hansen, K.D.; Michopoulos, V.; Toufexis, D.; Michelini, K.; Wilson, M.E.; Gilad, Y.; „Social environment is associated with gene regulatory variation in the rhesus macaque immune system.“ *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Nr. 109(17) (2012): 6490–6495.
- Valenta, R.;** Twaroch, T.; Swoboda, I.; „Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area.“ *L Investig Allergol Clin Immunol*, Nr. 17 (Suppl 1) (2007): 36-40.
- van der Linden, P.W.;** Hack, C.E.; Struyvenberg, A.; van der Zwan, J.K.; „Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 94 (1994): 151-159.
- Van Vaerenbergh, M.;** Cardoen, D.; Formesyn, E.; Brunain, M.; Van Driessche, G.; Blank, S.; „Extending the honey bee venom with the antimicrobial peptide apidaecin and a protein resembling wasp antigen 5.“ *Insect Mol Biol*, Nr. 22 (2013): 199-210.
- Van Vaerenbergh, M.;** Debyser, G.; Devreese, B.; de Graaf, D.C.; „Exploring the hidden honeybee (*Apis mellifera*) venom proteome by integrating a combinatorial peptide ligand library approach with FTMS.“ *J Proteomics*, Nr. 99 (2014): 169-178.
- Van Vaernbergh, M.;** de Smet, L.; Rafei-Shamsabadi, D.; Blank, S.; Spillner, E.; Ebo, D.G.; Devreese, B.; Jakob, T.; de Graaf, D.C.; „IgE recognition of chimeric isoforms of the honeybee (*Apis mellifera*) venom allergen Api m 10 evaluated by protein array technology.“ *Mol Immunol*, Nr. 63 (2015): 449–455.
- Virchow, J.C.;** „Asthma Bronchiale.“ In *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis*, von J. Schölmerich, 1047. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, (2003).
- von Pirquet, C.;** „Allergie.“ (1906): 1457-1458.

von Pirquet, C.; „Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe.“ (1908): 915-916.

Vos, B.; Köhler, J.; Müller, S.; Stretz, E., Rueff, F.; Jakob, T.; „Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom.“ *J Allergy Clin Immunol*, Nr. 131(4) (2013): 1225-1227.

Wide, L.; Bennich, H.; Johansson, S.G.O.; „Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies.“ *Lancet*, Nr. 2 (1967): 1105-1107.

Worm, E.; Eckermann, O.; Dölle, S.; Aberer, W.; Beyer, K.; Hawranek, T.; Hompes, S.; Koehli, A.; Mahler, V.; Nemat, K.; Niggemann, B.; Pföhler, C.; Rabe, U.; Reissig, A.; Rietschel, E.; Scherer, K.; Treudler, R.; Rueff, F.; „Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland.“ *Dtsch Arztebl Int*, Nr. 111(21) (2014): 367-375.

Worm, M. und S. Hompes.; „Anaphylaxie-Register: Erfahrungen nach 2 Jahren.“ *Allergologie*, Nr. 32 (2009): 298-302.

Zöllner, I.; Weiland, S.; Piechotowski, I.; Gabrio, T.; von Mutius, E.; Link, B.; Pfaff, G.; Kouros, B.; Wuthe, J.; „No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001.“ *Thorax*, (2005): 545-548.

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 <i>Apis mellifera</i> – Honigbiene (Hausmann, et al. 2010)	7
Abbildung 2 <i>Vespula vulgaris</i> – Wespe (Irin 2013)	7
Abbildung 3 Geschlechtsspezifische Verteilung der Studienprobanden aus der Allgemeinbevölkerung.....	27
Abbildung 4 Bestimmung der Altersstruktur der Studienprobanden, untergliedert in 5-Jahresaltersgruppen.....	28
Abbildung 5 Verteilung der Studienprobanden nach 5-Jahresaltersgruppen.	29
Abbildung 6 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Bienenvenom.....	30
Abbildung 7 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Bienenvenom – additional geschlechtsspezifische Differenzierung.	31
Abbildung 8 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Wespenvenom.	32
Abbildung 9 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Wespenvenom – additional geschlechtsspezifische Differenzierung.....	33
Abbildung 10 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Inhalationsscreen.	34
Abbildung 11 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung in Bezug auf Inhalationsscreen – additional geschlechtsspezifische Differenzierung.	35
Abbildung 12 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung – Auswertungsfokus auf jeweiligem Insekt beziehungsweise dem Inhalationsscreen.....	36
Abbildung 13 Darstellung der prozentualen Verteilung der spezifischen IgE-Klassenverteilung – Auswertungsfokus liegt in der Untersuchung der jeweiliger Subklasse.....	37
Abbildung 14 Übersicht über die prozentualen Sensibilisierungsraten für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,1 kU/l.....	38
Abbildung 15 Überblick über die prozentualen Sensibilisierungsraten für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,1 kU/l – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	39
Abbildung 16 Überblick über die prozentualen Sensibilisierungsraten für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,35 kU/l.....	40

Abbildung 17 Überblick über die prozentualen Sensibilisierungsraten mit geschlechtsspezifischer Differenzierung für Biene, Wespe und Inhalationsscreen bezogen auf die Grundgesamtheit bei einem cut-off von 0,35 kU/l.....	41
Abbildung 18 Analyse der Gesamt-IgE Verteilung in kU/l.....	42
Abbildung 19 Analyse der Gesamt-IgE Verteilung in kU/l – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	43
Abbildung 20 Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen Gesamt-IgE in kU/l und spezifischen IgE Biene in kU/l.....	44
Abbildung 21 Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen Gesamt-IgE in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l.....	45
Abbildung 22 Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen Gesamt-IgE in kU/l und spezifischen IgE-Messungen auf Inhalationsscreen in kU/l.....	46
Abbildung 23 Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE-Messungen auf Inhalationsscreen in kU/l und spezifischen IgE Biene in kU/l.....	47
Abbildung 24 Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE-Messungen auf Inhalationsscreen IgE in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l.....	48
Abbildung 25 Darstellung der bivariaten Korrelation zwischen spezifischen IgE Biene in kU/l und spezifischen IgE Wespe in kU/l.....	49
Abbildung 26 Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,1 kU/l.....	50
Abbildung 27 Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,1 kU/l - geschlechtsspezifische Differenzierung.....	51
Abbildung 28 Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,35 kU/l.....	52
Abbildung 29 Übersicht über die prozentualen Doppelsensibilisierungen von Bienengift und Inhalationsscreen, Wespengift und Inhalationsscreen sowie Bienengift und Wespengift jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit unter Verwendung des cut-offs bei 0,35 kU/l - geschlechtsspezifische Differenzierung.....	53

Abbildung 30 Überblick über die anamnestische Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie).....	54
Abbildung 31 Überblick über die anamnestische Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie) – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	55
Abbildung 32 Überblick über die diagnostizierte Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie).....	55
Abbildung 33 Überblick über die diagnostizierte Prävalenz des atopischen Ekzems im Studienvergleich (S4 und F4-Studie) – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	56
Abbildung 34 Überblick über die anamnestische Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica im Studienvergleich (S4 und F4).	57
Abbildung 35 Überblick über die anamnestische Prävalenz der Rhinoconjunctivitis allergica im Studienvergleich (S4 und F4) – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	58
Abbildung 36 Überblick über die anamnestische Prävalenz von Asthma bronchiale im Studienvergleich (S4 und F4-Studie).....	59
Abbildung 37 Überblick über die anamnestische Prävalenz von Asthma bronchiale im Studienvergleich (S4 und F4) – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	60
Abbildung 38 Darstellung der prozentualen Sensibilisierungsraten von Atopikern jeweils unter Bezug auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen.....	61
Abbildung 39 Darstellung der prozentualen Sensibilisierungsraten von Atopikern jeweils unter Bezug auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen.....	62
Abbildung 40 Darstellung der anamnestischen prozentualen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie.....	62
Abbildung 41 Darstellung der anamnestischen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie- geschlechtsspezifische Untergliederung.....	63
Abbildung 42 Darstellung der anamnestischen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie- Bezugspunkt ist Personengruppe mit Überempfindlichkeit - geschlechtsspezifische Differenzierung.....	64
Abbildung 43 Darstellung der anamnestischen prozentualen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie sowie in der F4-Studie	65
Abbildung 44 Darstellung der anamnestischen prozentualen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Insektenstichen in der S4-Studie sowie in der F4-Studie – geschlechtsspezifische Differenzierung.....	65

Abbildung 45 Differenzierung der Reaktionen auf die verschiedenen Insektengruppen in Bezug auf die Probandengruppe mit anamnestischer Überempfindlichekeitsreaktion – Studie S4.	66
Abbildung 46 Differenzierung der Reaktionen auf die verschiedenen Insektengruppen in Bezug auf die Probandengruppen mit anamnestischer Überempfindlichekeitsreaktion – Studienvergleich S4 und F4.	67
Abbildung 47 Differenzierung der Reaktionen auf die verschiedenen Insektengruppen in Bezug auf die Probandengruppen mit anamnestischer Überempfindlichekeitsreaktion – Studienvergleich S4 und F4 – geschlechtsspezifische Unterteilung.	68
Abbildung 48 Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade innerhalb der Bezugsgruppe mit Überempfindlichkeitsangabe.	69
Abbildung 49 Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade innerhalb der Bezugsgruppe mit Überempfindlichkeitsangabe – geschlechtsspezifische Differenzierung.	70
Abbildung 50 Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade des Probandenguts mit Überempfindlichkeitsangabe in jeweiligem Bezug auf Studie S4 und F4.	72
Abbildung 51 Prozentuale Übersicht der anamnestischen Reaktionsgrade des Probandenguts mit Überempfindlichkeitsangabe in jeweiligem Bezug auf Studie S4 und F4– geschlechtsspezifische Differenzierung.	73
Abbildung 52 Darstellung der klinischen Reaktionsausprägungsformen in der S4 Studie in Bezug auf die im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Biene) ermittelten Reaktionsklassen.	74
Abbildung 53 Darstellung der im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Biene) in der S4 Studie ermittelten Reaktionsklassen in Bezug auf die klinischen Reaktionsausprägungsformen.	75
Abbildung 54 Darstellung der klinischen Reaktionsausprägungsformen in der S4 Studie in Bezug auf die im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Wespe) ermittelten Reaktionsklassen.	76
Abbildung 55 Darstellung der im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Wespe) in der S4 Studie ermittelten Reaktionsklassen in Bezug auf die klinischen Reaktionsausprägungsformen. ...	77
Abbildung 56 Darstellung der klinischen Reaktionsausprägungsformen in der S4 Studie in Bezug auf die im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Inhalationsscreen) ermittelten Reaktionsklassen.	78
Abbildung 57 Darstellung der im Rahmen der spezifischen IgE-Messung (Inhalationsscreen) in der S4 Studie ermittelten Reaktionsklassen in Bezug auf die klinischen Reaktionsausprägungsformen.	79

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Pathogene Immunreaktionen – Haupttypeneinteilung nach Coombs and Gell [(Coombs und Gell 1963), (Coors, et al. 2010, S.139f.)]	5
Tabelle 2 Anaphylaxiegradeinteilung nach Ring und Messmer (Ring und Messmer 1977).....	13
Tabelle 3 Injektionsmengen zur Prick- und Intrakutantestung gegen Bienen- beziehungsweise Wespengift (Trautmann 2006, S.172).....	15
Tabelle 4 Dosierungsschema (μg) gebräuchlicher Therapien. Schema gültig für Patienten, bei welchen maximal gesteigert werden kann. (Ring 2004 (1), S.165).....	19
Tabelle 5 Zusammensetzung des verwendeten Inhalationsscreens	23
Tabelle 6 Spezifische IgE-Klasseneinteilung gemäß Immulite 2000 [®] -Allergie (Siemens Healthcare Diagnostics 2012)	24
Tabelle 7 Trennschärfekoeffizienzen (Bortz und Döring 2006, S.220).....	26
Tabelle 8 Gegenüberstellung der verschiedenen cut-off Werte in Bezug auf Bienengift, Wespengift und Inhalationsscreen bei geschlechtsspezifischer Differenzierung.....	41
Tabelle 9 Darstellung der Mehrfachsensibilisierungen von Inhalationsscreen und Biene in IgE-Klassen unter Miteinbeziehung der klinischen Reaktionsgrade	80
Tabelle 10 Darstellung der Mehrfachsensibilisierungen von Inhalationsscreen und Wespe in IgE-Klassen unter Miteinbeziehung der klinischen Reaktionsgrade	81
Tabelle 11 Darstellung der Mehrfachsensibilisierungen von Wespe und Biene in IgE-Klassen unter Miteinbeziehung der klinischen Reaktionsgrade.....	83

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, welche zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Markus Ollert, welcher als leitender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München tätig war, aktuell das Institut für Infektiologie und Immunologie (Luxembourg Institute of Health) leitet sowie als Professor an der University of Southern Denmark tätig ist. Ich danke ihm für die freundliche Überlassung des Themas, seine stete Förderung, wertvolle Unterstützung sowie die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, welche sehr zur Qualität der Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich besonders bei Frau Dr. med. Teresa Jaeger von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg bedanken, welche mich zu jeder Zeit in sachkundigen Diskussionen durch fachliche Anregungen förderte. In ihrer warmherzigen Art gab sie mir oft wertvolle Ratschläge und unterstützte mich mit großer Kompetenz und Engagement.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan Weidinger von der Universitäts-Hautklinik Kiel sowie Prof. Dr. med. Torsten Schäfer für deren fachliche Unterstützung bedanken.

Auch meinen Eltern danke ich herzlich für ihre ideelle, moralische und finanzielle Unterstützung, welche ich im Rahmen meiner gesamten Studienzeit erfahren durfte.