

In-vitro Bestimmung von Interleukin-5, Interferon- γ sowie IgG4 und IgG1 als Monitorparameter in Korrelation mit dem klinischen Verlauf während der ersten zwei Jahre einer präseasonalen Immuntherapie mit einem Gräser-Allergoid



Roggen



Gräser

Silke Kapfer

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Emmrich)

In-vitro Bestimmung von Interleukin-5, Interferon- γ sowie IgG4 und IgG1 als Monitorparameter in Korrelation mit dem klinischen Verlauf während der ersten zwei Jahre einer präseasonalen Immuntherapie mit einem Gräser-Allergoid

Silke Kapfer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender : Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. C.P. Bauer
2. Univ.-Prof. Dr. P. Emmrich, i.R.

Die Dissertation wurde am 10.04.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.11.2001 angenommen.

meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

<u>Gliederung</u>	Seite	
1	Einleitung und Ziel der Arbeit	1
2	Krankengut und Methode	3
2.1	Krankengut	3
2.1.1	Ein- und Ausschlußkriterien	3
2.1.2	Labor-Kontrollgruppe	4
2.1.3	RAST- Untersuchung	4
2.1.4	Einteilung der Patientengruppen und Beobachtungszeitraum	5
2.2	Methode	6
2.2.1	Hyposensibilisierung	6
2.2.1.1	Präparate, Dosierung, Anwendung	6
2.2.1.2	Nebenwirkungen lokal und systemisch	7
2.2.2	Intervallskala	7
2.2.3	Registrierung von Symptomen mittels Patientenkalender	7
2.2.4	Klinische Symptomatik	8
2.2.5	Ärztliche Beurteilung	9
2.2.6	Diagnostik allergischer Erkrankungen	9
2.2.6.1	Rhinomanometrie und nasaler Provokationstest	9
2.2.7	Spezifische IgE- Bestimmung	10
2.2.8	IgG- Subklassen- Bestimmung	10
2.2.9	Stimulation und Zellkultur	11
2.2.10	Zytokinbestimmung von	12
2.2.10.1	IL-5	12
2.2.10.2	IFN- γ	13
2.3	Einteilung in Therapie-Responder und Non-Responder	13
2.4	Material	14
2.4.1	Reagenzien der Zellkultur	14
2.4.2	Reagenzien zur Zytokinbestimmung	15
2.4.3	Reagenzien zur Antikörperbestimmung	15

2.4.4	Hyposensibilisierungs-Präparat	15
2.4.5	Präparate zur Rhinomanometrie	15
2.5	Statistische Methoden	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Hyposensibilisierung	16
3.1.1	Nebenwirkungen	16
3.1.1.1	Lokal	16
3.1.1.2	Systemisch	17
3.2	Klinische Wirksamkeit	18
3.2.1	Selbsteinschätzung	18
3.2.2	Beschwerdebogen	19
3.2.3	Ärztliche Beurteilung	22
3.2.3.1	Patientenbefinden	22
3.2.3.2	Medikamentenverbrauch	23
3.2.4	Beschwerden und Medikamentenverbrauch Vgl. mit Pollenflug	24
3.2.5	Rhinomanometrie und Provokationstest	26
3.2.6	Korrelationen	27
3.2.6.1	Ärztliche Beurteilung- Selbsteinschätzung	27
3.2.6.2	Provokationstest - Selbsteinschätzung	28
3.3	Immunologische Wirksamkeit	28
3.3.1	IL-5- Freisetzung	28
3.3.2	IFN- γ - Freisetzung	31
3.3.3	IFN / IL-5 Quotient	33
3.4	Spezifisches IgE	35
3.4.1	Korrelation IgE und Beschwerden	36
3.5	Spezifische IgG-Subklassen	36
3.5.1	IgG1- Antikörper	36
3.5.2	IgG4- Antikörper	37
3.5.3	IgG1 / IgG4 Quotient	38
3.5.4	Korrelation IgG4 und Anzahl der Injektionen bis Höchstdosis	39

3.6	Gesamtverlauf	40
3.6.1	Responder vs. Non-Responder mittels Selbsteinschätzung	40
3.6.2	Responder vs. Non-Responder mittels Beschwerdebogen	41
3.6.3	Responder vs. Non-Repsonder mittels QHT	42
3.6.4	Responder vs. Non-Responder anhand eines Gesamtscores	43
3.6.4.1	Gesamtkollektiv und IFN/IL-5 Quotienten- Verlauf	44
3.6.5	Responder vs. Non-Responder unter physiologischen Bedingungen	45
3.6.6	Responder vs. Non-Responder und Immunglobuline	46
3.6.7	Responder vs. Non-Responder und Labor-Kontrollgruppe	47
4	Diskussion	48
4.1	Hyposensibilisierung und Krankengut	48
4.1.1	Patientenauswahl und Ein-/Ausschlußkriterien	48
4.1.2	SIT mit Allergoidextrakt und deren Verträglichkeit	49
4.2	Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit der SIT	50
4.2.1	Subjektiv mittels Beschwerdebogen	50
4.2.2	Mittels Patientenkalender	50
4.2.3	Mittels Selbsteinschätzung	50
4.2.4	Objektiv aus ärztlicher Sicht	51
4.2.5	Mittels nasalem Provokationstest	51
4.2.6	Einfluß des Applikationsmodus und der Beobachtungsdauer	52
4.3	T-Zell- Funktion und Regulation der Zytokine	53
4.3.1	IgE und klinische Effektivität	53
4.3.2	IgG und klinische Effektivität	54
4.3.3	IL-5 und IFN- γ als Monitorparameter in Korrelation mit dem klinischen Verlauf	55
4.4	Anergie der Zellen und/oder Shift von Th2 zu Th1 als möglicher Hinweis auf eine erfolgreiche Hyposensibilisierungstherapie	58
4.5	Besonderheiten der Responder-Gruppe	59
4.6	Schwierigkeiten der Bewertung eines Therapieerfolges durch eine SIT mittels Zytokinmonitoring	59

5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
6.1	Autorenverzeichnis	63
6.2	Zitierte Textstellen	70
7	Anhang	71
7.1	Anamnesebogen	71
7.1.1	Patientendaten vor SIT	71
7.1.2	Patientendaten nach Pollensaison	73
7.1.3	Ärztliche Beurteilung von Befinden und Medikamentenverbrauch	74
7.2	Tabellen und Abbildungen im Anhang	75
7.3	Tabellen und Abbildungsverzeichnis	86
7.3.1	Tabellenverzeichnis	86
7.3.2	Abbildungsverzeichnis	86
7.4	Erläuterungen von Abkürzungen im Text	88
7.5	Danksagung	89

1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Allergische Erkrankungen scheinen in den letzten Jahren in ihrer Häufigkeit immer weiter zuzunehmen. Mit einer Prävalenz von 10-15% gehört die Pollinose zu den häufigsten allergischen Erkrankungen (18). Bei der Behandlung und Sekundärprävention von Patienten mit allergischer Rhinitis gewinnt die spezifische Immuntherapie (SIT) zunehmend an Bedeutung. Obwohl die Hyposensibilisierung seit über 80 Jahren praktiziert wird und ihre Wirksamkeit bei IgE-vermittelten Allergien eindeutig belegt ist (59,63), bestehen immer noch Unklarheiten über ihren Wirkmechanismus und ihren Effekt auf die Reaktivität der T-Helfer-Zellen. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, daß allergische Erkrankungen der oberen Luftwege wie die allergische Rhinitis oder das allergische Asthma eine spezielle Form einer zellvermittelten Immunität darstellen, in welcher T-Helferzellen (Th1 und Th2) und deren Zellprodukte- verschiedene Zytokine- eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung spielen. Diese Zytokine steuern das Wachstum, die Differenzierung und die Funktion der Zellen des Immunsystems und wirken über spezifische, hochaffine Rezeptoren. In ihren Zielzellen führen sie zur Veränderung der Gentranskription, der Proteinbiosynthese und des Zellwachstums (50).

Hinsichtlich ihrer Zytokinproduktion werden die T-Helferzellen in verschiedene Subklassen eingeteilt: Th2-Zellen produzieren Zytokine wie IL-4 und IL-5, welche für die positive Regulation der IgE- und IgG4-Synthese und die Aktivierung eosinophiler Granulozyten verantwortlich sind. Th1-Zellen hingegen produzieren IFN- γ und IL-2, welche den Einfluß von IL-4 und IL-5 begrenzen und die IgG1-Produktion hochregulieren sowie die IgE-Synthese hemmen. *In vivo* wie auch *in vitro* fördert IFN- γ die Entstehung von Th1-Zellen, während IL-4 zur Entstehung von Th2-Zellen beiträgt (50). Th0-Zellen, aus denen beide Zelltypen hervorgehen, sind zur Produktion aller Zytokine fähig. Bei Allergikern dominieren Th2- über Th1/Th0-Zellen, weshalb sie für die erhöhte IgE-Synthese sowie Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen verantwortlich gemacht werden (4). Deshalb wird die atopische Allergie auch als Th2-Zell-vermittelte Erkrankung bezeichnet.

Durch zunehmende Erkenntnisse hinsichtlich der Reaktionsweise der T- bzw. B- Lymphozyten mit den Allergenen, konnten in den letzten Jahren immer verträglichere Gräser- Konzentrate für die SIT hergestellt werden. Die Verabreichung der Gräser in Allergoid- Form stellte sich als geeigneter Weg der Reduktion der Allergenität bei Erhaltung der Immunogenität dar (20). Dabei werden Allergoide hergestellt, bei denen konformationsabhängige B-Zell-Epitope reduziert, sequenzabhängige T-Zell-Epitope aber erhalten bleiben, wodurch die IgE- vermittelten Nebenwirkungen drastisch reduziert werden und die Applikation in höheren Dosen ermöglicht wird (20).

Das Prinzip der SIT beruht auf der mehrfachen subkutanen Injektion von Allergenpräparaten in steigender Dosierung bis zum Erreichen einer Erhaltungsdosis. Die Allergendosen müssen einerseits eine stetige Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Allergen gewährleisten, andererseits aber lokale und systemische IgE- vermittelte Reaktionen vermeiden. Für die gewünschte Umorientierung des Immunsystems sind aber hohe Dosen entscheidend (20), welche mit der Applikation in Form von Allergoiden ermöglicht wird.

In der vorliegenden Studie soll nun an 20 Patienten untersucht werden, ob sich die in-vitro Bestimmung von Interleukin-5, Interferon- γ sowie IgG4 und IgG1 als Monitorparameter hinsichtlich des therapeutischen Erfolgs einer präseasonalen Immuntherapie mit einem Gräser-Allergoid eignet und ob eine Korrelation zum klinischen Verlauf (Therapie-Responder versus Non-Responder) während der ersten zwei Jahre der SIT zu finden ist. Eine Laborkontrollgruppe aus 7 Patienten wurde zum Vergleich in die Studie eingeschlossen.

2 Krankengut und Methode

2.1 Krankengut

2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien

In die Studie aufgenommen wurden 20 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 6-17 Jahre und eine Labor-Kontrollgruppe von 7 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 10 - 49 Jahre, bei denen eine mindestens 2-3 jährige Anamnese einer saisonalen, durch Gräserpollen ausgelösten Rhinitis oder beginnendes Asthma bronchiale vorlagen. Die Patienten durften sich keiner vorausgegangenen Hyposensibilisierung mit Gräserpollen unterzogen haben und mußten einen positiven Hauttest und eine positive Reaktion auf einen nasalen Provokationstest zeigen. Bei allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, war aufgrund der langjährig vorbestehenden Klinik eine Hyposensibilisierung indiziert.

Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit Beschwerden durch perenniale Allergene, schwerer asthmatischer Symptomatik, generalisiertem Ekzem, anderen Rhinitisformen, rezidivierenden Infekten des Respirationstraktes (RT), Nasenpolypen, irreversiblen Veränderungen des RT i.S. eines Emphysems und Bronchiektasen sowie Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Patienten mit aktiver Lungen- oder Augentuberkulose, schweren Herz-Kreislauf-, malignen oder anderen organischen Erkrankungen schieden ebenso aus wie Patienten, die unter Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika, Tranquilizern oder Psychopharmaka standen. Die Anwendung folgender Medikamente mußte zur "vor-Therapie- Untersuchung" zurückliegen (9,42):

- System. Kortikosteroide 7 Tage
- Topische Kortikosteroide 2 Wochen
- Cromoglycat 3 Tage
- Nasentropfen 1 Tag
- Antihistaminika 2-5 Tage
- Ausnahme : Astemizol 6 Wochen
- Antidepressiva und andere
 antiallergische Medikamente 3 Wochen

2.1.2 Labor-Kontrollgruppe

Aus ethischen Gründen haben wir in unserer Studie mit Kindern, bei denen allen bereits vor Studieneintritt die Indikation zur Hyposensibilisierung gestellt worden ist, von einer Placebo-Kontrollgruppe abgesehen, da die Patienten ansonsten auf eine effektive Therapie ihrer allergischen Erkrankung hätten verzichten müssen. Es wurde eine Labor-Kontrollgruppe aus Kinder- und Erwachsenen-Pollinotikern mit zwei Blutabnahmen jeweils im Winter (vor und nach der Pollensaison) den Patientengruppen gegenübergestellt, die eine präseasonale SIT bekamen und bei denen Blutentnahmen vor, unmittelbar nach der SIT und nach der Pollensaison im Winter durchgeführt wurden. Die beiden Kinder wollten trotz Indikationsstellung auf eigenen bzw. Wunsch ihrer Eltern ebenso wie das Erwachsenenkollektiv keine Hyposensibilisierungstherapie, sie waren aber – bei den Kindern mit Einverständnis der Eltern - bereit in der Beobachtungs- und Labor-Kontrollgruppe ohne SIT teilzunehmen.

2.1.3 RAST - Untersuchung

Jedem Probanden wurde vor Beginn der Therapie 5ml Blut abgenommen und ein RAST zur Quantifizierung der allergischen Reaktion auf Gräser/ Frühblüher durchgeführt. Dabei wurden Reaktionen in die Rastklassen 0-6 eingeteilt, wobei Patienten mit positiver Reaktion (Klasse 1: 0,35-0,7 kU/l bis Klasse 6: >100 kU/l) ab Klasse 3 in die Studie aufgenommen wurden.

RAST und IgE

Patientengruppe 1			Patientengruppe 2			Laborkontrollgruppe		
Proband	Klasse	ges. IgE kU/l	Proband	Klasse	ges. IgE kU/l	Proband	Klasse	ges. IgE kU/l
1	5	479,5	9	3	223,5	15	6	903
2	6	725,5	10	6	168	17	5	
3	6	320,5	12	6	363	24	4	
4	5	187	13	4		25	3	
5	6	439	14	6		26	4	
6	6	311,5	16	5	207	27	3	
7	4	118	18	5		28	3	
8	6	835	19	6	886			
			20	5	843			
			21	6	683			
			22	4				
			23	6	363			

Klasse 1: 0,35- 0,7 kU/l	Klasse 4 : 17,5 - 50 kU/l
Klasse 2: 0,7- 3,5 kU/l	Klasse 5 : 50 - 100 kU/l
Klasse 3: 3,5 - 17,5 kU/l	Klasse 6 : > 100 kU/l

Tabelle 1 : RAST und gesamt IgE: Patientengruppe 1 + 2 und Labor-Kontrollgruppe

2.1.4 Einteilung der Patientengruppen und Beobachtungszeitraum

Zur Evaluation der Methode zur in-vitro Bestimmung von Interleukin-5 und Interferon- γ als Monitorparameter des Therapieverlaufs wurden die Patienten ohne Kenntnis der Person und Symptomatik in zwei Gruppen aufgeteilt.

Mit einer Gruppe von 8 Patienten wurde in einer sog. „Pilotphase“ begonnen, wobei diese über 2 Jahre hyposensibilisiert und beobachtet wurden (= Patientengruppe 1).

Mit den anderen 12 Patienten wurde ein Jahr später begonnen, wobei diese ebenfalls hyposensibilisiert und anschließend über 1 Jahr beobachtet wurden (= Patientengruppe 2).

Beide Gruppen unterscheiden sich nur hinsichtlich der Bestimmungsmethode von Interleukin-5 und Interferon- γ . Einzelheiten zur Bestimmungsmethode werden unter dem nachfolgendem Kapitel 2.2.9 „Stimulation und Zellkultur“ beschrieben.

Die Patientengruppe 2 wurde einer Labor-Kontrollgruppe bestehend aus 7 Patienten (2 Kinder und 5 Erwachsene) gegenübergestellt, die sich auf eigenen Wunsch keiner Hyposensibilisierung unterzogen, aber an der Verlaufsbeobachtung und den Monitoringuntersuchungen (2 Kinder) oder nur den Monitoringuntersuchungen (5 Erwachsene) teilnahmen (→2.1.2)

Beobachtungszeitraum war jeweils von Anfang März bis zum darauffolgenden Frühjahr. Dabei erfolgten Blutentnahmen 1.vor SIT (Januar/Februar), 2.unmittelbar nach SIT (April/Mai) und 3.12 Monate nach der 1.Entnahme. Der Pollenflug wurde von März bis Oktober aufgezeichnet, als Pollengruppe wurden Gramineae herangezogen.

Die beiden Patientengruppen zeigten vor Beginn der Hyposensibilisierung keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) hinsichtlich Alter (11 vs.11,5 Jahre) und Befinden (7 vs. 6 Punkte).

Patienten	Patientengruppe 1	Patientengruppe 2	Labor-Kontrollgr.
Zahl n :1. Jahr (2.)	8 (8)	12	7
Alter : Durchschnitt	11	11,5	28
Minimum/Maximum	8 / 14	7 / 16	10 / 48
Geschlecht : m /w	5 / 3	5 / 7	5 / 2
Prätherapeutische Daten			
Befinden : Median	7	6	
Minimum/ Maximum	6 / 9	4 / 9	
IgE:	54,3	62,3	21,5
IgG:	1049	1184	765
Daten nach Therapie (erste/ zweite)			
Befinden: Median	4,5 / 3	3	
Minimum/Maximum	2 / 7 // 1 / 4	2 / 5	
IgE :	36,5 / 46,6	97	60,3
t-Test: p	n.s./ n.s.	0.02	n.s
IgG:	3957/19381	5863	916
t-Test: p	<0.01/<0.01	<0.05	n.s.

Tab.2: Patientendaten

2.2 Methode

2.2.1 Hyposensibilisierung

2.2.1.1 Präparate, Dosierung und Anwendung

Zur Hyposensibilisierung wurde ein an Aluminiumhydroxid gebundenes Depotallergoid (Allergovit, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck) mit einem Volumenanteil an Gräser /Roggen von 80:20 verwendet. Die s.c.- Injektionen wurden gemäß einer empfohlenen Dosierungsrichtlinie präseasonal abwechselnd an der Außenseite der Oberarme in 1-2 wöchigen Abständen und steigender Dosierung verabreicht. Es waren mind. 7 Injektionen bis zu einer Maximaldosis von 6000 TE (therapeutischen Einheiten, (28)) vorgesehen, wobei das Dosierungsschema stets der individuellen Verträglichkeit angepaßt wurde. Die Maximaldosis von 6000 TE sollte immer erreicht werden, auch wenn dazu z.T. bis zu 10 s.c.- Injektionen notwendig waren. Beim Auftreten stärkerer Lokalreaktionen mit Schwellung von 5 -10 cm Durchmesser am Injektionsort war bei der nächsten Injektion mit derselben Dosis weiterzufahren, bei Schwellung über 10 cm die Dosis um eine Stufe zu verringern. Bei Allgemeinreaktionen mußte die Dosis um 1-2 Stufen bis zur zuletzt tolerierten Dosis reduziert werden. Jeder s.c.- Injektion folgte eine 30-minütige Überwachung des Patienten, während der lokale oder systemische Nebenwirkungen auf die Therapie unter Angabe von Zeit, Dosis, Symptomatik und evtl. benötigter Medikamente registriert wurden. Über zu Hause aufgetretene Spätreaktionen wurden die Patienten vor der folgenden Injektion befragt.

<u>Dosierungsrichtlinien</u>		
Injektionen/Pat.	7	
Maximaldosis	6000 TE	
Steigerungsfaktor	60 fach	
Dosierungsschema	TE	Menge
1. Injektion	100	0,1 ml F.I.A
2. Injektion	200	0,2 ml F.I.A
3. Injektion	400	0,4 ml F.I.A
4. Injektion	800	0,8 ml F.I.A
5. Injektion	1500	0,15 ml F.I.B
6. Injektion	3000	0,3 ml F.I.B
7. Injektion	6000	0,6 ml F.I.B
TE = Therapeutische Einheiten		

Tabelle 3. Dosierungsrichtlinien von Allergovit

2.2.1.2 Nebenwirkungen der SIT

Lokale Nebenwirkungen wurden je nach Ausprägung der Schwellung mit 1-3 Punkten bewertet: Stärke 1= Schwellung bis 5 cm, Stärke 2= Schwellung 5-10cm, Stärke 3= Schwellung >10cm.. Systemische Reaktionen wurden eingeteilt in milde Allgemeinreaktionen wie Augenjucken, Niesreiz, Schnupfen, Husten, Kopfschmerzen und Müdigkeit und mit je 1 Punkt bewertet. Mäßige Allgemeinreaktionen (= 2 Punkte) waren Lidödeme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Urticaria ohne Kreislaufbeteiligung, Giemen, Asthmanfall, Erythem generalisiert, Pruritus generalisiert und Ekzem. Als schwere Allgemeinreaktionen galten Nebenwirkungen, die eine Notfall-Therapie erforderten und mit 3 Punkten bewertet wurden.

2.2.2 Intervallskala

Zur Beurteilung des Therapieerfolges sollten die Patienten anhand einer Intervallskala ihr subjektives Befinden in der Pollensaison sowohl vor der Therapie als auch am Ende jeder Pollensaison (nach SIT) angeben (Anlage 7.1.1+7.1.2) Die Intervallskala enthielt Werte zwischen 1 (= sehr gut) und 10 (= sehr schlecht), auf der sich die Patienten ihrem Befinden nach einstufen mußten. Ein Vergleich zum Vorwert war möglich. Eine Verbesserung des Score nach der Pollensaison um ≥ 3 Punkte wurde als Therapieerfolg, um ≤ 2 Punkte als schlechtes Ansprechen auf die SIT gewertet.

2.2.3 Registrierung von Symptomen mittels Patientenkalender

Zur Quantifizierung der Symptome wie auch der benötigten Medikamente sollten die Patienten während der Pollenflugzeit einen standardisierten Kalender führen, in dem täglich Art und Stärke der Symptome sowie die eingenommenen Medikamente dokumentiert wurden.

Abgefragt wurden

- Augenbeschwerden (Juckreiz, Rötung, Tränenfluß)
- Nasensymptome (Niesreiz, Fließschnupfen, verstopfte Nase)
- Lungensymptome (Husten, Asthma)
- Hautsymptome (Juckreiz, Ekzem)

Die Angaben erfolgten entsprechend der empfundenen Intensität mit

- 0 = keine Beschwerden
- 1 = leichte Beschwerden

- 2 = mäßige Beschwerden
- 3 = starke Beschwerden

Die tägliche Medikamenteneinnahme wurde wie folgt bewertet:

- lokale $\alpha+\beta$ -Mimetika, Antihistaminika, DNCG 1 Punkt
- orale Antihistaminika 2 Punkte
- orale oder syst. Kortikosteroide 3 Punkte

Unabhängig von der täglichen Dosis wurden die oben genannten Punkte angerechnet, wenn ein oder mehrere Präparate einer Gruppe verwendet wurden, wobei die Punkte pro Medikamentengruppe unabhängig von der Anzahl der aus dieser Gruppe verwendeten Medikamente vergeben wurden. Die Punkte für die jeweiligen Gruppen wurden addiert, wenn Medikamente aus mehreren Gruppen gleichzeitig zur Anwendung kamen. Aus allen Kalendern wurde dann ein durchschnittlicher, täglicher Score für Symptome und Medikamentenverbrauch ermittelt und zu einem Gesamtscore für den Beobachtungszeitraum addiert.

Die Stärke der Symptome sowie der Medikamentenverbrauch wurde dann mit den jeweiligen Pollenflugwerten der entsprechenden Tage verglichen und etwaige Veränderungen der Reaktion des Patienten im Bezug auf den Pollenflug erarbeitet.

2.2.4 Klinische Symptomatik und Medikamentenverbrauch

Dabei wurden die Patienten bzw. deren Eltern zur subjektiven Beurteilung des Symptomverlaufes (Anlage 7.1.1+2) nach allgemein über die ganze Pollensaison bestehenden Beschwerden befragt. Dazu zählten:

- Augen : Juckreiz, Tränenfluß, Rötung der Bindehaut
- Nase: Niesreiz, Fließschnupfen, verstopfte Nase
- Lunge: Husten, Giemen, Asthma- Anfall mit Atemnot
- Haut: Juckreiz, Ekzem, Exsudation

Es wurden in jeder Gruppe pro Symptom 0-2 Punkte vergeben. 0 Punkte, wenn das Symptom nicht vorhanden war, 1 Punkt, wenn es nur mäßig und 2 Punkte, wenn es sehr stark vorhanden war. Die Beschwerden wurden je nach Art und Ausprägung mit 6-0 Punkten pro Beschwerdegruppe (Auge, Nase, Lunge, Haut) angegeben. Die Patienten wurden jeweils befragt, welche Symptome vor Beginn der Hyposensibilisierung und welche nach erfolgter Therapie während des Pollenfluges noch bestanden.

Außerdem wurde der Medikamentenverbrauch für diese Zeiträume zum jeweiligen Symptom erfragt (Anlage 7.1.1+2):

- Augensymptomatik: Medikamente ja/nein, täglich oder 2-3x pro Woche
- Nasensymptomatik: Medikamente ja/nein, täglich oder 2-3x pro Woche
- Lungensymptomatik: Medikamente ja/nein, täglich oder 2-3x pro Woche
- Hautsymptomatik: Medikamente ja/nein, täglich oder 2-3x pro Woche

Die Art der Medikamente wurde namentlich erfaßt, so daß diese als antiallergische Medikamente identifiziert werden konnten. Eine Einzelauswertung der Medikamentenart erfolgte nicht.

2.2.5 Ärztliche Beurteilung

Parallel zur subjektiven Einschätzung des Befindens durch den Patienten erfolgte jeweils eine ärztliche Beurteilung des Patientenbefindens als objektiver Parameter (Anlage 7.1.3). Dabei wurden Veränderungen des Befindens und des Medikamentenverbrauches gegenüber der vorherigen Pollensaison erfaßt. Die Bewertung erfolgte jeweils in 5 Kategorien: sehr verbessert =1, verbessert =2, nicht verändert =3, verschlechtert =4, ungewiß =5. Als erfolgreich wurde die Behandlung eingestuft, wenn sich nach der Therapie bei verbessertem Befinden der Medikamentenverbrauch nicht verstärkt hatte, als Teilerfolg galt ein verringerter Medikamentenverbrauch bei unverändertem Befinden (25).

2.2.6 Diagnostik allergischer Erkrankungen

2.2.6.1 Rhinomanometrie und nasaler Provokationstest

Die Aktualität der Sensibilisierung wurde vor Beginn der Therapie mittels eines nasalen Provokationstests bestätigt. Ein weiterer Provokationstest erfolgte jeweils 12 Monate nach Beginn der Therapie. Dabei wurden nach einmaliger Verabreichung von NaCl 0,9% 2 Sprühstöße einer Provokationslösung bei tiefer Inspiration verabreicht. Die Lösung hatte eine maximale Konzentration von 5000 SBE/ml (29) und wurde in Form einer Verdünnung von 1:1 bzw. 1:10 mit NaCl 0,9% gegeben. Bei positiver Reaktion wurde die Provokation bei der entsprechenden Titrationsstufe abgebrochen. Zur Bewertung wurde vor und 15 Minuten nach Allergenapplikation eine anteriore Rhinomanometrie durchgeführt. Aus dem jeweiligen

Atemstrom (in cm^3/s bei 150 Pa) vor bzw. nach Provokation wurde dann die Veränderung der Durchgängigkeit der Nase in % berechnet. Ebenso wurden auftretende Reaktionen wie folgt dokumentiert:

- Nase : Anzahl der Nieser innerhalb 15 Minuten
<10 : 1Punkt, <20: 2 Punkte, >20 : 3 Punkte
- Sekretion: keine =0, leicht = 1, mittel = 2, stark = 3
- Rachenjucken: nicht vorhanden = 0, vorhanden = 1
- Augenjucken: nicht vorhanden = 0, vorhanden = 1

2.2.7 Spezifische IgE- Bestimmung

Zu dieser Bestimmung wurde Patientenserum verwendet, das jeweils vor und nach Therapie (noch vor Pollensaison) und 12 Monate nach Beginn der Therapie zeitgleich mit der Zellkultur abgenommen wurde. Es wurde mittels eines spezifischen IgE- ELISA das gegen eine Mischung aus 6 Gräsern gebildete spez. IgE unverdünnt im Serum bestimmt und in seinem Verlauf beurteilt. Der Referenzbereich lag bei 0,35- 17,5 Units IgE/ml.

2.2.8 IgG-Subklassen Bestimmung

Parallel zur spez. IgE- Bestimmung wurden die spez. IgG- Subklassen IgG1 und IgG4 gegen die gleiche aus 6 Gräsern bestehende Mischung bestimmt und in ihrem Verlauf beurteilt. Hierfür wurde ein spez. IgG1- ELISA mit anti human IgG1, POD markiert als Konjugat verwendet und das IgG1 1:5 bis 1:500 verdünnt im Serum bestimmt (Referenzbereich 2,9-181 ng IgG1/ml). Für das IgG4 wurde ein spez IgG4- ELISA mit anti human IgG4, POD markiert verwendet, das Serum wurde hierfür 1:50 bis 1:1000 verdünnt. Der Referenzbereich betrug 1,64 bis 104,8 ng IgG4/ml. Anschließend wurden die Werte mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

2.2.9 Stimulation und Zellkultur

Dazu wurde den Patienten jeweils vor (V) und nach Therapie jedoch noch vor Pollensaison (N1) und 12 Monate nach Therapiebeginn (N12) 20 ml Vollblut entnommen und im Labor verarbeitet. Gleichzeitig wurde bei den Patienten ein Pricktest durchgeführt (→26). Bei der Labor-Kontrollgruppe erfolgte die Blutentnahme zum Zeitpunkt V und N12.

Nach Abnahme wurde das heparinisierte Vollblut mit Hank'scher Lösung im Verhältnis 1:2 verdünnt. Anschließend wurden 4ml Ficoll-Lösung mit 6 ml 1:2 verdünntem, heparinisiertem Vollblut überschichtet und nach 20-minütigem Zentrifugieren über dem Ficoll-Gradienten die mononukleären Zellen (PBMC) abgetrennt. Nach 3-maligem Waschen mit RPMI wurden die Zellen unter dem Mikroskop gezählt und je nach Untersuchungsgruppe weiterverarbeitet.

Patientengruppe 1: Zu diesem Ansatz wurden die PBMC so mit Medium verdünnt, daß jeweils 1×10^6 PBMC /900 μ l enthalten waren. Anschließend wurde nach folgendem Schema vorgegangen:

- Leerwert: 900 μ l PBMC + 100 μ l Medium
- Gräserkonz.1 : 900 μ l PBMC + 100 μ l Gräserextrakt 1 (7,8 μ g/ml)
- Gräserkonz.2 : 900 μ l PBMC + 100 μ l Gräserextrakt 2 (3,9 μ g/ml)
- Gräserkonz.3 : 900 μ l PBMC + 100 μ l Gräserextrakt 3 (0,8 μ g/ml)

Damit waren pro Ansatz 1×10^6 PBMC/ml enthalten. Als Medium wurde 1%-iges fetales Kälberserum (FCS) in RPMI verwendet. Es wurden jeweils Doppel- bzw. Dreifachansätze angelegt, welche über 7 Tage in Falcon-Röhrchen im Brutschrank bei 37°C, 5% CO₂ inkubiert wurden. Am 7.Tag wurde der Überstand abzentrifugiert und dieser bis zur Zytokin-Bestimmung bei -20°C eingefroren. Anschließend wurde die Proliferation gemessen (→26).

Patientengruppe 2+ Labor-Kontrollgruppe : Da bei der Patientengruppe 1 durch das FCS ein starkes Hintergrundrauschen zu beobachten war und damit nur eine suboptimale Stimulation durch die Gräser möglich war (→26), wurde in den folgenden Ansätzen das FCS durch serumfreies Ultraculture ersetzt und die PBMC zunächst in einer Konzentration von 5-10 $\times 10^6$ PBMC in Ultraculture auf Stickstoff eingefroren. Zur Bestimmung wurden sie mit Ultraculture aufgetaut, erneut gezählt und auf eine Konzentration von 2 $\times 10^6$ vitale PBMC/ml mit Ultraculture verdünnt. Anschließend wurde folgendes Pipettierschema auf einer 96 well-Rundboden- Platte angewandt:

- Kontrolle: 100µl PBMC + 100µl Ultraculture
- Phleum p5 : 100µl PBMC + 100µl Phl p5 (20µg/ml)
- Gräserkonz.1 : 100µl PBMC + 100µl Gräserextrakt 5000 PNU/ml
- Gräserkonz.2 : 100µl PBMC + 100µl Gräserextrakt 1000 PNU/ml
- Gräserkonz.3 : 100µl PBMC + 100µl Gräserextrakt 100 PNU/ml
- Allergoidkonz.1 : 100µl PBMC + 100µl Gräserallergoid 5000 PNU/ml
- Allergoidkonz.2 : 100µl PBMC + 100µl Gräserallergoid 1000 PNU/ml
- Allergoidkonz.3 : 100µl PBMC + 100µl Gräserallergoid 100 PNU/ml

Dies entsprach einer Endkonzentration von 1×10^6 PBMC/ml .Es wurden jeweils 6-fach Ansätze angelegt, welche über 6 Tage im Brutschrank bei 37°C, 5% CO₂ inkubiert wurden. Am 6. Tag wurden jeweils 100µl Kulturüberstand pro well entnommen, die Überstände von 6 wells zusammengegeben und bis zur Zytokin-Bestimmung bei -20°C eingefroren. Anschließend wurden 75µl Ultraculture und 25µl ³H- Thymidin (Konz. 0,61 mBq / ml) pro well zugegeben und nach 16h die Proliferation anhand der inkorporierten Aktivität mittels β -Counter bestimmt (→26). Für die Auswertung wurden aufgrund der besten Stimulation folgende Zytokin- Konzentrationen gewählt: für IL-5 Gräser 100/Allergoid 1000 PNU/ml sowie Gräserkonz. 0,8µg/ml; für IFN- γ Gräser 5000/Allergoid 1000 PNU/ml sowie Gräserkonz. 7,8µg/ml; für IFN/IL-5 Gräser 1000/Allergoid 1000 PNU/ml sowie Gräserkonz.3,9µg/ml.

2.2.10 Zytokinbestimmung von

2.2.10.1 IL-5

Es wurde ein Ein-Phasen Sandwich- ELISA verwendet, dessen Mikrotiterplatte bereits mit einem gegen IL-5 gerichteten Antikörper beschichtet ist. Es wurden 7 Standard- Lösungen mit einer Breite von 750- 11,7 pg/ml, ein blank (Stabilisator und Stop-Lsg.) und eine Negativ-Kontrolle (Puffer) mit aufgetragen. Pro well wurden 100µl einer entsprechenden Probe (Standard, Zellkultur- Überstand, Kontrolle) einpipettiert und die Platte für 2 Stunden bei Raumtemperatur (RTp) inkubiert. Nach 4-maligem Waschen Zugabe von 100µl anti-IL-5 Antikörper (Biotin- markiert) und Inkubation für 30 Minuten bei RTp. Anschließend 4-maliges Waschen und Zugabe von 100µl Streptavidin-Peroxidase und 30 Minuten Inkubation bei RTp. Nach erneut 4-maligem Waschen Zugabe von 100µl Tetramethylbenzidin-

Stabilisator und Inkubation für 30 Minuten bei RTp im Dunkeln. Zuletzt Zugabe von 100µl Stop- Lösung und photometrische Messung der Absorption bei 450nm.

2.2.10.2 IFN- γ

Es wurde ein Ein-Phasen Sandwich-ELISA mit bereits an die Mikrotiterplatte gebundenem Antikörper gegen IFN- γ verwendet. Es wurden 7 Standards mit einer Breite von 15,6- 1000 pg/ml, ein blank (Stabilisator und Stop-Lsg.) und eine Negativ-Kontrolle (Puffer) mit aufgetragen. Pro well wurden 50µl einer entsprechenden Probe (Standard, Zellkultur-Überstand, Kontrolle) einpipettiert, mit 50µl anti-IFN-gamma Antikörper (Biotin-markiert) versetzt und für 1,5 Stunden bei RTp inkubiert. Nach 4 mal Waschen Zugabe von 100µl Streptavidin-Peroxidase und Inkubation für 45 Minuten bei RTp. Anschließend erneut 4 mal Waschen und Zugabe von 100µl Tetramethylbenzidin-Stabilisator. Inkubation für 30 Minuten bei RTp im Dunkeln. Zuletzt Zugabe von 100µl Stop-Lösung und Messung der Absorption bei 450nm im Photometer.

2.3 Einteilung in Therapie- Responder und Non-Responder

Um die in-vitro Bestimmungen von Interleukin-5, Interferon- γ sowie IgG4 und in Korrelation mit dem klinischen Verlauf setzen zu können, wurden die Kinder zunächst nach den Ergebnissen der verschiedenen Untersuchungen in Gruppen mit sehr gutem klinischen Ergebnis (= High-Responder/Gruppe 1), gutem Ergebnis (= Responder/Gruppe 2) oder solche mit weniger gutem Ansprechen (= Non-Responder/Gruppe 3) eingeteilt. Nach der Einteilung wurde untersucht, ob sich diese Gruppe auch immunologisch unterscheiden. Hierfür wurde die IL-5 und IFN- γ - Freisetzung sowie der IFN/IL-5 Quotient der jeweiligen Gruppen berechnet und auf etwaige Unterschiede hin untersucht, die das Ansprechen oder Nichtansprechen erklären könnten.

Als klinische Parameter zur Einteilung wurden die Selbsteinschätzung, die Beschwerdeangaben sowie der quantitative Hautpricktest (= QHT), ein Hautindex aus der jeweiligen Quaddelgröße bei 40.000 SBE/ml bzw.10.000 SBE/ml dividiert durch die Quaddelgröße einer 1%-Histaminlösung, verwendet (\rightarrow 26). Ein Index >1 wurde als vorhandene Reaktion auf den je-

weiligen Gräserextrakt gewertet, ein Index <1 wurde als fehlende bzw. ungenügende Reaktion gesehen. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

Gruppe	Selbsteinschätzung	Pkt.	Beschwerden	Pkt.	QHT	Pkt.	Gesamtpkt.
High-Responder	Verbesserung ≥ 4 Punkte in Intervallskala	2	Verbesserung sowohl bei Augen-, Nasen- und pulmonalen Beschwerden	2	Index-Abfall bei 40.000 und <1 bei 10.000 SBE/ml	2	6
Responder	Verbesserung ≥ 3 Punkte in Intervallskala	1	Verbesserung von 2 der 3 Beschwerdesymptome	1	Index-Abfall bei 40.000 und >1 bei 10.000 SBE/ml	1	3
Non-Responder	Verbesserung ≤ 2 Punkte in Intervallskala	0	Verbesserung von 1 oder keinem der 3 Beschwerdesymptome	0	Kein Index-Abfall bei 40.000 SBE/ml	0	0

Tab.5a: Einteilungskriterien der Gruppen

Für eine Einteilung in die Gruppe der High-Responder wurden 2 Punkten, der Responder 1 und der Non-Responder 0 Punkte vergeben und die erreichten Punkte zu einem Gesamtscore für jedes Kind addiert. Zum bessern Vergleich von Therapie-Responder und Non-Responder wurden anhand des Gesamtscores Kinder mit 6-4 Punkten (6 = maximal erreichbarer Score) insgesamt in die Gruppe der Therapie- Responder (Gruppe R), mit 3-0 Punkten in die Gruppe der Non-Responder (Gruppe NR) eingeteilt und deren immunologische Parameter verglichen.

2.4 Material

2.4.1 Reagenzien zur Zellkultur

Hank`sche Lösung (mit NaHCO₃) von Sigma chemical Co, St.Louise, USA

RPMI (2.0g/l NaHCO₃) 1640 von Seromed, Biochrom KG, Berlin

Ultraculture (serumfrei, ohne L-Glutamin) von Bio Whittaker, Walkersville, Maryland, USA

10%-iges Fetales Kälberserum von Boehringer, Mannheim

L-Glutamin (200 mM/l in PBS, Ca/Mg frei) von Boehringer, Mannheim

Penicillin- Streptomycin von Sigma chemical Co, St.Louise, USA

Ficoll Densitly 1.077 von Seromed, Biochrom KG, Berlin

³H-Thymidin (37mBq in 1ml), Life science, Amersham

Heparin: Heparin + Na- Braun, B.Braun, Melsungen AG, Melsungen

2.4.2 Reagenzien zur Zytokinbestimmung

IL-5 : Cytoscreen-ELISA von BioSource International, California,USA

IFN- γ : Cytoscreen- ELISA von BioSource International, California,USA

2.4.3 Reagenzien zur Antikörperbestimmung

IgE: Spez. IgE ELISA RV, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck

Allergopharma 6-Gräser, Code gx 901, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck

IgG1 und IgG4: Spez. IgG1 und IgG4 ELISA, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck

Allergopharma 6-Gräser, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck

2.4.4 Hyposensibilisierungs- Präparat

Allergovit: Aluminiumhydroxid gebundenes Depotallergoid aus Pollenallergenen, Volumenanteil Gräser:Roggen von 80:20, standardisiert in TE; Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck

2.4.5 Präparate zur Rhinomanometrie:

Provokations-Testlösung, 6-Gräser Allergenextrakt, 100.000 SBE/vial, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck

2.5 Statistische Methoden

Zur Überprüfung der Signifikanz der Differenz von Verlaufsparemtern innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Signed-Rank-test für verbundene Stichproben, bei >2 Parametern der Friedmann-Test verwendet. Die Signifikanz der Differenz von Werten zwischen 2 Patientengruppen wurde bei kleinem n mittels des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Proben bestimmt.

3 ERGEBNISSE

Da die in-vitro Bestimmung von Interleukin-5 und Interferon- γ als Monitorparameter in Korrelation mit dem klinischen Verlauf während einer präseasonalen Immuntherapie mit einem Gräser-Allergoid gesetzt werden und zwei verschiedene Methoden zur Zytokinbestimmung verwendet wurden, werden die Patienten auch hinsichtlich der klinischen Beobachtungsparameter stets in zwei Gruppen (Patientengruppe 1 und 2) dargestellt.

3.1 Hyposensibilisierung

3.1.1 Nebenwirkungen

Angaben über Nebenwirkungen lagen in der Patientengruppe 1 im 1.Jahr bei 7 (87.5%) und im 2.Jahr bei 8 von 8 Kindern (100%), in der Patientengruppe 2 bei 12 von 12 Kindern (100%) vor. Lokale Nebenwirkungen wurden in Sofortreaktionen innerhalb von 30 Minuten und in Spätreaktionen >30 Minuten, die aufgrund der Patientenangaben registriert wurden, unterteilt. In der Patientengruppe 1 konnte der 1. und 2. SIT-Zyklus bei jeweils 7 von 8 Kindern in der Höchstkonzentration durchgeführt werden, wobei 37.5% bzw. 62.5% der Kinder bereits mit der Mindestanzahl von 7 Injektionen vollständig hyposensibilisiert waren. In der Patientengruppe 2 war dies bei 33.3% der Fall, wobei alle 12 Kinder im Rahmen des 1.SIT-Zyklus vollständig hyposensibilisiert werden konnten. Insgesamt wurden 65 bzw. 67 Injektionen in der Patientengruppe 1 und 98 Injektionen in der Patientengruppe 2 verabreicht, Nebenwirkungen zwangen in keinem Durchgang zu einem Abbruch der SIT.

3.1.1.1 Lokale Nebenwirkungen

Lokalreaktionen auf den 1.SIT-Zyklus traten in der Patientengruppe 1 bei 5 von 7 Kindern (71%), auf den 2.SIT-Zyklus bei 7 von 8 Kindern (87.5%) auf. Dabei kam es bei dem 1.SIT-Zyklus bei 7 von 65 Injektionen (10.7%) zu Schwellungen < 5cm und bei 3 von 65 Injektionen (4.6%) zu Schwellungen von 5-10cm, wobei 3% davon als Sofortreaktion auftraten. Während dem 2.SIT-Zyklus traten bei 16 von 67 Injektionen (23.9%) Schwellungen <5cm, bei 1 von 67 Injektionen (1.5%) Schwellungen von 5-10cm und bei 1 von 67 Injektionen (1.5%) Schwellungen >10cm auf, wobei 23.9% Sofortreaktionen waren.

Insgesamt blieben damit bei 95.4% bzw. 97% der Injektionen Lokalreaktionen aus oder unterhalb von 5cm Durchmesser, nur eine Injektion rief eine Sofortreaktion >10cm hervor.

In der Patientengruppe 2 traten während dem 1.SIT-Zyklus bei 9 von 12 Kindern (75%) Lokalreaktionen auf, wobei 22 von 98 Injektionen (22.4 %) zu Schwellungen <5cm, 10 von 98 Injektionen (10.2%) zu Schwellungen von 5-10cm und 2 von 98 Injektionen (2%) zu Schwellungen >10cm führten. 31.6 % davon traten als Sofortreaktion auf. Damit blieben 87.8 % der Injektionen ohne Lokalreaktion bzw. unterhalb von 5cm Durchmesser, nur 2 Injektionen riefen eine Reaktion >10 cm hervor.

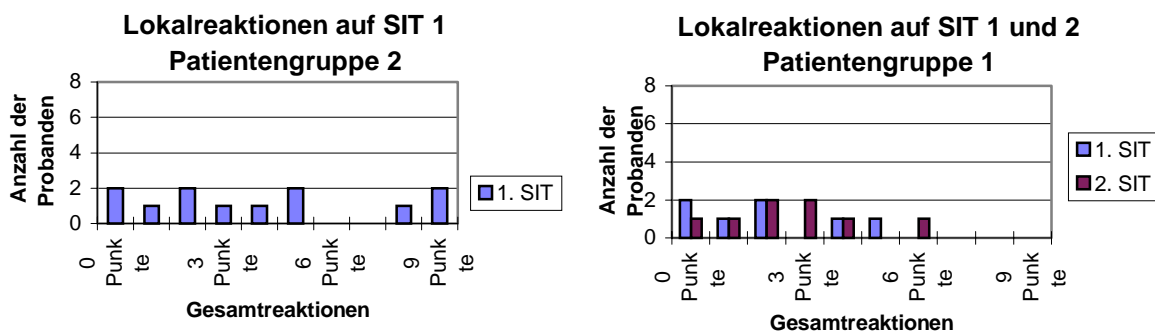


Abb.1a: Lokalreaktionen auf SIT : Patientengruppe 1+ 2

3.1.1.2 Systemische Reaktionen

Die Patientengruppe 1 zeigte bei 3 von 7 Kindern (42.8%) im 1.Jahr bzw. 0 von 8 Kindern im 2. Jahr systemische Reaktionen. Dabei handelte es sich bei 2 von 65 Injektionen (3%) um Rhinitis- Beschwerden, 1x (1.5 %) um Urtikaria und 1x (1.5 %) um einen Asthmaanfall. Damit traten bei 94 % der Injektionen keine bzw. bei 6 % systemische Reaktionen auf.

In der Patientengruppe 2 fanden sich bei 3 von 12 Kindern (25%) systemische Reaktionen. 2 von 98 Injektionen (2%) riefen Niesbeschwerden hervor, 1x (1%) trat Rhinitis und 8x (8.1%) Müdigkeit auf. Somit blieben 88.8% der Injektionen ohne bzw. riefen 11.2% der Injektionen systemische Reaktionen hervor (Tabelle 4).

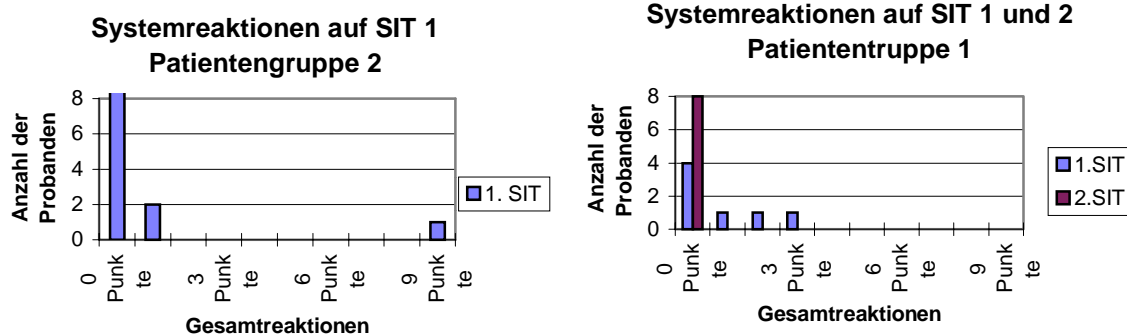


Abb.1b: Systemreaktionen auf SIT: Patientengruppe 1+ 2

3.2 Klinische Wirksamkeit

3.2.1 Selbsteinschätzung

Von allen Patienten der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2 standen Unterlagen nach Anlage 7.1.1 und 7.1.2 zur Auswertung zur Verfügung. Bei der Selbsteinschätzung ordneten die Patienten ihr subjektives Befinden anhand einer Intervallskala von 1 (sehr gut) bis 10 (sehr schlecht) ein (2.2.2)

Es zeigte sich in der Patientengruppe 1 im 1. und 2.Jahr bei 7 von 8 Kindern (87.5%) ein Rückgang des Score gegenüber dem Vorjahr. Dabei verbesserten sich 5 Kinder (62.5%) im 1.Jahr alle um mindestens 3 Punkte, ein Kind (12.5%) stufte sein Befinden als gleich ein. Im 2. Jahr verbesserte sich erneut 1 Kind (12.5%) um ≥ 3 Punkte, 2 Kinder (25%) um 2 Punkte, 5 Kinder (62.5%) blieben mit ≤ 1 Punkt gleich. Damit konnte im Verlauf der 2 Jahre bei 100% der Kinder eine Verbesserung ≥ 3 Punkte und damit ein sehr gutes bzw. gutes Ergebnis der persönlichen Einschätzung erzielt werden, was jeweils signifikant ($p < 0,05$) war. 4 Kinder (50%) davon verbesserten sich innerhalb der 2 Jahre um mindestens 4 Punkte. Lagen vor Beginn der Therapie noch 8 Kinder (100%) über einem Punktescore von 5, so waren es nach dem 1.SIT-Zyklus nur noch 4 Kinder (50%) die darüber oder bei 5 Punkten lagen. Nach dem 2.SIT-Zyklus lagen alle 8 Kinder (100%) unter 5 Punkten.

In der Patientengruppe 2 zeigte sich bei 6 von 12 Kindern (50%) eine signifikante ($p < 0,05$) Verbesserung des Befindens um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Vorjahr, während sich 6 Kinder mit ≤ 2 Punkten leicht verbesserten bzw. gleichblieben. 3 Kinder (25%) davon verbesserten sich sogar um 4 Punkte, 3 Kinder (25%) um 3 Punkte. Somit konnte auch in der Patientengruppe 2 im 1.Jahr bei der Hälfte aller 12 Kindern ein sehr gutes bzw. gutes Ergebnis

erzielt werden. Vor Therapiebeginn lagen 8 Kinder (66.6%) über einem Punktescore von 5 Punkten, nach dem 1.SIT-Zyklus lagen noch 3 Kinder (25%) bei 5 Punkten, 9 Kinder (75%) lagen bereits unterhalb. Eine Verschlechterung der Selbsteinschätzung während der SIT gab es in beiden Patientengruppen nicht.

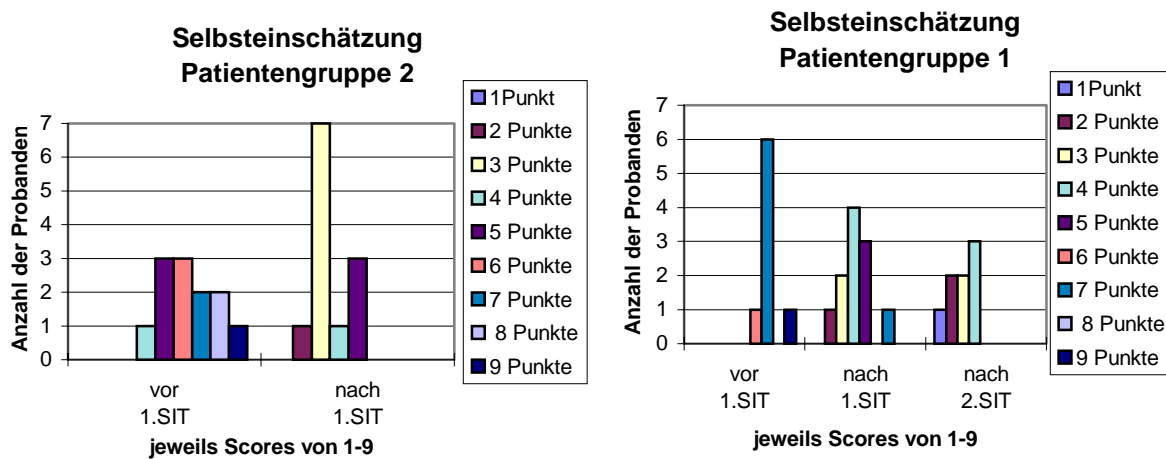


Abb.2 : Selbsteinschätzung Patientengruppe 1+ 2

3.2.2 Beschwerdebogen

Von allen Patienten der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2 standen Unterlagen nach Anlage 7.1.1 und 7.1.2 zur Auswertung zur Verfügung.

Beschwerden wurden je nach Art und Ausprägung mit 6-0 Punkten pro Beschwerdeguppe (Auge, Nase, Lunge, Haut) angegeben, wobei für jedes der vorgegebenen Symptome maximal 2 Punkte (starkes Auftreten) möglich waren (2.2.2).

Vor Therapiebeginn klagten in der Patientengruppe 1 8 von 8 Kindern (100%) über Augenbeschwerden (Juckreiz, Tränen, Rötung), ebenfalls 8 Kinder (100%) klagten über Nasenbeschwerden (Niesen, Schnupfen, verstopfte Nase), 6 Kinder (75%) über pulmonale Beschwerden (Husten, Giemen, Asthmaanfall) und 1 Kind (12.5%) über Hautbeschwerden (Juckreiz, Exsudation, Ekzem). Für 37.5% stellten die Augensymptome, für 25% die Nasen- und für 37.5% die pulmonalen Symptome die stärkste Beeinträchtigung dar.

Nach dem 1.SIT-Zyklus besserte sich bei 7 Kindern (87.5%) die Augensymptomatik, wobei 3 Kinder (37.5%) ganz beschwerdefrei wurden, bei 1 Kind (12.5%) nahm sie zu. Nach dem 2.SIT-Zyklus hatten weitere 4 Kinder (50%) weniger Augenbeschwerden, 1 Kind hatte mehr Beschwerden als im Jahr zuvor. Insgesamt besserte sich die Augensymptomatik bei 87.5% um

mehr als 3 Punkte innerhalb der beiden Behandlungsjahre, wobei 4 Kinder (50%) völlig beschwerdefrei wurden. Das Ergebnis war jeweils signifikant ($p < 0.05$).

Hinsichtlich der Nasensymptome konnte im ersten Jahr bei 5 Kindern (62.5%) eine Verbesserung verzeichnet werden, bei 3 Kindern (37.5%) blieben die Symptome gleich ($p < 0.05$). Nach dem 2.SIT-Zyklus gaben 6 Kinder (75%) sogar mehr Beschwerden wie im Vorjahr an, bei 2 Kindern (25%) blieben die Symptome gleich ($p < 0.05$). Insgesamt verbesserten sich 4 Kinder (50 %) innerhalb der 2 Jahre um mindestens 2 Punkte, 1 Kind blieb gleich, 3 Kinder (37.5%) verschlechterten sich sogar.

Die pulmonale Symptomatik verbesserte sich bei dem 1.SIT-Zyklus bei 5 Kindern (62.5%) d.h. 2 Kinder wurden sogar symptomfrei, 1 Kind blieb gleich, 2 Kinder zeigten von Anfang an keinerlei Beschwerden. Durch die 2. SIT verbesserten sich weitere 2 Kinder (25%), 2 blieben gleich, 1 Kind zeigte sogar mehr Symptome als im Vorjahr. Damit besserten sich insgesamt 6 Kinder (75%) während der Behandlung von 2 Jahren, wovon 3 Kinder völlig symptomfrei wurden, 1 Kind verschlechterte sich, 1 Kind zeigte vorher wie nachher keinerlei Symptome (n.s.).

Die Hautsymptomatik besserte sich im 1.Jahr bei 1 Kind (12.5%), 1 Kind verschlechterte sich, 6 Kinder (75%) hatten keine Hautbeschwerden. Nach dem 2.SIT-Zyklus blieb die Symptomatik bei 1 Kind gleich, das andere Kind zeigte eine deutliche Besserung der Hautbeschwerden.

Während vor Therapie noch 100% über Augenbeschwerden klagte, taten dies nach dem 1.SIT-Zyklus noch 62.5%, nach dem 2.SIT-Zyklus noch 50%; für Nasensymptome blieb der Anteil gleich bei 100%. Über pulmonale Beschwerden klagten vor Therapie 75%, nach der 1. und 2.SIT fiel der Anteil betroffener Kinder auf jeweils 50% ab. Die Hautsymptomatik blieb mit 12.5% konstant. Nach 2 Jahren Therapie stellten in der Patientengruppe 1 für 5 Kinder (62.5%) die Nasenbeschwerden noch die stärkste Beeinträchtigung dar, während 3 Kinder (37.5%) die pulmonalen Beschwerden am meisten störte.

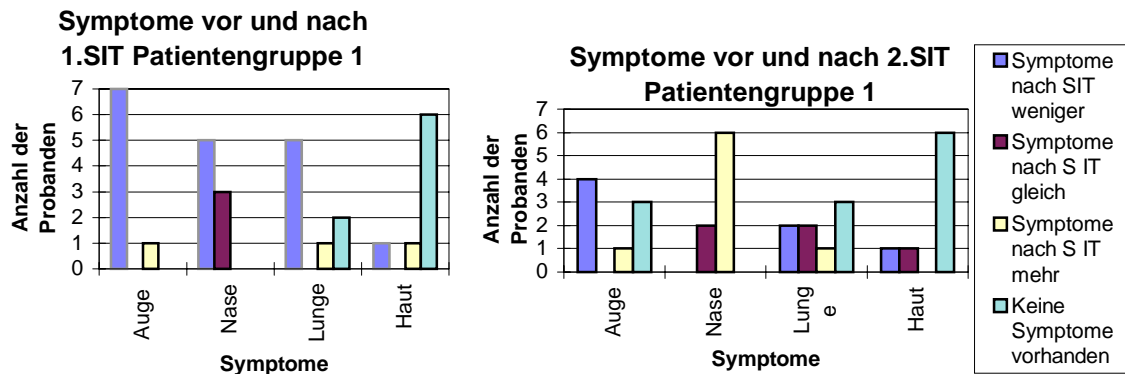


Abb. 3a : Beschwerden vor und nach 1.+ 2. SIT Patientengruppe 1

In der Patientengruppe 2 zeigten 12 von 12 Kindern (100%) nach dem 1. Behandlungsjahr weniger Augensymptome, wobei 2 beschwerdefrei wurden. 5 dieser Kinder (41.6%) verbesserten sich um mindestens 3 Punkte, 5 Kinder (41.6%) um mindestens 2 Punkte ($p < 0.05$).

Hinsichtlich der Nasenbeschwerden konnte bei 8 Kindern (66.6%) eine Besserung verzeichnet werden, 3 Kinder (25%) blieben gleich, 1 Kind verschlechterte sich. 4 Kinder gaben mindestens 3 Punkte, 3 Kinder mindestens 2 Punkte weniger an ($p < 0.05$).

Pulmonal verbesserten sich 8 Kinder (66.6%) innerhalb des 1. Jahres, 2 Kinder blieben gleich, 2 Kinder waren zu Beginn schon ohne pulmonale Beschwerden. Insgesamt wurden 5 Kinder (41.6%) im Verlauf der SIT völlig beschwerdefrei, so daß nach dem 1. Jahr 7 Kinder (58.3%) pulmonal beschwerdefrei waren. 4 Kinder (33.3%) verbesserten sich dabei um mindestens 3 Punkte, 4 Kinder um mindestens 2 Punkte ($p < 0.05$).

Über Hautsymptome klagten zu Beginn 4 Kinder (33.3%), wobei sich alle 4 Kinder während der Therapie verbesserten, 2 Kinder (16.6%) wurden sogar beschwerdefrei, die anderen 2 Kinder besserten sich jeweils um mindestens 3 Punkte.

Während vor dem 1.SIT-Zyklus noch 100% über Augensymptome klagten, so taten dies nach Therapie noch 83.3%; die Nasensymptomatik stellt vor Therapie wie auch nach Therapie für 100% weiterhin eine Beeinträchtigung ihres Befindens dar. Die stärkste Differenz ergab sich für die pulmonale Symptomatik, die vor dem 1.SIT-Zyklus von 83.3% der Kinder, nach der Therapie nur noch von 41.6% angegeben wurde. Hautsymptome wurden vor Therapie bei 41.6% verzeichnet, nach Therapie nur noch bei 16.6% der Kinder.

Vor Therapiebeginn stellte für 4 von 12 Kindern (33.3%) die Augensymptomatik, für jeweils 33.3% die Nasen- bzw. die pulmonale Symptomatik die stärkste Beeinträchtigung dar. Nach

1 Jahr Therapie störten weiterhin 33.3% die Augenbeschwerden, 58.3% allerdings die Nasen- und 8.3% die pulmonalen Beschwerden am meisten.

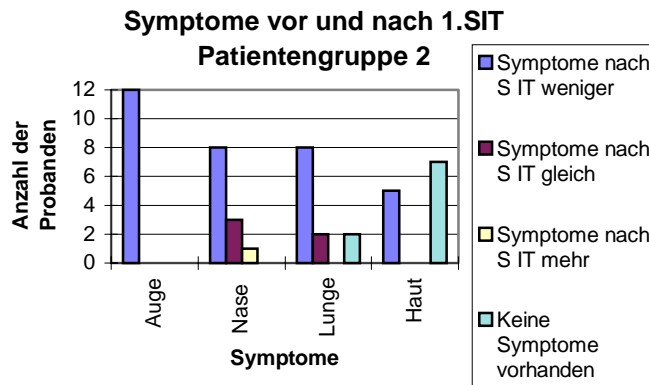


Abb.3b: Symptome vor und nach 1.SIT Patientengruppe 2

3.2.3 Ärztliche Beurteilung

3.2.3.1 Patientenbefinden

Neben den subjektiven Angaben der Patienten über ihr Befinden wurde noch eine objektive Beurteilung durch den jeweiligen behandelnden Arzt vorgenommen (Anlage 7.1.3).

Eine Verbesserung des Patientenbefindens gaben die Ärzte in der Patientengruppe 1 im 1.Jahr und im 2.Jahr für 87.5% der Kinder an. Jeweils 1 Kind (12.5%) wurde als gleich zum Vorjahr eingestuft. Dabei wurde das Patientenbefinden sowohl nach dem 1.SIT-Zyklus als auch nach dem 2.SIT-Zyklus bei 2 Kindern (25%) als sehr verbessert, bei 5 Kindern (62.5%) als verbessert eingestuft.

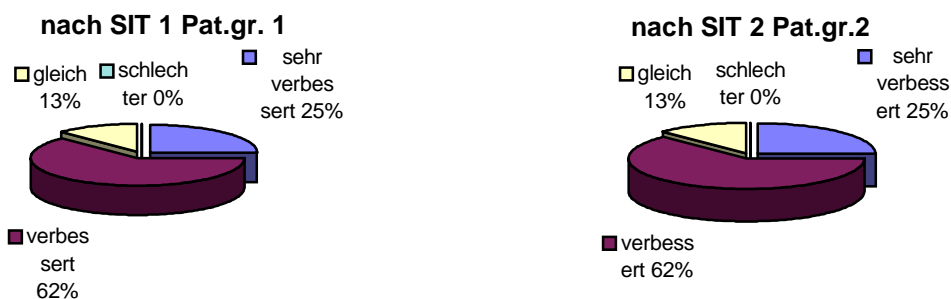


Abb.4a: Ärztl. Beurteilung des Befindens nach SIT 1 +2 Patientengruppe 1

In der Patientengruppe 2 wurde aus ärztlicher Sicht bei 11 von 12 Kindern (91.6%) eine Besserung des Befindens nach dem 1.SIT-Zyklus registriert, wobei 66.6% als sehr verbessert, 25% als verbessert eingestuft wurden. Bei 1 Kind war eine Veränderung ungewiß.

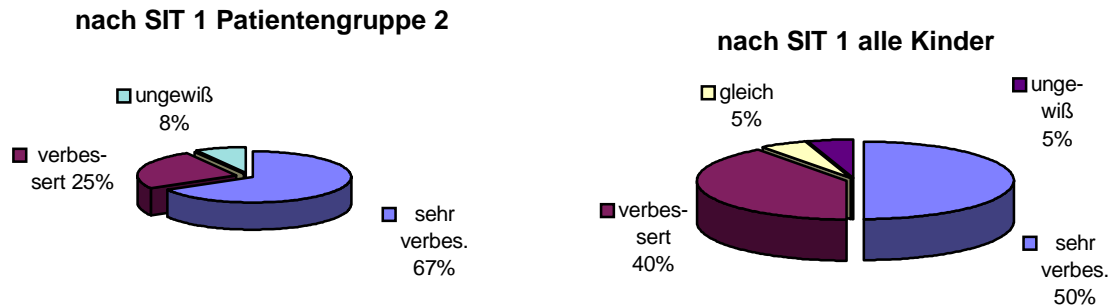


Abb. 4b: Ärztl. Beurteilung des Befindens nach SIT 1 Patientengruppe 2 und gesamt

3.2.3.2 Medikamentenverbrauch

Von allen Patienten der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2 standen Unterlagen nach Anlage 7.1.3 zur Auswertung zur Verfügung.

Eine Verringerung des Medikamentenverbrauchs wurde in der Patientengruppe 1 nach dem 1.SIT-Zyklus für insgesamt 7 von 8 Kindern (87.5%) angegeben, bei 1 Kind blieb der Medikamentenverbrauch gleich. Dabei wurde der Verbrauch bei 25 % erheblich verringert, bei 62.5% wurde registriert, daß Antiallergika in verringertem Umfang oder nicht erforderlich waren. Nach 2 Jahren SIT hatte sich der Medikamentenverbrauch bei allen 8 Kindern (100%) verringert, wovon 25% weniger und sogar 75% erheblich weniger Medikamente brauchten. Damit konnte nach 2-jähriger SIT aus ärztlicher Sicht eine Senkung des Medikamentenverbrauchs für alle Kinder verzeichnet werden.

In der Patientengruppe 2 verringerte sich der Medikamentenverbrauch im 1. Behandlungsjahr bei 9 von 12 Kindern (75%), bei 1 Kind blieb er gleich, 2 Kinder (16.6%) benötigten sogar mehr Medikamente als zuvor. Dabei wurde der Verbrauch antiallergischer Medikamente bei 25% verringert, bei 50% war eine erhebliche Reduzierung zu verzeichnen, bei 25% konnte der Verbrauch nicht verbessert werden bzw. benötigten 8.3% gleich viele, jeweils 8.3% mehr oder erheblich mehr Medikamente. Im Gesamtkollektiv aller behandelten Kinder konnte demnach im 1.Jahr ein Rückgang des Medikamentenverbrauches bei 80% der Kinder verzeichnet werden, 10% benötigten gleich viele und 5% mehr Medikamente. Bei 5% war der Verbrauch ungewiß.

Medikamentenverbrauch nach SIT 1 und 2

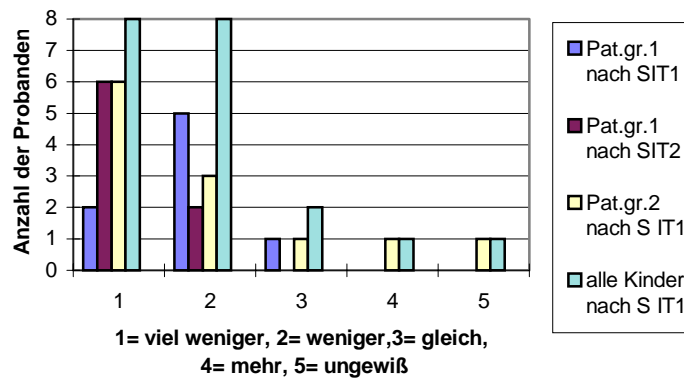


Abb.4c: Ärztl. Beurteilung Medikamentenverbrauch Patientengruppe 1+ 2 und gesamt

3.2.3.3 Symptome und Medikamentenverbrauch im Vgl. zum Pollenflug

In den Patientenkalender, den jedes Kind vor Therapie erhielt, sollten täglich der Medikamentenverbrauch und die Beschwerden während der Pollensaison eingetragen werden. Der Kalender diente dazu, die täglichen Beschwerden zu verifizieren und diese mit dem an den entsprechenden Tagen bestehenden Pollenflug vergleichen zu können. In der Patientengruppe 1 standen im 1.Jahr nur 3 von 8 Kalendern zur Verfügung, im 2. Jahr 5 von 8 Kalendern. In der Patientengruppe 2 waren im 1. Jahr 8 von 12 Kalendern zur Auswertung vorhanden.

Der durchschnittliche Medikamentenverbrauch und Beschwerdescore aller ausgewerteter Kalender pro Tag verglichen mit dem vorherrschenden Pollenflug ist in Abb. 5a und 5b dargestellt. In dem Zeitraum 15.Mai- 15.Juli zeigte sich der stärkste Pollenflug, weshalb dieser Zeitraum zur Auswertung herangezogen wurde. Darin ergab sich in der Patientengruppe 1 während des 1.Behandlungsjahres ein durchschnittlicher (Median) Punktescore von 78 Punkten gesamt hinsichtlich der Symptome, was einem täglichen Median von 1.25 Punkten entspricht. Beim Medikamentenverbrauch zeigte sich in diesem Zeitraum ein durchschnittlicher Punktescore von 10 Punkten gesamt, was einem täglichen Median von 0.16 Punkten entspricht. Im 2. Behandlungsjahr (Abb.5c) ergaben sich für den gleichen Zeitraum 66 Punkte gesamt bzw. 1.06 Punkte täglich für die Beschwerden bei einem durchschnittlichen Medikamentenscore von 4 Punkten bzw. 0,06 Punkten täglich. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß im 1.Jahr nur 3, im 2.Jahr 5 von 8 Kalendern in die Auswertung einbezogen wurden. Ein Rückgang der Beschwerden und des Medikamentenverbrauches bei größerer

Anzahl an in die Auswertung einbezogener Kinder könnte als ein Erfolg der SIT gesehen werden. Berücksichtigt man im 2. Behandlungsjahr nur die Kalender derer, die auch im 1. Jahr einbezogen waren, so ergibt sich hinsichtlich der Symptome ein Median von 31 Punkten gesamt bzw. 0,5 Punkten täglich und ein Medikamentenscore von 4 Punkten gesamt bzw. 0,06 Punkten täglich. Damit konnten bei diesen 3 Kindern die täglichen Beschwerden wie auch der Medikamentenverbrauch reduziert werden. Ob sich die Häufigkeit der Beschwerden oder die Intensität verändert hatte, lässt sich aus dieser Auswertung nicht ersehen.

Im Vergleich dazu fand sich in der Patientengruppe 2 in dem selben Zeitraum des ersten Behandlungsjahres folgendes Ergebnis: Hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik fand sich bei 8 von 12 ausgewerteten Kalendern ein durchschnittlicher Score von 86,5 Punkten gesamt, was einem täglichen Median von 1,39 Punkten entspricht. Der Medikamentenverbrauch lag bei 9 Punkten gesamt bzw. 0,14 Punkten täglich. Obwohl die Auswertung der Patientengruppe 2 im selben Kalenderjahr wie die 2. Auswertung der Patientengruppe 1 vorgenommen wurde, können beide Ergebnisse nicht verglichen werden, da sich die Patientengruppe 1 bereits 2 Hyposensibilisierungen unterzogen hatte. Die Kalender zeigen eine Korrelation zwischen Beschwerden und Pollenflug und insgesamt eine Reduzierung des Beschwerdescores im 2. Jahr. Für den einzelnen Patienten erscheint diese Form der Auswertung zu umfangreich und bringt kaum zusätzliche Informationen.

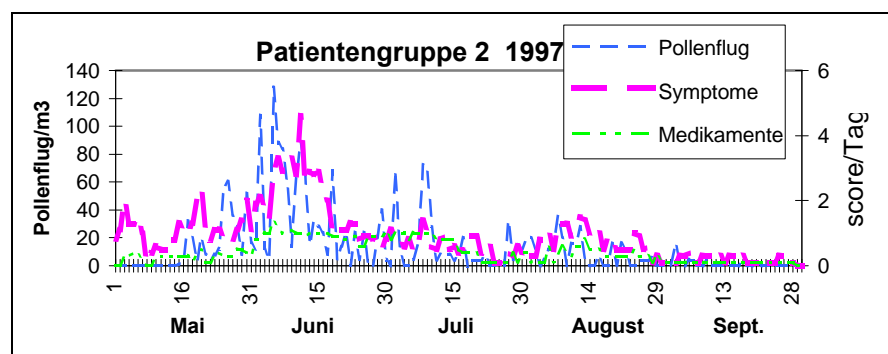


Abb. 5a: Patientenkalender Patientengruppe 2 ,1. Therapiejahr

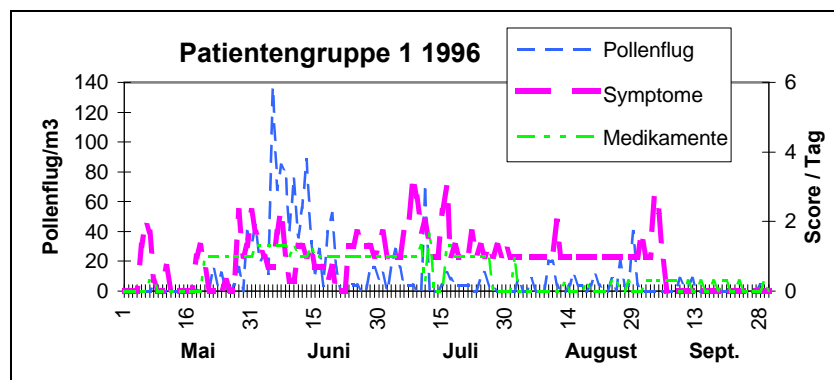


Abb. 5b : Patientenkalender Patientengruppe 1, 1. Therapiejahr

3.2.4 Rhinomanometrie und nasaler Provokationstest

Beim Provokationstest zeigte sich in der Patientengruppe 1 nach dem 1.SIT-Zyklus bei 4 von 8 Kindern (50%) eine Besserung bzw. ein geringerer Abfall des Atemstroms im Vergleich zu vor der Therapie. Bei 3 Kindern (37.5%) kam es zu einer Zunahme des Atemstromabfalls, bei 1 Kind gab es keine Veränderung. Nach dem 2.SIT-Zyklus zeigte sich bei 3 Kindern (37.5%) eine Besserung, bei ebenfalls 3 Kindern (37.5%) kam es zu einer Verschlechterung bzw. Zunahme des Atemstromabfalls. Bei 2 Kindern konnte kein Provokationstest mehr durchgeführt werden, einmal wegen einer Facialisparesie, das andere mal wegen Verweigerung bei zu langem Anhalten der Beschwerden nach dem Provokationstest. Die gleichzeitig registrierten Begleitsymptome ergaben folgendes: vor Therapie verzeichneten 62.5% hinsichtlich der Nasenbeschwerden 3 Punkte (>20 Nieser/15 Min.), 12.5% 1 Punkt (< 10 Nieser/15 Min.) und je 1 Kind hatte keine Beschwerden bzw. lagen keine Angaben vor. Nach dem 1.SIT-Zyklus bekamen nur noch 12.5% 3 Punkte und 87.5 % 1 Punkt. Nach dem 2.SIT-Zyklus wurde für 62.5% noch 1 Punkt registriert, 1 Kind hatte keine Beschwerden angegeben, bei 2 Kindern war kein Test durchgeführt worden. Hinsichtlich der Nasensekretion zeigten vor Therapie 25% starke, 50% mittlere und 1 Kind leichte Sekretion. Von 1 Kind lagen keine Angaben vor. Nach dem 1.SIT-Zyklus gaben 62.5% starke, 25% leichte und 1 Kind keine Sekretion an. Nach dem 2.SIT-Zyklus gaben 50% starke, 12.5% mittlere und 12.5% leichte Sekretion an. Bei 2 Kindern wurde kein Test durchgeführt. Augen- und Rachensymptome traten kaum auf und veränderten sich nicht merklich.

In der Patientengruppe 2 fand sich nach dem 1.SIT-Zyklus bei 3 von 12 Kindern (25%) eine Besserung d.h. geringerer Abfall der Atemstromkurve, bei 5 Kindern (41.6%) kam es zu einer Zunahme des Abfalls. 1 Kind (8.3%) zeigte keinerlei Veränderung, bei 3 Kindern (25%)

konnte kein Provokationstest durchgeführt werden. Hinsichtlich der Begleiterscheinungen gaben vor Therapie 3 von 12 Kindern (25%) Nasenbeschwerden i.S. von Niesen an, wovon alle 3 Kinder mit 1 Punkt bewertet wurden. Bei 6 Kindern (50%) lagen keine Angaben vor und bei 2 Kindern konnte kein Provokationstest durchgeführt werden. Nach dem 1.SIT-Zyklus gaben 9 Kinder (75%) Nasenbeschwerden an, wobei wiederum alle 9 Kinder 1 Punkt (< 10 Nieser/15Min.) erhielten, bei 3 Kindern konnte kein Test durchgeführt werden. Hinsichtlich der Sekretion zeigten vor dem 1.SIT-Zyklus 3 Kinder (25%) starke und 1 Kind leichte Sekretion, bei 8 Kindern lagen keine Angaben vor bzw. war kein Test möglich. Nach dem 1.SIT-Zyklus gaben 8 Kinder (66.6%) Sekretionsbeschwerden an, davon 25% starke, 33.3% mittlere und 8.3% leichte. Bei 1 Kind trat keine Sekretion auf, bei 2 Kindern war kein Test möglich. Rachen- und Augenjucken trat nur in wenigen Fällen auf und veränderte sich nicht merklich.

3.2.5 Korrelationen

3.2.5.1 Ärztliche Beurteilung und Selbsteinschätzung

Dabei zeigte sich in der Patientengruppe 1 im 1. Therapiejahr, daß aus ärztlicher Sicht bei allen 5 Kindern (62.5%), die sich in der Selbsteinschätzung deutlich verbessert hatten, eine Einstufung mit sehr gut bzw. gut vorgenommen wurde. Bei 1 Kind mit gleichbleibender Selbsteinschätzung wurde auch aus ärztlicher Sicht ein gleichbleibendes Ergebnis festgestellt. Im 2. Jahr wurde bei 7 Kindern (87.5%) ein übereinstimmendes Ergebnis erzielt, 1 Kind wurde als gleich bewertet, obwohl es sich selbst um 1 Punkt verbessert hatte, 1 Kind wurde als gut bewertet, obwohl es sich selbst nicht als besser eingestuft hatte. In der Patientengruppe 2 stimmte die ärztliche Einschätzung bei allen 6 Kindern, die sich in der Selbsteinschätzung deutlich verbessert hatten, überein. Bei 1 Kind war aus ärztlicher Sicht eine Verbesserung ungewiß, obwohl es sich selbst um 4 Punkte runtergestuft hatte. 5 Kinder verbesserten sich um ≤ 2 Punkte, wurden aber aus ärztlicher Sicht besser eingestuft. Im Gesamtkollektiv ergab sich somit für das 1. Behandlungsjahr eine Übereinstimmung der ärztlichen Beurteilung des Befindens und der Selbsteinschätzung bei 12 von 20 Kindern (60%), so daß beide Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Hyposensibilisierung herangezogen werden können.

3.2.5.2 Provokationstest und Selbsteinschätzung

Der Provokationstest ist vielen Störfaktoren ausgesetzt, die Selbsteinschätzung durch viele äußere Faktoren beeinflussbar, so daß beide mit Fehlern behaftet sein können. Da der Provokationstest einen objektiven Parameter, die Selbsteinschätzung hingegen einen subjektiven Parameter darstellt, soll im folgenden geprüft werden, ob es eine Korrelation zwischen beiden gibt und ob sich damit beide zur Beurteilung der Wirksamkeit der SIT eignen oder nicht.

Für 3 von 5 Kindern (60%) der Patientengruppe 1, die sich in der Selbsteinschätzung verbessert hatten, konnte ein verbesserter Provokationstest gefunden werden. Die anderen Kinder verschlechterten sich oder blieben im Provokationstest gleich. 1 Kind blieb in der Selbsteinschätzung gleich, verbesserte sich aber im Provokationstest. Im 2.Jahr verschlechterten sich 3 dieser 5 Kinder (60%) in der Provokation, obwohl sie sich in der Selbsteinschätzung als besser eingestuft hatten, 2 Kinder (40%) verbesserten sich, bei 2 Kindern lag bei verbesserter Selbsteinschätzung kein Provokationstest vor. 1 Kind blieb in der Selbsteinschätzung gleich, verbesserte sich aber in der Rhinomanometrie.

In der Patientengruppe 2 verschlechterten sich 5 von 9 Kindern (55.5%), von denen eine Provokation vorlag, 3 Kinder (33.3%) verbesserten sich und 1 Kind (11.1%) blieb gleich. Eine verbesserte Rhinomanometrie bei gleichzeitiger Verbesserung in der Selbsteinschätzung fand sich somit nur bei einem Kind. Damit kann festgestellt werden, daß es offensichtlich keine Korrelation zwischen dem nasalen Provokationstest als objektiven und der Selbsteinschätzung als subjektiven Verlaufsparemeter gibt.

3.3 Immunologische Wirksamkeit

3.3.1 IL-5 Freisetzung

Als objektiver, nicht vom Untersucher abhängiger Verlaufsparemeter wurde zur Verifizierung der TH-2- Zelltätigkeit IL-5 in den jeweiligen Überständen der Zellkultur mittels ELISA bestimmt. In den Patientengruppen 1 und 2 lagen von allen 8 bzw. 12 Kindern Werte zur Auswertung vor, ebenso von einer Labor-Kontrollgruppe, bestehend aus 2 Kindern und 5 Erwachsenen, die nicht hyposensibilisiert wurden.

In der Patientengruppe 1 kam es bei Stimulation mit einem Gräserextrakt der Konzentration 7,8µg/ml bei 62.5% zu einem Abfall, bei 32.5% zu einem Anstieg der IL-5 Konzentration

innerhalb des 1. und des 2. Behandlungsjahres, wobei für beide Durchgänge kein signifikanter Unterschied meßbar war. Der Vergleich der Meßwerte vor Therapiebeginn mit denen 2 Jahre nach Therapie ergaben allerdings einen signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der IL-5 Konzentration bei 100% der Kinder. Im Mittel (Median) lagen die Werte bei 99 (t0)- 55 (t 1a)- 44 (t 2a) pg/ml. Unmittelbar nach der SIT kam es in beiden Jahren zu einem (n.s.)Abfall des IL-5 zum jeweiligen Ausgangswert, wobei die IL-5-Werte nach SIT 2 signifikant ($p < 0,05$) gegenüber SIT-1 abgefallen waren (67-50 pg/ml). Bei Gräserkonzentration 3.9 μ g/ml ergab sich weder nach einem noch nach 2 Jahren ein signifikanter Abfall der IL-5 Konzentration, ebenfalls nicht bei Vergleich vor und 2 Jahre nach Therapiebeginn. Die Medianwerte lagen bei 65 - 50- 32pg/ml. Auch unmittelbar nach der SIT zeigten sich in keinem Jahr signifikanten Veränderungen (45-44pg/ml). Hingegen kam es bei Gräserkonzentration 0.8 μ g/ml zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Abfall nach dem 1. Jahr Therapie, im 2.Jahr war kein signifikanter Abfall im Vergleich zum Vorjahr zu erkennen. Insgesamt konnte ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall der IL-5 Konzentration bei 100% der Kinder innerhalb der 2 Behandlungsjahre nachgewiesen werden. (119- 46- 35 pg/ml). Direkt nach der SIT kam es nur im 1.Jahr zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Abfall des IL-5 zum Anfangswert, wobei die Werte nach SIT-2 signifikant ($p < 0,05$) niedriger als nach SIT-1 waren (66-34pg/ml). *Insgesamt kam es in der Patientengruppe 1 damit zu einem zunächst nicht signifikanten Abfall des IL-5 mit konstant niedrigen IL-5-Werten. Nach dem 2.SIT-Zyklus war der Abfall dann zum Ausgangswert signifikant, was einer Umorientierung in Richtung Th1-Zelle entsprechen könnte.*

In der Patientengruppe 2, welche mit Gräsern und Allergoiden unterschiedlicher Konzentration stimuliert wurde, fand sich bei Stimulation mit Gräser 5000 PNU/ml ein signifikanter ($p < 0,01$) Abfall der IL-5 Konzentration nach dem 1.SIT-Zyklus, welcher bei 11 von 12 Kindern (91.6%) zu verzeichnen war (Median 45-19 pg/ml). Bei Gräser 1000 PNU/ml kam es bei ebenfalls 91.6% zu einem Abfall der IL-5 Konzentration, was als signifikantes ($p < 0,01$) Ergebnis gilt (92- 22 pg/ml). Die Stimulation mit Gräser 100 PNU/ml ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Messungen (88-72 pg/ml). Ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied konnte bei Stimulation mit Allergoid 5000 PNU/ml verzeichnet werden, allerdings kam es dabei zu keinem Abfall, sondern zu einem Anstieg der IL-5 Konzentration bei 100% der Kinder innerhalb des 1. Behandlungsjahres (5- 20 pg/ml). Die Stimulation mit Allergoid 1000 PNU/ml zeigte wiederum einen signifikanten ($p < 0,05$) Abfall der IL-5 Konzentration (62- 21 pg/ml), bei Allergoid 100 PNU/ml kam es zu keinem signifikanten Unterschied (39- 60 pg/ml).Unmittelbar nach der SIT kam es bei den Gräsern

und Allergoiden zu einem gleichbleibenden bzw. tendenziell eher zu einem leichten IL-5-Anstieg im Mittel, welcher jedoch nicht signifikant war. *Insgesamt kam es in der Patientengruppe 2 damit bei Stimulation mit den Gräsern zu einem signifikanten Abfall des IL-5 innerhalb des 1. Jahres, bei den Allergoiden konnte kein einheitliches Ergebnis gefunden werden.*

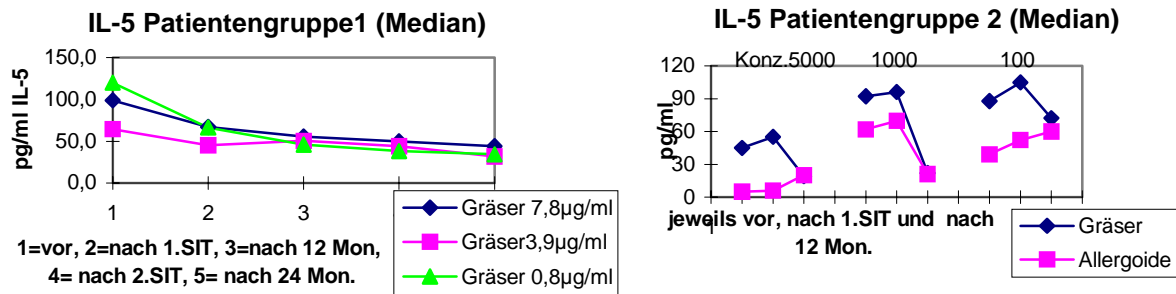


Abb.6a+b: IL- 5 (Median): Patientengruppe 1 und 2

In der Labor-Kontrollgruppe, die wie die Patientengruppe 2 stimuliert wurde, ergab sich ein signifikanter ($p < 0,05$ / $0,05$) Abfall der IL-5 Konzentrationen bei Stimulation mit Gräser 5000 PNU/ml und Gräser 1000 PNU/ml (Median 19-8 bzw. 25-9 pg/ml), ohne daß eine Immuntherapie durchgeführt wurde. Bei Gräser 100 PNU/ml ergab sich keine signifikante Veränderung (17-34 pg/ml). Die Stimulation mit Allergoiden ergab nur bei Konzentration 1000 PNU/ml einen signifikanten ($p < 0,05$) Abfall der IL-5 Konzentration (21- 9 pg/ml) bei 6 von 7 Patienten (85.7%).

Ein Vergleich der IL-5 Konzentrationen zwischen der Patientengruppe 2 und der Labor-Kontrollgruppe erbrachte bei Stimulation mit den verschiedenen Gräsern und Allergoiden bei keiner der Konzentrationen und keinem Durchgang einen signifikanten Unterschied. Die IL-5 Konzentrationen unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen auch nicht nach Durchführung der Hyposensibilisierung in der Patientengruppe 2 signifikant voneinander. Vor Beginn lagen die IL-5 Werte der Labor-Kontrollgruppe jeweils unter denen der Patientengruppe 2, jedoch statistisch nicht signifikant (Abb.6c).

3.3.2 IFN- γ Freisetzung

Zur Verifizierung und Beurteilung der Th-1-Zelltätigkeit mit deren Einfluß auf die IFN- γ Produktion, wurde in den gleichen Überständen wie unter 3.3.1 die IFN- γ Konzentration mittels ELISA bestimmt.

Dabei zeigte sich in der Patientengruppe 1 bei Stimulation mit Gräserkonzentration 7,8 μ g/ml ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg der IFN- γ Konzentration im 1. Therapiejahr. Im darauf folgenden 2. Jahr fand sich ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall der IFN- γ Konzentration im Vergleich zum Vorjahr. Im Gesamtverlauf über 2 Therapiejahre war ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall der IFN- γ Konzentration bei 7 von 8 Kindern (87.5%) zu erkennen (Median 42-165-14 pg/ml). Unmittelbar nach dem 1. SIT-Zyklus kam es zunächst zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Abfall des IFN- γ , unmittelbar nach dem 2. SIT-Zyklus stieg das IFN- γ deutlich an (n.s.), so daß die IFN- γ Werte nach SIT 2 signifikant ($p < 0,05$) zur SIT 1 erhöht waren. Die Mediane lagen bei 18-267 pg/ml. Bei Gräser 3,8 μ g/ml konnte ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg der IFN- γ Konzentration im 1. Jahr verzeichnet werden, für das 2. Jahr ergab sich ebenfalls ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall des IFN- γ bei 100% der Kinder (23-99-8 pg/ml). Eine unmittelbar an die 2. Hyposensibilisierung angeschlossene Messung ergab einen deutlichen Anstieg des IFN- γ (n.s.), unmittelbar nach dem 1. SIT-Zyklus fiel das IFN- γ (n.s.) leicht ab (13-294 pg/ml). Innerhalb der 2 Behandlungsjahre konnte kein signifikanter Konzentrationsunterschied des IFN- γ bei dieser Konzentration nachgewiesen werden, wohl aber ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg zwischen IT1 und IT2. Bei Gräser 0,8 μ g/ml ergab sich im 1. Jahr bei tendenziellem IFN- γ Anstieg kein signifikanter Unterschied, im 2. Jahr konnte ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall des IFN- γ festgestellt werden. Direkt nach dem 1. SIT-Zyklus fand sich ein leichter Abfall, nach dem 2. SIT-Zyklus ein deutlicher Anstieg, jedoch beides n.s. (4-227 pg/ml). Signifikant hingegen war der Anstieg des IFN- γ zwischen IT1 und IT2 ($p < 0,05$). Im Gesamtverlauf der 2-jährigen Therapie war kein signifikanter Konzentrationsunterschied erkennbar (13-108-7 pg/ml). *Insgesamt zeigt sich damit bei allen 3 Konzentrationen ein -wenn auch meist nicht signifikanter- Abfall unmittelbar nach dem 1. SIT-Zyklus als Ausdruck einer Anergie, mit anschließend v.a. bei dem 2. SIT-Zyklus ansteigendem IFN- γ als Ausdruck einer Umorientierung in Richtung Th1-Zelle. Unmittelbar nach der SIT war dieser Anstieg nach 2 Jahren jeweils signifikant.*

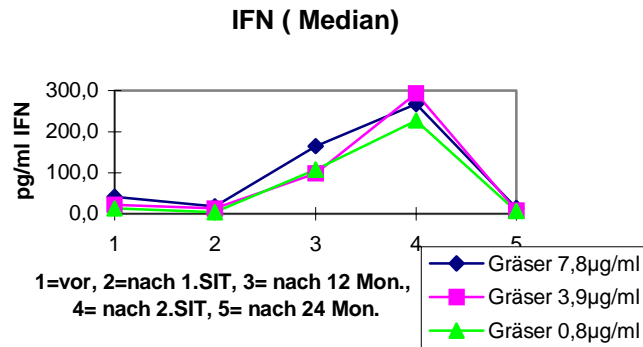


Abb. 7a: IFN- γ (Median): Patientengruppe 1

In der Patientengruppe 2 fand sich bei Stimulation mit Gräser 5000 PNU/ml keine signifikante Veränderung der IFN- γ Konzentration innerhalb des 1.Behandlungsjahres und auch nicht unmittelbar nach der Therapie (147-161-188pg/ml), wobei tendenziell zunächst ein Abfall und dann ein erneuter Anstieg zu verzeichnen war. Bei Gräser1000 PNU/ml wurde unmittelbar nach der 1.Therapie ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall der IFN- γ Konzentration gefunden, während sich nach Ende des 1. Behandlungsjahres kein signifikanter Unterschied der IFN- γ Werte im Vergleich zu den Werten vor Therapie finden ließ (129-38-235pg/ml). Auch hier fand sich erst ein Abfall mit anschließendem erneutem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg. Gräser100 PNU/ml ergab sowohl unmittelbar nach der Therapie als auch im Verlauf des 1. Jahres einen signifikanten ($p < 0,05$ bzw. $< 0,01$) Abfall der IFN- γ Konzentration (42-17-11 pg/ml). Hinsichtlich der Allergoide fand sich bei Konzentration 5000 PNU/ml ein signifikanter ($p < 0,01$) Anstieg des IFN- γ innerhalb des 1. Jahres (7-6-21 pg/ml), ebenso bei Konzentration 1000 PNU/ml mit $p < 0,01$ (15-13-219 pg/ml). Unmittelbar nach der Therapie fand sich bei beiden Konzentrationen kein signifikanter Unterschied. Die Stimulation mit 100 PNU/ml ergab unmittelbar nach dem 1.SIT-Zyklus einen signifikanten ($p < 0,05$) Abfall der IFN- γ Werte, innerhalb des gesamten Behandlungsjahres kam es bei 75% zu einem Abfall, allerdings nicht signifikant (27-12-10 pg/ml). *Insgesamt gesehen fand sich bei den Gräsern damit zunächst ein Abfall des IFN- γ als Zeichen einer Anergie mit anschließender beginnender Umorientierung in Richtung Th1 durch tendenziell steigende IFN- γ Werte. Bei den Allergoiden war bei initial sehr niedrigen IFN- γ Werten nur der Anstieg nach der SIT zu erkennen.*

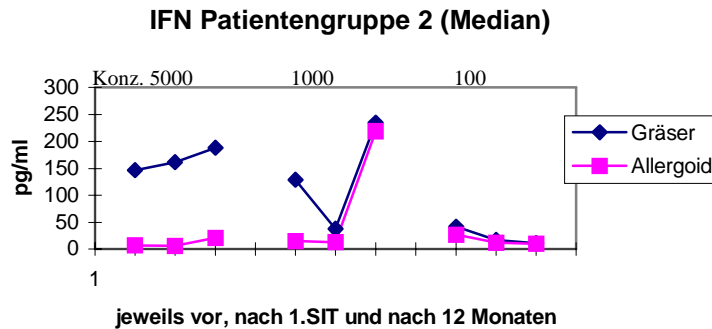


Abb 7b: IFN- γ (Median) Patientengruppe 2

In der Labor-Kontrollgruppe erbrachte die Stimulation sowohl mit Gräser 5000 PNU/ml als auch mit Gräser 1000 PNU/ml keinen signifikanten IFN- γ Unterschied innerhalb des 1. Jahres (Median 325-205 bzw. 185-187 pg/ml), wohl aber bei Konzentration 100 PNU/ml ($p < 0,05$). Dort fand sich ein signifikanter Abfall des IFN γ (61-9 pg/ml). Die Allergoide der Konzentration 5000 PNU/ml und 1000 PNU/ml erbrachten jeweils einen signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der IFN- γ Konzentration während des 1. Jahres (9-57 bzw. 27-169 pg/ml). Stimulation mit Allergoid 100 PNU/ml ergab einen Abfall des IFN γ , der nicht signifikant war (12-8 pg/ml).

Vergleicht man nun die Werte der Patientengruppe 2 mit denen der Labor-Kontrollgruppe, so läßt sich in keiner der Konzentrationen und keinem Durchgang ein Unterschied der IFN- γ Konzentrationen feststellen, der signifikant wäre. Die beiden Gruppen unterscheiden sich sowohl vor als auch nach Therapie hinsichtlich der IFN- γ Konzentration nicht signifikant voneinander (Abb.7c).

3.3.3 IFN / IL-5 Quotient

Um ein Überwiegen der Th1- oder Th2- Zellen feststellen zu können, wurde aus den gemessenen IL-5 und IFN- γ Konzentrationen ein IFN / IL-5 Quotient ermittelt. Ein Quotient > 1 würde damit für ein Überwiegen der Th1-Zellen und deren Zellprodukte sprechen, ein Quotient < 1 für das der Th2- Zellen.

Die Patientengruppe 1 zeigte dabei in allen 3 Konzentrationen ein einheitliches Bild: Direkt nach der SIT erfolgte ein jeweils nicht signifikanter Abfall mit anschließend signifikantem (jeweils $p < 0,05$) Anstieg des Quotienten, so daß es innerhalb des 1. Behandlungsjahres jeweils

zu einem signifikanten Anstieg des Quotienten kam (0,6-0,3-2,4 / 0,4-0,3-1,5 / 0,1-0,1-2,6). Unmittelbar nach dem 2.SIT-Zyklus kam es zu einem erneuten Anstieg (n.s.), der am Ende des 2.Behandlungsjahres wieder signifikant unter den Ausgangswert absank (6,4-0,3 / 9,0-0,2 / 9,7-0,3). Für den gesamten Therapieverlauf konnte somit allerdings kein Anstieg des Quotienten festgestellt werden, der signifikant war. Ein Vergleich des Quotienten unmittelbar nach der SIT ergab bei allen Konzentrationen einen signifikant (jeweils $p < 0,05$) höheren Quotient nach dem 2.SIT-Zyklus im Vergleich zur 1.SIT (0,3-6,4 / 0,3-9,0 / 0,1-9,7). *Dies deutet zunächst auf eine Anergie mit „Scheinabfall“ des IFN- γ und anschließender überwiegender Stimulation der Th1-Zellen durch die SIT hin.*

In der Patientengruppe 2 fand sich bei Gräser 5000 PNU/ml ein Anstieg des Quotienten innerhalb des 1.Behandlungsjahres (3-2,8-10,1), der ebenso signifikant ($p < 0,05$) war, wie bei Gräser 1000 PNU/ml ($p < 0,01$; 1,2-0,7-9,2); Bei beiden kam es unmittelbar nach der SIT zu einem -nur bei 1000PNU/ml signifikantem ($p < 0,01$)- Abfall des Quotienten mit anschließend erneutem signifikanten Anstieg. Bei Gräser 100 PNU/ml zeigte sich hingegen ein signifikanter ($p < 0,01$) Abfall des Quotienten direkt nach der SIT, der im 1.Jahr anhielt (0,5-0,2-0,1). *Damit scheint bei den höheren Konzentrationen nach initialer Anergie eine überwiegende Stimulation der Th1 Zellen vorzuliegen, wodurch es zu einem Anstieg des IFN- γ gegenüber dem IL-5 kommt.*

Bei Stimulation mit Allergoiden fand sich bei 5000+ 1000 PNU/ml ein direkt nach der Hyposensibilisierung meist unveränderter Quotient (1,4-1,3/ 0,2-0,2), während er bei 100 PNU/ml signifikant ($p < 0,01$) abfiel. Bei 1000 PNU/ml stieg er anschließend signifikant ($p < 0,01$) an, so daß es dabei im 1.Jahr zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg des Quotienten mit Umorientierung in Richtung Th1 kam (0,2-0,2-10,5). Bei 5000 PNU/ml fand sich ein Anstieg, der jedoch nicht signifikant war (1,4-1,3-1,4), während sich bei 100 PNU/ml keine Veränderungen zeigten (0,7-0,2-0,2). Daher konnte bei diesen beiden Konzentrationen kein signifikanter Abfall oder Anstieg des IFN/IL-5-Quotienten nachgewiesen werden. *Somit scheint die beste Th1- Zelltätigkeit nach vorangegangener Anergie bei Stimulation mit Allergoiden der Konzentration 1000 PNU/ml erreichbar zu sein.*

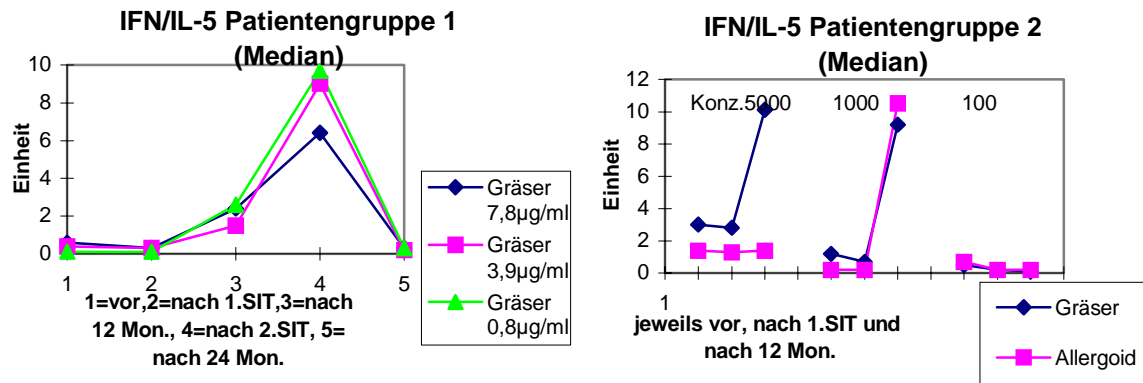


Abb.8 a+b: IFN/IL-5 Quotient (Median): Patientengruppe 1 und 2

Bei der Labor-Kontrollgruppe konnte für die Konzentration 5000 PNU/ml weder bei Gräsern noch bei Allergoiden ein signifikanter Anstieg des Quotienten ermittelt werden (17,3-20,5 bzw. 1,5-4,5), wohl aber für Konzentration 1000 PNU/ml, der mit $p < 0,05$ jeweils signifikant war (2,7-15,1 bzw. 0,9-8,6). Gräser und Allergoid 100 PNU/ml ergaben einen signifikanten (jeweils $p < 0,05$) Abfall des Quotienten (1,1-0,2 bzw. 2-0,2). Somit scheint auch in der Kontrollgruppe ohne SIT eine vermehrte Th1- Zelltätigkeit im 1.Jahr bei Gräser- oder Allergoid 1000 PNU/ml vorzuliegen (Abb.8c)

3.4 Spezifisches IgE

Die Bestimmung des IgE wurde durchgeführt, um festzustellen, ob sich das spezifische IgE als Indikator zur Abschätzung der Aktivität des allergischen Geschehens eignet.

Die spezifischen IgE Werte der Patientengruppe 1 zeigten weder im 1. noch im 2. Behandlungsjahr einen signifikanten Anstieg oder Abfall (39-48-18-37-29U/ml), so daß innerhalb der beiden Therapiejahre kein Hinweis auf eine signifikante Veränderung des allergischen Geschehens mittels des IgE möglich war. In der Patientengruppe 2 ließ sich bei 9 von 12 Kindern (75%) ein Anstieg des IgE innerhalb des 1.Jahres feststellen (61-114-70U/ml), der mit $p < 0,05$ signifikant war. In beiden Gruppen zeigte sich im 1.Jahr jeweils unmittelbar nach der SIT ein signifikanter ($p < 0,05 / < 0,01$) Anstieg der IgE- Konzentration, der nur in der Patientengruppe 2 bis Ende des Jahres noch signifikant erhöht war. In der Labor-Kontrollgruppe war keine signifikante Veränderung der IgE- Werte zu erkennen (10-24U/ml), so daß sich für das Gesamtkollektiv aller behandelten Kinder mittels des IgE kein eindeutiger Indikator zur Abschätzung der Allergie- Aktivität finden ließ (Abb. 9a).

3.4.1 Korrelation IgE und Beschwerden

Hinsichtlich der Augenbeschwerden zeigte sich in der Patientengruppe 1 im 1. Jahr ebenso wie bei den Nasen- und Lungenbeschwerden ein Verbesserung. Der IgE- Spiegel veränderte sich in diesem Zeitraum nicht signifikant. Im 2. Jahr nahmen die Augenbeschwerden und die pulmonale Symptomatik weiter ab, die Nasenbeschwerden nahmen zu. Auch im 2.Jahr ließ sich keine Korrelation mit den IgE- Werten feststellen.

In der Patientengruppe 2 hatten alle 12 Kinder (100%) weniger Augenbeschwerden, 8 Kinder (66.6%) weniger Nasen- und 8 Kinder (66.6%) weniger Lungenbeschwerden, dennoch kam es zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der IgE- Werte in dieser Gruppe. *Damit konnte der IgE- Spiegel dieser beiden Gruppen keine einheitliche Schlußfolgerung auf die Aktivität des allergischen Geschehens und damit auf die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung zulassen.*

3.5 Spezifische IgG- Subklassen

3.5.1 IgG1-Subklasse

Die IgG1-Subklasse-Antikörper werden sowohl durch IL-4 (40,53) als auch vor allem durch IFN- γ koreguliert, wobei IFN- γ einen positiven Effekt ausübt (20). Die Zytokinkonzentration spielt dabei ein wichtige Rolle (40). Deshalb wurden die IgG1-Ak nun herangezogen, um die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung auf Ebene der Th1-Zellen zu überprüfen.

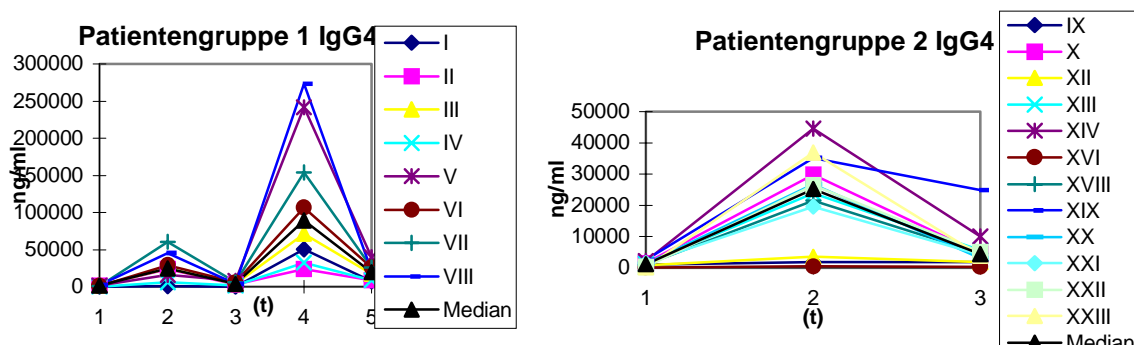
In der Patientengruppe 1 fand sich im 1.Behandlungsjahr ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) des IgG1 im Vergleich zu vor der Therapie um durchschnittlich (Median) das 3-fache (231-5593-689ng/ml), im 2.Jahr kam es ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,05$) um Faktor 1.9 (689-6179-1157ng/ml). Unmittelbar nach der SIT stieg in beiden Jahren das IgG1 signifikant ($p < 0,05$) um durchschnittlich das 22.5 bzw. 9.4-fache zum jeweiligen Ausgangswert an, um während der Saison wieder signifikant ($p < 0,05$) in beiden Jahren abzufallen. In der Patientengruppe 2 stieg das IgG1 ebenfalls innerhalb des 1. Behandlungsjahres signifikant zum Ausgangswert (55-1989-425ng/ml), um durchschnittlich Faktor 8.25 an ($p < 0,01$). Auch hier kam es unmittelbar nach der SIT zum stärksten Anstieg des IgG1 um Faktor 37.8, welcher signifikant ($p < 0,01$) war. In der Labor-Kontrollgruppe ohne SIT zeigten sich hingegen keine signifikanten Veränderungen. Damit konnte gezeigt werden, daß das IgG1 im 1.Behandlungsjahr trotz einer vorliegenden Anergie der Zellen gefördert wurde,

was durch einen Abfall des IL-5 bzw. IL-4 bei gleichzeitigem „Scheinabfall“ des IFN- γ bedingt sein könnte. Im 2. Behandlungsjahr korrelierte der Anstieg des IgG1 mit dem Anstieg des IFN- γ (Abb.9b).

3.5.2 IgG4 - Subklasse

Die IgG4-Synthese ist wie die Synthese der anderen IgG-Subklassen ein T-Zell abhängiger Prozess. Die IgG4-Subklassenproduktion ist ein neben der Zytokinproduktion von der Allergendosis abhängiger Prozeß, der durch IL-4 gefördert wird (1,33,40). Bei Verwendung von Allergoiden bewirkt auch IFN- γ eine verstärkte Produktion.

Bei den Kindern der Patientengruppe 1 fand sich ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg der IgG4 Werte innerhalb des 1. Behandlungsjahres, ebenso innerhalb des 2. Jahres ($p < 0,05$). Im 1. Jahr kam es dabei zu einem durchschnittlich (Median) 4-fachen Anstieg, im 2. Jahr zu einem 5-fachen Anstieg gegenüber den jeweiligen Werten unmittelbar vor Therapie. Bei allen 8 Kindern konnte in beiden Jahren jeweils unmittelbar nach der Durchführung der SIT ein massiver, signifikanter ($p < 0,05 / < 0,05$) Anstieg des IgG4 um das 19- bzw. 24-fache zum Wert davor beobachtet werden. Das gleiche gilt für die Patientengruppe 2, wo innerhalb des 1. Jahres ein signifikant ($p < 0,01$) erhöhter IgG4 Wert gemessen werden konnte. Der Wert lag durchschnittlich um das 3.5-fache höher als der Ausgangswert. Bei allen 12 Kindern kam es auch in dieser Gruppe unmittelbar nach Durchführung der Immuntherapie zu einem massiven, signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg des IgG4 um den Faktor 19. Im Vergleich dazu fand sich in der Labor-Kontrollgruppe kein signifikanter Anstieg der IgG4 Werte, die im Durchschnitt um das 1.3-fache höher waren als der Ausgangswert. Damit konnte in beiden Therapiegruppen, die sich beide einer Immuntherapie unterzogen hatten, im Gegensatz zu einer Labor-Kontrollgruppe ohne Therapie ein signifikanter Anstieg der IgG4- Werte beobachtet werden. Dieser Anstieg war im 2. Therapiejahr höher als im ersten.



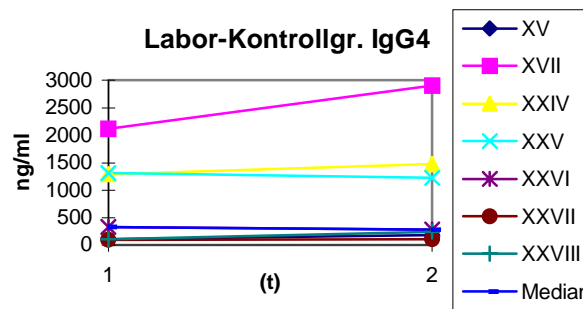


Abb. 9c: IgG4: Patientengruppe 1 +2 und Labor-Kontrollgruppe

3.5.3 IgG4/IgG1 Quotient

Durch die gegensätzliche Beeinflussung der Immunglobuline durch IL-4 und IFN- γ sollte nun anhand des IgG4/G1-Quotienten untersucht werden, ob durch die Hyposensibilisierung eine Veränderung in Richtung Th1-Zelle nachweisbar ist.

In der Patientengruppe 1 fand sich dabei innerhalb des 1. Behandlungsjahres ein annähernd gleich bleibender Quotient mit einer minimalen, nicht signifikanten Steigerung um Faktor 1.2, wohingegen der Quotient im 2. Jahr signifikant ($p < 0,05$) um Faktor 2.8 gestiegen war. Unmittelbar nach dem SIT-Zyklus kam es im 1. Jahr zu einem Abfall (n.s.) des Quotienten, im 2. Jahr stieg der Quotient jedoch signifikant ($p < 0,05$) um durchschnittlich Faktor 3.3 an. Somit kam es in der Patientengruppe 1 innerhalb von 2 Behandlungsjahren zu einem Anstieg des IgG4/G1-Quotienten um das 4.3-fache im Mittel.

In der Patientengruppe 2 kam es analog zu keinem Anstieg des Quotienten im 1. Jahr, der mit Faktor 0.6 signifikant ($p < 0,05$) abgefallen war. Unmittelbar nach dem SIT-Zyklus kam es auch hier zu einem Abfall des IgG4/G1 Verhältnisses mit signifikanten ($p < 0,01$) Werten um durchschnittlich Faktor 0.45. Die Labor-Kontrollgruppe zeigte wiederum keine Veränderungen in dieser Zeit.

Insgesamt zeigte sich hier, daß es durch die Hyposensibilisierung zunächst im 1. Jahr zu einem Abfall des Quotienten mit anschließend im 2. Jahr erneutem Anstieg kommt. Ob dies durch das ansteigende IFN- γ bedingt ist, da IFN- γ im Gegensatz zu IL-4 steigernden Einfluß auf beide Immunglobuline nimmt, muß diskutiert werden.

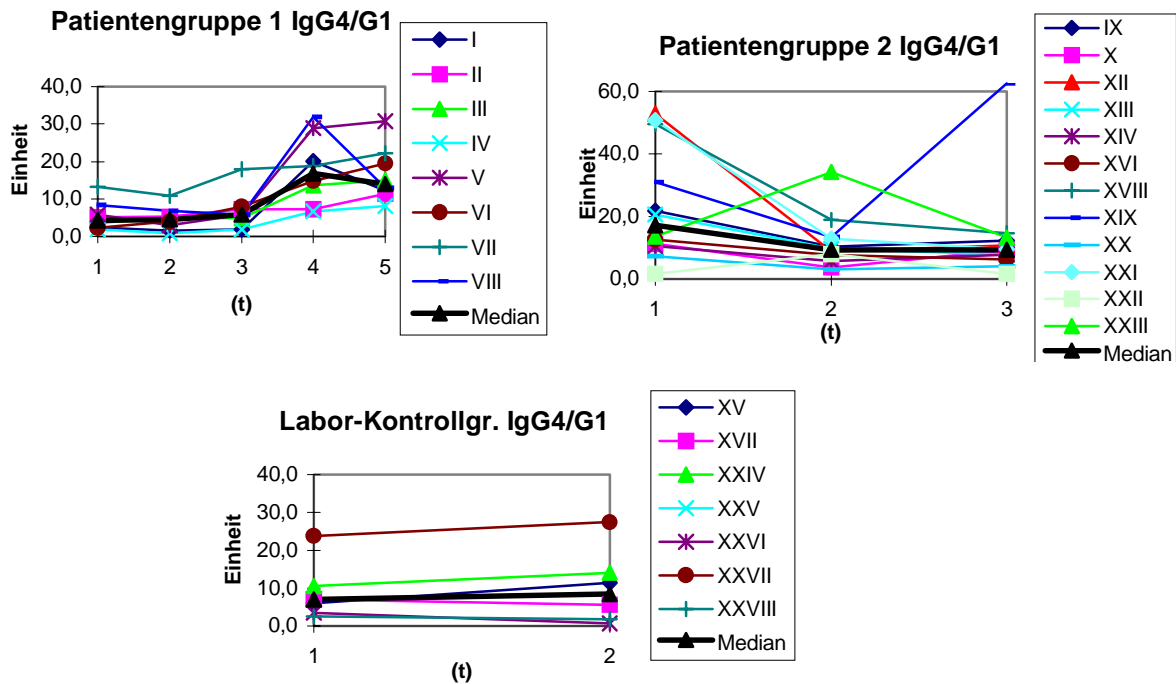


Abb.9d: IgG4/IgG1-Quotient: Patientengruppe 1+ 2 und Labor-Kontrollgruppe

3.5.4 Korrelation IgG4 und Anzahl der Injektionen bis zur Höchstdosis

In der Patientengruppe 1 kam es bei den Kindern, die mit dem Minimum von 7 Injektionen bereits die Höchstdosis erreicht hatten, im 1. Behandlungsjahr zu einem Anstieg des IgG4 im Mittel um den Faktor 6 (2/6), während Kinder, die >7 Injektionen dafür benötigten, einen Anstieg um den Faktor 4 (2/11) aufwiesen. Im 2. Jahr kam es bei beiden Gruppen zu einem Anstieg um Faktor 5. In der Patientengruppe 2 wiesen Kinder mit dem Minimum von 7 Injektionen einen durchschnittlich 2.5-fachen (2/10) Anstieg auf im Gegensatz zu jenen mit >7 Injektionen, bei denen es im Durchschnitt zu einem 4-fachen (1/18) Anstieg kam. Im Gesamtkollektiv aller Kinder wiesen die Kindern, bei denen für das Erreichen der Höchstdosis nur die minimale Anzahl von 7 Injektionen gebraucht wurde und die damit letztendlich weniger häufig mit dem Allergen bis zum Erreichen der Höchstdosis in Kontakt kamen, einen mit Faktor 3 (2/10) durchschnittlich geringeren IgG4-Anstieg auf als Kinder, bei denen die SIT bis zum Erreichen der Höchstdosis öfter durchgeführt werden mußte (Faktor 4; 1/18). Da alle Kinder die gleich hohe Höchstkonzentration verabreicht bekamen, kann ein Dosis-Wirkungs-Mechanismus ausgeschlossen werden. Ob nun wirklich die häufigere Auseinandersetzung mit dem Allergen einen Einfluß auf den IgG4 - Spiegel hat, muß disku-

tiert werden. Im gleichen Zeitraum fanden sich jedoch bei der Labor-Kontrollgruppe ohne SIT unveränderte IgG4-Werte.

3.6 Gesamtverlauf

In die Gruppen- Einteilung (→2.3) wurden nur Kinder einbezogen, die sich einer vollständigen SIT mit der Höchstkonzentration 0,6ml Flasche B unterzogen hatten, d.h. alle Kinder außer Kind 1. Als Parameter zur Beurteilung des klinischen Erfolges wurden die Selbsteinschätzung, die Beschwerdeangaben und der QHT herangezogen.

3.6.1 Responder vs. Non-Responder mittels Selbsteinschätzung

Wie unter 2.3 beschrieben erfolgte die Einteilung der Kinder in 3 Gruppen und im folgenden werden die High-Responder den Non-Respondern gegenübergestellt.

Im 1. Behandlungsjahr konnten die Kinder 4,5,7,8,9,20 und 21 in die High-Responder-Gruppe/ Gruppe 1, die Kinder 12,13 und 19 in die Responder-Gruppe/Gruppe 2 und die Kinder 2,3,6,10,14,16,18,22 und 23 in die Non-Responder-Gruppe/Gruppe 3 eingeteilt werden. Für die Zytokine ergab sich 12 Monate nach dem 1. SIT-Zyklus folgendes:

In der Patientengruppe 1 zeigte sich, daß die IFN- γ Freisetzung in der High-Responder-Gruppe im Mittel (Median) höher lag als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.) und daß in der High-Responder-Gruppe weniger IL-5 freigesetzt wurde als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.) (Abb.10b). Der IFN/IL-5 Quotient lag in der High-Responder-Gruppe höher als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.), was auf ein Überwiegen der Th1 Zellen bei den High-Respondern hindeuten könnte.

In der Patientengruppe 2 fand sich bei den Gräsern eine erhöhte IFN- γ Konzentration in der High-Responder-Gruppe gegenüber der Non-Responder-Gruppe (n.s.), aber auch eine erhöhte IL-5 Freisetzung (n.s.). Bei den Allergoiden war die IFN- γ Konzentration in der High-Responder-Gruppe annähernd gleich der in der Non-Responder-Gruppe (n.s.), die IL-5 Konzentration (n.s.) war ebenfalls annähernd gleich (Abb.10b). Vergleicht man nun die Freisetzung beider Zytokine, so ergab sich für die High-Responder-Gruppe ein leicht höherer IFN/IL-5 Quotient bei Stimulation mit den Gräsern (n.s.), bei den Allergoiden lag er leicht unter dem Quotienten der Non-Responder-Gruppe (n.s.). Damit konnte in der Patientengruppe

2 nur bei Stimulation mit den Gräsern ein Überwiegen der IFN- γ Freisetzung in der High-Responder-Gruppe nachgewiesen werden.

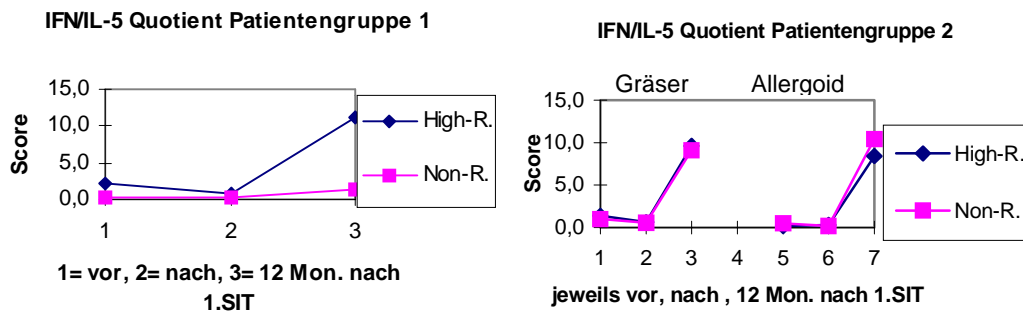


Abb.10a: Responder/Non-Responder: IFN/IL-5 Quotient (Median) nach Selbsteinschätzung

3.6.2 Responder vs. Non-Responder mittels Beschwerdebogen

Die Kinder wurden dazu erneut nach 2.3 in 3 Gruppen eingeteilt (2.3)

Auf die High-Responder-Gruppe entfielen daraufhin die Kinder 4,5,7,8,9,10,12,18,19,20 und 21, auf die Responder-Gruppe die Kinder 2,3,14,16,22 und 23 und auf die Non-Responder-Gruppe die Kinder 6 und 13. Im folgenden werden die High-Responder den Non-Respondern gegenübergestellt:

In der Patientengruppe 1 fand sich nach dem 1. Behandlungsjahr eine höhere IFN- γ Konzentration in der High-Responder-Gruppe als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.) sowie eine niedrigere IL-5 Konzentration (n.s.) (Abb.11b). Der IFN/IL-5 Quotient lag ebenfalls in der High-Responder-Gruppe höher als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.), so daß bei den Kindern mit Verbesserung der Beschwerdesymptomatik in allen 3 Bereichen auch eine höhere IFN- γ -Freisetzung im Vergleich zu den Kindern mit nur geringer bis keiner Verbesserung gefunden werden konnte.

In der Patientengruppe 2 lag das IFN- γ sowohl bei den Gräsern wie auch Allergoiden in der High-Responder-Gruppe höher als in Non-Responder-Gruppe (n.s.), das IL-5 lag ebenfalls bei beiden in der High-Responder-Gruppe jeweils höher als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.) (Abb. 11b). Für den Quotienten zeigte sich, daß die Werte sowohl bei den Gräsern als auch den Allergoiden in der High-Responder-Gruppe höher als in der Non-Responder-Gruppe waren (n.s.), so daß anhand des Quotienten eine vermehrte IFN- γ -Freisetzung bei den High-Respondern angenommen werden kann.

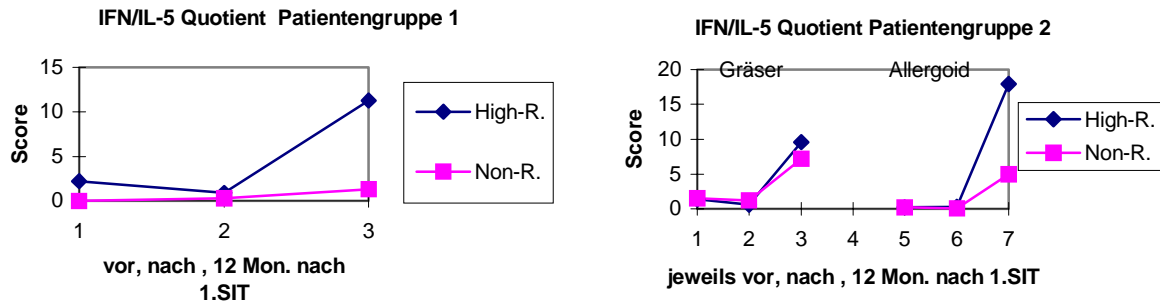


Abb. 11a: Responder/Non-Responder: IFN/IL-5 Quotient (Median) nach Beschwerden

3.6.3 Responder vs. Non-Responder mittels QHT

Wie in 2.3. bereits beschrieben wurde hierzu ein Hautindex aus der jeweiligen Quaddelgröße bei 40.000 SBE/ml bzw. 10.000 SBE/ml dividiert durch die Quaddelgröße einer 1%-Histaminlösung als Bezugsgröße gebildet ($\rightarrow 26$). Ein Index >1 wurde als vorhandene Reaktion auf den jeweiligen Gräserextrakt gewertet, ein Index <1 wurde als fehlende bzw. ungenügende Reaktion gesehen.

Nach Einteilung der Kinder in die 3 Gruppen wie unter 2.3 beschrieben konnten in die High-Responder-Gruppe eingereiht werden die Kinder 5,8,9,10,18,19,20 und 21, in die Responder-Gruppe die Kinder 2,12,13,14,22 und 23. Die Non-Responder-Gruppe bildeten die Kinder 3,4 und 6. Die Kinder 7 und 16 konnten nicht mit einbezogen werden (Hautindex schon vor Therapie bei 40.000 SBE/ml < 1 , Hautreaktion auf den Gräserextrakt < 3 mm als untere Grenze). Vergleich man nun wieder die verschiedenen Zytokine der High-Responder-Gruppe mit der Non-Responder-Gruppe, so läßt sich folgendes erkennen:

In der Patientengruppe 1 lag das IFN- γ in der High-Responder-Gruppe höher als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.), das IL-5 lag in der High-Responder-Gruppe niedriger als in der Non-Responder-Gruppe (n.s.) (Abb.12b). Der IFN/IL-5 Quotient lag in der High-Responder-Gruppe höher als in der Non-Responder-Gruppe- jedoch nicht signifikant-, so daß Kinder mit starker Verbesserung im Prick-Test ein Überwiegen des IFN- γ gegenüber dem IL-5 aufzuweisen scheinen.

Aus der Patientengruppe 2 wurde kein Kind beim Prick-Test in die Non-Responder-Gruppe eingereiht, so daß der Zytokin-Vergleich zwischen den High-Respondern/Non-Respondern nicht durchgeführt werden konnte.

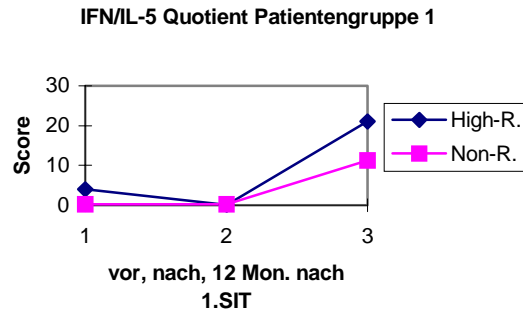


Abb.12a: Responder/Non-Responder: IFN/IL- 5 Quotient (Median) nach QHT

3.6.4 Responder vs. Non-Responder anhand eines Gesamtscores

Anhand des gebildeten Gesamtscores (-2.3) wurden Kinder mit 6-4 Punkten (6 = maximal erreichbarer Score) insgesamt in die Gruppe der Responder, mit 3-0 Punkten in die Gruppe der Non-Responder eingeteilt.

Der Zytokin-Verlauf in der Patientengruppe 1 für das 1.Jahr zeigte, daß die IFN- γ Werte in der Gruppe der Responder deutlich über denen der Gruppe der Non-Responder lagen (jedoch n.s.). Die IL-5 Werte der Responder lagen deutlich unter denen der Non-Responder (jedoch n.s.,(Abb.13b)). Der IFN/IL- 5 Quotient lag bei den Respondern signifikant ($p < 0,05$) über dem der Non-Responder.

In der Patientengruppe 2 lag bei den Gräsern das IFN- γ der Responder signifikant über dem der Non-Responder ($p < 0,05$), das IL-5 lag allerdings fast mit dem der Non-Responder-Gruppe gleich (n.s.). Bei den Allergoiden zeigte sich für das IFN- γ (n.s.) das gleiche Bild, das IL-5 unterschied sich in beiden Gruppen nur dezent (Abb.13b). Der IFN/IL-5 Quotient lag bei den Gräsern in der Gruppe der Responder signifikant ($p < 0,05$) über dem der Non-Responder, was für ein Überwiegen der Th1-Zellen mit der damit verbundenen klinischen Verbesserung sprechen könnte. Bei den Allergoiden lagen die Werte der Responder ebenfalls deutlich höher, jedoch nicht signifikant.

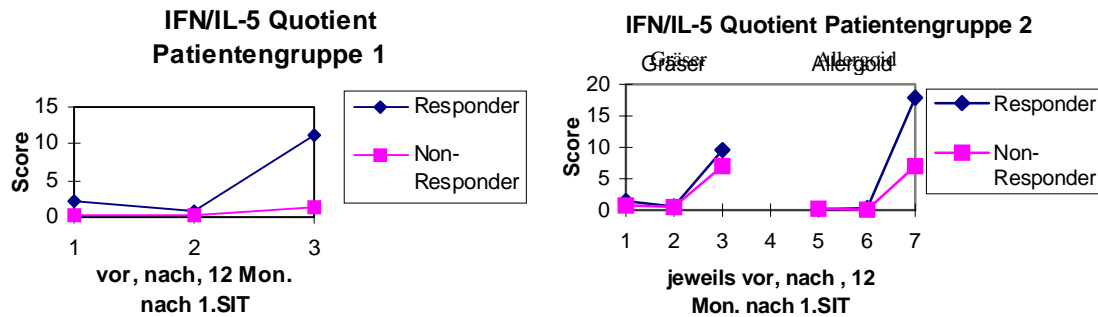


Abb. 13a: Responder/Non-Responder: IFN/IL- 5 Quotient (Median) nach Gesamtscore

Betrachtet man die Non-Responder- Kinder der Patientengruppe 1 im 2. Therapiejahr, so kann man folgendes feststellen: Kind 2 wurde nach dem 2. SIT-Zyklus mit insgesamt 3 Punkten weiterhin in die Gruppe der Non-Responder eingestuft, so daß die SIT auch im 2. Jahr nicht zum erhofften Erfolg geführt hatte. Kind 3 zeigte auch im 2. Therapiejahr kaum eine Verbesserung und mußte mit 0 Punkten erneut in die Gruppe der Non-Responder eingestuft werden, so daß die SIT auch hier ihre Wirksamkeit nicht zeigen konnte. Kind 6 erzielte im 2. Jahr 5 Punkte, wonach es den Respondern zugeordnet werden konnte, so daß die SIT im 2. Jahr hier noch zu einer Verbesserung geführt hatte. Somit waren nach 2 Jahren Hyposensibilisierung neben Kind 1- bei welchem die SIT abgebrochen werden mußte - nur noch die Kinder 2 und 3, bei welchen die Hyposensibilisierung überhaupt nicht zu einem klinischen Erfolg geführt hatte. Damit konnte gezeigt werden, daß nach 2 Jahren SIT bei 5 von 8 Kindern (62.5%) eine klinische Verbesserung erreichbar wurde.

3.6.4.1 Gesamtkollektiv (Patientengruppe 1 und 2) und IFN/IL-5 Quotienten-Verlauf

Da der IFN/IL-5 Quotient von Unterschieden des Stimulationsmodus in der Zellkultur weitgehend unabhängig ist, wurde nun ein Quotient für beide Patientengruppen gebildet. Für das Gesamtkollektiv dieser Kinder ließ sich somit anhand des IFN/IL-5 Quotienten (Median) bei Stimulation mit Gräsern zeigen, daß nach dem 1. Behandlungsjahr in der Gruppe der Responder der Quotient signifikant ($p < 0.05$) höher lag als in der zu vergleichenden Gruppe der Non-Responder. Ob sich hinter der klinischen Verbesserung und dem Anstieg des Quotienten am ehesten eine Zunahme des IFN- γ oder eher eine Abnahme des IL-5 verbirgt, muß diskutiert werden.

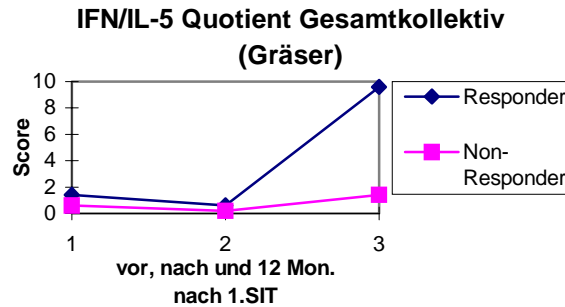


Abb.14 :IFN/IL-5 Quotient (Median): Gesamtkollektiv (10 Responder, 7 Non- Responder)

3.6.5 Responder vs. Non-Responder unter physiologischen Bedingungen

Unter Berücksichtigung der Pollenkonzentration, wie sie in etwa in unserer Umwelt gefunden wird (Tab.7), wurde nun die Zytokinausschüttung und das Verhalten der Lymphozyten bei einer von uns verwendeten Konzentration von 100 PNU/ml bzw. 7,8 µg/ml untersucht, die der physiologischen Konzentration am nächsten lag.

Dabei fand sich in der Patientengruppe 1 ein nicht signifikant höheres IFN- γ und nicht signifikant niedrigeres IL-5 in der Gruppe der Responder gegenüber den Non-Respondern (Abb.15b). Der Quotient der Responder lag signifikant ($p < 0,05$) über dem der Non-Responder. Bei der Patientengruppe 2 unterschieden sich die IFN- γ und IL-5 Konzentrationen sowohl bei den Allergoiden wie auch den Gräsern nach dem SIT-Zyklus zwischen beiden Gruppen nicht (n.s.,(Abb.15b)). Der Quotient war ebenfalls nicht signifikant voneinander abweichend. So lag der Quotient des Gesamtkollektivs unter der Stimulation mit 100PNU/ml in beiden Gruppen etwa gleich hoch.

Insgesamt scheint damit eine Stimulation mit Gräsern in einer Konzentration, wie sie in der Natur vorkommt, nicht auszureichen, um in der Zellkultur eine sich signifikant unterscheidende Zytokinfreisetzung, wie sie bei höheren Konzentrationen gefunden wurde, zu messen.

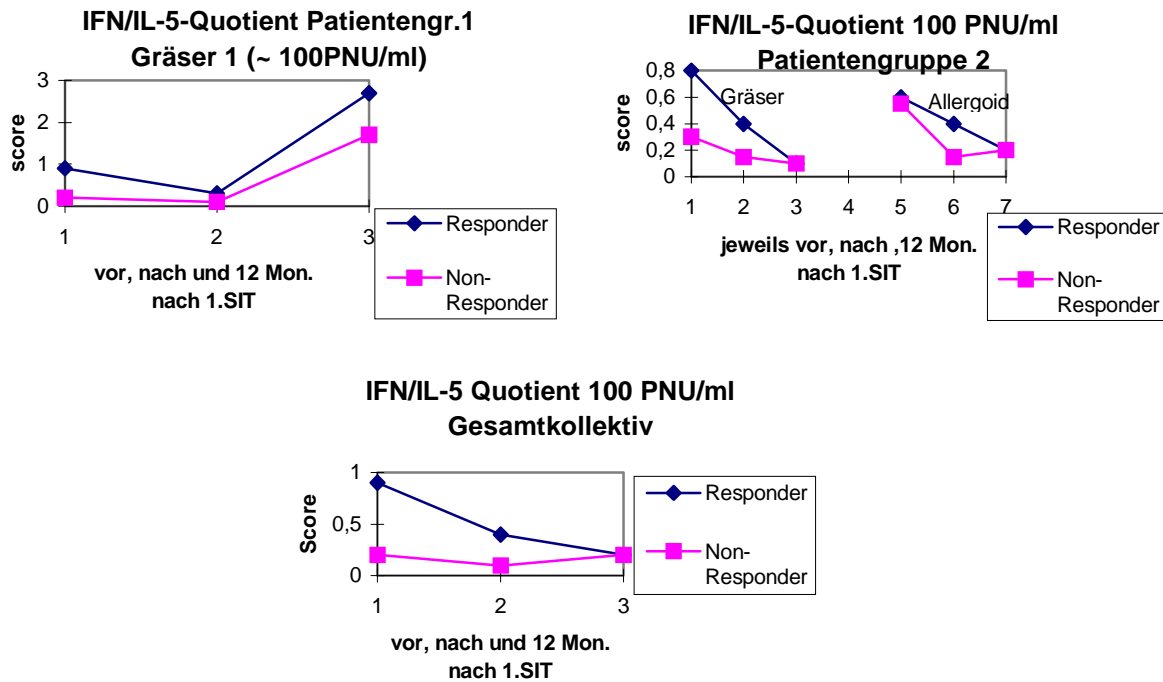


Abb.15 a: Responder/Non-Responder: IFN/IL-5 Quotient (Median) nach Gesamtscore bei 100 PNU/ml

3.6.6 Responder vs.Non-Responder und Immunglobuline

Betrachtet man nun in den beiden Gruppen den Verlauf der Immunglobuline im Median, so zeigte sich, daß in der Patientengruppe 1 das IgG4 (n.s.), IgG1 (n.s.) wie auch des IgE (n.s.) in der Gruppe der Responder höher lag als in der Gruppe der Non-Responder. Der IgG4/G1-Quotient war nach dem 1. Behandlungsjahr bei den Respondern niedriger (n.s.). In der Patientengruppe 2 zeigte sich genau das Gegenteil: das IgG4, IgG1 und IgE der Responder-Gruppe lag niedriger (n.s.) als in der Gruppe der Non-Responder, der Quotient war bei den Respondern höher. Für das Gesamtkollektiv ergab sich damit, daß das IgG4 (n.s.) wie auch das IgG1 (n.s.) bei den Respondern nach dem 1. Behandlungsjahr niedriger lag als bei den Non-Respondern, das IgE wie auch der Quotient waren in beiden Gruppen annähernd gleich (Abb.16a+b). Das IgE veränderte sich im Verlauf des 1. SIT-Zyklus in keiner Gruppe signifikant, hingegen stieg das IgG4 im Vergleich zu vor der Therapie in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01/ 0,05$) um Faktor 3 vs.4 an, unmittelbar nach dem SIT-Zyklus signifikant ($p < 0,01/ 0,05$) um Faktor 16.5 vs.19 an. Das IgG1 stieg in beiden Gruppen nach der Therapie signifikant ($p < 0,01/ 0,05$) um Faktor 5 vs. 6 und unmittelbar nach dem SIT-Zyklus signifikant ($p < 0,01/ 0,05$) um Faktor 35.8 vs. 32.4 an. Der IgG4/IgG1- Quotient fiel in der

Gruppe der Responder signifikant ($p < 0,05$) um durchschnittlich Faktor 0.65 ab, wohingegen er bei den Non-Respondern mit Faktor 1 konstant blieb. Unmittelbar nach dem SIT-Zyklus zeigte sich der gleiche Verlauf mit Faktor 0.4 vs. 1.4. Im 2.Jahr ließ sich in der Patientengruppe 1 kein signifikanter Unterschied in allen Immunglobulinen zwischen beiden Gruppen finden, das IgG4 stieg aber mit Faktor 25.5 vs. 10 und das IgG1 mit 6.2 vs.3.1 in der Gruppe der Responder jeweils stärker an als in der Gruppe der Non-Responder, wenn auch nicht signifikant (keine Abb.).

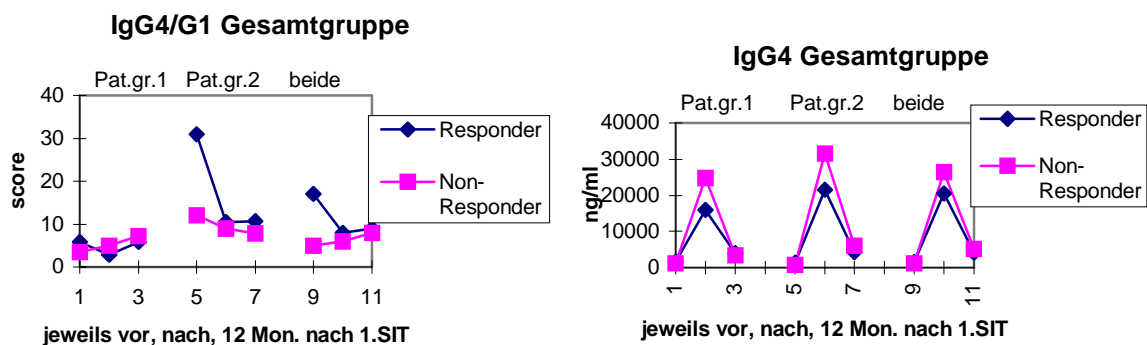


Abb. 16a: Responder/Non-Responder: IgG4/G1 und IgG4 Gesamtkollektiv

3.6.7 Responder vs. Non-Responder und Labor-Kontrollgruppe

Ein Vergleich der nicht hyposensibilisierten Labor-Kontrollgruppe mit den Respondern und Non-Respondern der SIT-Gruppen zeigte, daß der Zytokinverlauf der Labor-Kontrollgruppe sich dem Verlauf der Therapiegruppen tendenziell anglich, sowohl bei den Gräsern wie auch den Allergoiden. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich dabei weder vor noch nach dem 1.Jahr. Bei den Immunglobulinen fand sich jedoch ein signifikanter ($p < 0,01 / < 0,05$) Unterschied zwischen beiden Gruppen beim IgG4 und IgG1. Beide Immunglobuline waren nach 12 Monaten in der Gruppe der hyposensibilisierten Responder signifikant höher als in der Labor-Kontrollgruppe (Abb.17). Das IgE und der IgG4/G1-Quotient unterschieden sich nicht signifikant (keine Abbildung). Dieses Ergebnis verdeutlicht nochmals den Effekt der SIT auf die Immunglobuline- v.a.IgG4 und IgG1-, der bei der Labor-Kontrollgruppe ausblieb.

4 Diskussion:

4.1 Hyposensibilisierung und Krankengut

Allergische Erkrankungen als Überreaktion des Immunsystems gegen normalerweise harmlose, ubiquitär in unserer Umgebung vorkommende Allergene sind seit langer Zeit bekannt. Die Pollinose als eine häufige allergische Erkrankung scheint in letzter Zeit immer mehr zuzunehmen (16). Die spezifische Immuntherapie (SIT) mit Allergenextrakten ist zur Zeit die einzige kausale und präventive Behandlungsmöglichkeit einer solchen IgE vermittelten Allergie.

4.1.1 Patientenauswahl und Ein/Ausschlusskriterien

Da die Durchführung einer SIT nicht immer ohne lokale oder systemische Nebenwirkungen ist, sollte vor Beginn eine strenge Indikation gestellt werden. Neben der entsprechenden langjährigen klinischen Symptomatik waren ein positiver Pricktest und RAST, wie auch in anderen Studien (13,18), als Einschlusskriterien vorausgesetzt. Bei allen Probanden war die Indikation zur Hyposensibilisierung durch den Kinderarzt oder durch eine Allergieambulanz einer Kinderklinik gestellt worden. Die Labor-Kontrollgruppe in dieser Studie bestand aus 2 Kindern, die bzw. deren Eltern eine Hyposensibilisierungstherapie trotz Indikationsstellung ablehnten und 5 Erwachsenen mit entsprechend langjähriger Pollinosesympptomatik und den entsprechend positiven Einschlusskriterien. In der Labor-Kontrollgruppe wurde keine Hyposensibilisierungstherapie durchgeführt, die Monitorparameter wurden im Verlauf der Untersuchung jedoch erfaßt. Aus ethischen Gründen bildeten wir keine Kontrollpatientengruppe mit Kindern, die die Indikation zur Hyposensibilisierungstherapie erfüllten und von uns bewußt nicht oder nur mit einem Placebopräparat behandelt werden sollten.

Die Anzahl der Kinder lag mit 8 bzw. 12 Kindern pro Gruppe in dem Umfang wie bei Ebner (17), Secrist (51) oder Malling (41). Andere Studien nahmen nur 4 bzw. 5 Patienten auf (2,43). Eng (18) arbeitete ebenfalls mit Kindern, sämtliche andere Studien schlossen überwiegend nur Erwachsene ein. In unsere Studie wurden nur Kinder ohne schweres Asthma oder perenniale Allergien eingeschlossen. Wir fanden vor Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede der Zytokin- und Immunglobulin-Konzentrationen zwischen der Labor-Kontrollgruppe und den beiden Patientengruppen.

Beide Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich der Bestimmungsmethode der Zytokine in der Zellkultur, da als Kulturmedium zum einen 1%-iges FCS und zum anderen serumfreies Ultraculture verwendet wurde. Diese Veränderung war nach der Pilotphase notwendig, da durch das FCS selbst z.T. eine so starke Zell-Stimulation ausgelöst wurde, daß die Gräserextrakte keine zusätzliche Wirkung mehr ausüben konnten (→26). Auch wurden daraufhin höhere Gräser- und Allergoid-Konzentrationen in der Patientengruppe 2 verwendet. Aufgrund der unterschiedlichen Labormethode und der Zeitversetzung um 1 Jahr wurden die beiden Patientengruppen getrennt ausgewertet. Lediglich beim IFN/IL5 Quotienten wurde ein Gesamtkollektiv zur Auswertung gebildet, da hier die unterschiedlichen Stimulationsmethoden der Zellkulturen nicht ergebnisrelevant sind.

4.1.2 SIT mit Allergoidextrakt und deren Verträglichkeit

Bereits 1970 versuchten Marsh und Hadda durch Modifikation von nativen Allergenen eine Herabsetzung der allergischen Aktivität unter Erhalt der Immunogenität zu erzielen (12).

Heute ist bekannt, daß die T- Helferzellen nicht mit den nativen, intakten Allergenmolekülen, sondern mit Peptid-Fragmenten (T-Zellepitope) reagieren (12). Durch Aldehyd- Behandlung modifizierte Allergoide führen daher durch Verlust von B-Zell-Epitopen zu einer verminderten Allergenität bei erhaltener Immunogenität über ihre T-Zell-Epitope (20). Die klinische Wirksamkeit dieser Allergoide wurde bereits in mehreren Studien belegt (13,18,56).

Wie bei allen Allergenpräparaten wurde die Dosissteigerung der individuellen Empfindlichkeit angepaßt, wobei die Modifikationsrate aufgrund von Nebenreaktionen mit 12.5(1.SIT)/12.5%(2.SIT) in der Patientengruppe 1 bzw. 8.3% (1.SIT) in der Patientengruppe 2 nicht höher lag wie in anderen Studien zuvor (18,24,56)

An Nebenwirkungen des in dieser Studie verwendeten 6-Gräserallergoids (Allergovit, Allergopharma) traten bei 0/3% bzw.10.2% der Injektionen lokale Sofortreaktionen >5cm auf, welche damit über den Ergebnissen von Eng (18) und Tari (56) lagen (2.2 vs.1.5%). Die verzögerten Lokalreaktionen >5cm lagen mit 4.6/0% bzw.2% gleich mit denen von Eng (4.7%). Damit wurden lokale Sofortreaktionen trotz des Depot-Allergoids noch relativ häufig ausgelöst. Leichte systemische Reaktionen entsprechen mit 6/0% bzw. 3% denjenigen anderer Kurzzeittherapien (18,56). Insgesamt stellte die Kurzzeit-Hyposensibilisierung mit Depot-Allergoid eine gut akzeptierte Therapiemaßnahme dar, welche im allgemeinen gut vertragen wurde.

4.2 Parameter zur Überprüfung des klinischen Verlaufs während der SIT

4.2.1 Subjektiv mittels Beschwerdebogen

Parameter zur Feststellung des klinischen Verlaufs waren die subjektiven Angaben über Augen-, Nasen- und pulmonale Beschwerden. Dabei konnte ein sehr ähnliches Ergebnis wie bei Eng (18) gefunden werden: bei 87.5% in der Patientengruppe 1 bzw. 100% in der Patientengruppe 2 besserten sich die Augenbeschwerden, bei 62.5% bzw. 66.6% besserten sich die Nasenbeschwerden und bei 62.5% bzw. 66.6% die pulmonalen Beschwerden im 1. Behandlungsjahr. In der Patientengruppe 1 hatten im 2. Jahr 6 von 8 Kindern mehr Nasenbeschwerden, Augen und Lungenbeschwerden reduzierten sich jedoch weiter.

4.2.2 Mittels Patientenkalender

Um den Verlauf der Beschwerden und des Medikamentenverbrauchs für jedes einzelne Kind mit dem Pollenflug an jedem einzelnen Tag vergleichen zu können, wurde den Patienten wie in anderen Studien zuvor (5,13,56,59) ein Beschwerdekalendar ausgeteilt. Dabei fand sich insgesamt zwar ein Rückgang des Medikamentenverbrauchs wie bei Dolz (13) und Tari (56), da jedoch nur wenige Kinder ihren Kalender nach der Saison abgegeben hatten bzw. während der Pollensaison wirklich zuverlässig geführt hatten, konnte aus dem Beschwerdekalendar kein weiterer Aspekt zur klinischen Verlaufsbeobachtung gewonnen werden. Zur Einteilung in Therapie-Responder und Non-Responder und zum Vergleich mit den Monitorparametern wurden deshalb die Patientenkalender nicht mit herangezogen.

4.2.3 Subjektiv mittels Selbsteinschätzung

Die Selbsteinschätzung erwies sich in unserer Studie als der Parameter, der am meisten mit der ärztlichen Befundung übereinstimmte. Als subjektiver Parameter ist die Selbsteinschätzung natürlich vom jeweiligen Leidensdruck der Patienten abhängig, der bei gleicher Symptomatik oft sehr unterschiedlich von den einzelnen Patienten empfunden wird. Zum anderen spielt die unterschiedliche Beschwerdedauer eine wichtige Rolle, so daß es insgesamt schwierig ist, die Selbsteinschätzung als einzigen subjektiven Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit zu verwenden. Zur Einteilung in Therapie-Responder und Non-Responder und zum

Vergleich mit den Monitorparametern wurden deshalb die Selbsteinschätzung nur in Kombination mit dem Beschwerdebogen und dem quantitativen Hautpricktest (QHT) herangezogen.

4.2.4 Objektiv aus ärztlicher Sicht

Ein weiterer Parameter zur Einschätzung des klinischen Verlaufs war die Beurteilung der Patienten aus ärztlicher Sicht. Dazu wurde das Schema von Frank (25) verwendet, welches auch in der Studie von Malling & Djurup angewandt wurde (41). Dabei konnte in der Patientengruppe 1 ein Erfolg bzw. Teilerfolg bei 87.5/ 100% der Kinder verbucht werden (2.2.5). In der Patientengruppe 2 bei 91.6%, womit insgesamt für 85% aller Kinder die SIT aus ärztlicher Sicht einen klinischen Erfolg einleitete.

In der Studie von Frank (25) fand man vergleichbare Erfolgszahlen. Bei Malling & Djurup (41) fand sich dieser Erfolg nur bei 5 von 11 Patienten (45%), wobei die restlichen 6 Patienten noch in 2 Gruppen unterteilt wurden. Malling & Djurup führten allerdings eine Langzeit- SIT gegen Schimmelpilze durch, was aufgrund der geringeren Erfahrung und den weniger angepassten Präparaten zu dem unterschiedlichen Ergebnis geführt haben könnte.

Die ärztlich Beurteilung stellt nach unseren Ergebnissen einen einfach durchzuführenden Parameter in der Überwachung der SIT dar, der mit der Selbsteinschätzung gut übereinstimmt.

4.2.5 Mittels nasalem Provokationstest

Der nasale Provokationstest als Maßstab der Reaktionsbereitschaft auf die Aeroallergene ergab im 1.Jahr in der Patientengruppe 1 mit 50% Verbesserung ein vergleichbares Ergebnis wie bei Klimek (37), wohingegen die Patientengruppe 2 in unserer Studie deutlich schlechter abschnitt (25%). Berücksichtigt man nun, daß 62.5/75% (1.SIT/2.SIT) der Patientengruppe 1 bzw. 66.6% der Kinder der Patientengruppe 2 eine Besserung ihrer pulmonalen Beschwerden angaben, im Provokationstest aber nur 50/37.5% bzw. 25% eine deutlich geringere Reaktion zeigten, wird deutlich, daß der Provokationstest nicht mit den subjektiven Angaben übereinstimmt. Im Gegensatz zu Tari (56) wurde in unserer Studie nicht versucht, die Allergendosis dabei stufenweise zu steigern. Nach unseren Ergebnissen stellt sich der Provokationstest als ein für Kinder nicht geeignetes Mittel dar, um die subjektiven Beschwerdeangaben zu objektivieren. Die korrekte Durchführbarkeit des Testablaufs und die Wiederholbarkeit war in unserem Kinderkollektiv nicht gegeben.

4.2.6 Einfluß des Applikationsmodus und der Beobachtungsdauer

Kaum eine der bisher veröffentlichten Studien umfaßt wie unsere Studie einen Beobachtungszeitraum von mehr als 1 Jahr. Kuhn (38) und Munoz (44) beobachteten wie auch Dolz (13) ihre Probanden über 3 Jahre. Vergleicht man dabei die Ergebnisse mit der Art und der Verabreichung der SIT, so findet man große Unterschiede. Eine ultra-rush SIT bei einer Hyposensibilisierung gegen Biene wie sie von mehreren Autoren (2,34) durchgeführt wurde, weist eine insgesamt schnellere Veränderung der Zytokine auf. Sie reflektiert am ehesten die normale Immunität des Bienengiftallergikers, da sich die Route des Eintritts nicht sehr von der natürlichen unterscheidet. Andere Autoren (5,18,43) führten wie wir eine semirush bzw. prä Saisonale SIT durch, wobei die alleinige Applikation von Birken-Allergenen eine weniger umfangreiche Immunisierung darstellt. Die meisten Autoren (7,17,41,46,55,56,57,59) entschieden sich für eine Langzeit- SIT, wo das ganz Jahr über Allergene in 4-wöchentlichen Abständen appliziert werden. Die unterschiedlich lange Auseinandersetzung des Organismus führte daher auch zu den z.T. kontroversen Ergebnissen, wobei unabhängig von der Art und der Dauer in keiner der Studien bis auf Moverare (43) ein Zweifel an der Wirksamkeit der SIT aufgekommen war. Über den Wirkmechanismus konnte allerdings bisher noch keine einheitliche Aussage getroffen werden. Hinsichtlich der Klinik muß auch unterschieden werden, ob das Vergleichskollektiv wie in unserer Studie eine Kontroll- (18,51,55) oder eine Placebogruppe (3,5,13,41,56) ist, da Placebogruppen aufgrund der eingeschränkten Medikamenteneinnahme und den daher gleichen Bedingungen wie in der Verum-Gruppe ein wirklich vergleichbares Kollektiv darstellen. In unserer Studie wurden nur immunologische Parameter mit der Kontrollgruppe verglichen, so daß hinsichtlich der Klinik keine Angaben über Unterschiede gemacht werden können. Ein ebenfalls wichtiger Aspekt ist die Art des verwendete Allergens. Bei der sehr lange praktizierten SIT mit nativen Allergenen konnte die Allergendosis aufgrund der IgE- vermittelten Nebenwirkungen nicht beliebig erhöht werden, was sich durch die Weiterentwicklung zu den Allergoiden entscheidend änderte. Bousquet (8) und andere konnten dabei eine gesteigerte Immunantwort mit den Allergoiden nachweisen, welche sich in unserer Studie nicht bestätigen ließ. Wir fanden bei den Allergoiden eine insgesamt geringere Zytokinausschüttung als bei Stimulation mit nativen Allergenen.

4.3 T-Zell-Funktion und Regulation der Zytokine

Obwohl es immer noch keine klare Übereinkunft hinsichtlich der Wirksamkeit der SIT gibt, so gilt dennoch die allergische Rhinitis als eine besondere Form der zellvermittelten Immunität, in der T-Zellen und deren Zytokine eine wesentliche Rolle spielen. Die Atopie könnte darin als hauptsächlich Th2-vermittelte Entzündungsreaktion gesehen werden und der klinische Erfolg der Hyposensibilisierung durch eine Veränderung der T-Zellreaktivität und deren Zytokinproduktion erkennbar sein. Bei Allergikern dominieren die allergenspezifischen Th2- über die Th1/Th0-Lymphozyten (14,30,49). Art und Konzentration des Allergens sowie die Art der Antigen-präsentierenden Zellen (APC) spielen dabei eine wichtige Rolle (35). So werden Allergoide von spezialisierten APC aufgenommen und über diesen Weg bevorzugt eine Th0/Th1 Differenzierung ausgelöst (22) wohingegen B-Lymphozyten Allergoide nur in sehr geringem Maße binden können. Unveränderte Allergene werden hingegen über IgE vermittelte Mechanismen aufgenommen, was zu einer Bevorzugung der Stimulation von Th2-Zellen führt (22). Daher kann bei Verwendung von Allergenen die Dosis nicht beliebig gesteigert werden, für eine Umorientierung sind aber hohe Allergendosen notwendig (20).

4.3.1 IgE und klinische Effektivität

Die Bildung von IgE durch B-Lymphozyten ist ein T-Zell kontrollierter Prozeß. Die Kooperation zwischen T-Helfer- und B-Zelle ist nur möglich, wenn die Th-Zelle selbst durch das Allergen aktiviert wird (20). Dabei spielen v.a. IL-4 und IL-5 eine Rolle, welche von Th-2 Zellen produziert werden. IL-5 führt nur unter gleichzeitiger Anwesenheit von IL-4 zur IgE-Produktion, wohingegen IL-4 als Hauptstimulator gilt (47). Vereinfacht kann damit bei hohem IgE auf eine Th-2 dominierte Abwehrlage geschlossen werden. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß IgE saisonalen, expositionsbedingten Schwankungen unterworfen ist (58).

In vorangegangenen Studien wie von Moverare (43), Durham (15), Evans (19), Dolz (13) oder Umetsu (6) konnte wie auch in unserer Studie keine Zusammenhang zwischen der klinischen Besserung der Beschwerden und der IgE-Produktion gefunden werden. Weder Responder noch Non-Responder zeigten wie auch die Labor-Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der IgE-Konzentration, so daß sich das IgE in unserer Studie im Gegensatz zu Tanaka (55) nicht als geeigneter Parameter zur Wirksamkeit der SIT erwies. Davon ausgenommen werden muß die Insektengift- Allergie, die Th0 reguliert und mit einem exzessiven

IgE- Anstieg verknüpft ist. Bei dieser SIT stellt das IgE einen guten Verlaufsparemeter dar, wobei Akdis (2) den Erfolg in einem Anstieg sieht. Der unmittelbar nach der SIT bei uns gefundene (n.s.) Anstieg des IgE könnte trotz induzierter Anergie durch ein noch eher Th2 orientiertes Zytokinmuster erklärt werden.

4.3.2 IgG und Effektivität

Die IgG- Produktion stellt einen T-Zell abhängigen Prozess dar, der durch Il-4 und IFN- γ reguliert wird. Bei der SIT hat das IgG an verschiedenen Mechanismen wie z.B. der Neutralisierung von Allergenen, Inhibierung der IgE-Synthese und Sensibilisierung der Typ1 Effektorzellen teil (41). IgE und IgG (außer IgG4) binden beide über den Fc-Rezeptor an Mastzellen und B-Lymphozyten, wobei IgE \gg IgG an der Mastzell-Degranulation beteiligt ist. Seit etlichen Jahren wird postuliert, daß diese Antikörper -v.a. IgG4- in der Lage sind, Allergene zu binden, ohne eine Bindung mit dem Fc-Rezeptor der Granulozyten oder Mastzellen einzugehen (1), so daß es zu einer Inaktivierung der Allergene ohne Freisetzung von Mediatoren -wie z.B. des Histamins bei IgE- Bindung- kommt. Vorangegangene Studien wie von Bousquet (8) oder Jutel (34) machen derartige „blockierende“ Antikörper für den Erfolg der SIT verantwortlich, wohingegen Birkner (7) und Malling (41) IgG4 nicht als blockierende Ak sehen.

Während Jutel (34) im Rahmen der SIT einen Anstieg von IgE und IgG4 findet, kommt es bei Evans (19) wie auch in unsere Studie zu keiner IgE- Veränderung bei gleichzeitig starkem Anstieg des IgG4. Unsere Daten zeigen, daß der Erfolg der SIT im Hinblick auf eine klinische Besserung nicht mit dem Anstieg des IgG1 und IgG4 korreliert. Etliche andere Studien (5,7,13) kamen zu dem gleichen Ergebnis, daß erhöhte IgG4-Spiegel nicht mit einem Erfolg oder Mißerfolg der SIT verknüpft sind. Malling & Djurup (41) hingegen fanden, daß ein Anstieg von IgG1 oder IgG4 mit einem klinischen Mißerfolg korreliert waren. Fling et al. (23) fand zwar eine Korrelation zwischen dem IgG4- Anstieg und einer verminderten Hautreaktion vom verzögerten Typ, jedoch keine Korrelation mit der Veränderung des Beschwerde- und Medikamentenscores. Bei uns kam es vielmehr bei allen Probanden mit SIT- unabhängig ob Responder oder Non-Responder- zu einem IgG1- und IgG4- Anstieg, während in der Labor-Kontrollgruppe kein Anstieg zu verzeichnen war. Erst im 2.Jahr war ein stärkerer (n.s.) Anstieg von IgG4 und IgG1 bei den Kindern zu verzeichnen, die sich auch klinisch gebessert hatten. Unsere Daten zeigen allerdings einen signifikanten Abfall des IgG4/IgG1-Quotienten unmittelbar nach der 1.SIT nur bei den Respondern, was Malling (41) im Gegensatz zu Bufe

(10) als einen prognostischen Faktor sieht. Übereinstimmungen zwischen IgG1 oder IgG4 und den Nebenwirkungen der SIT fanden wir nicht, Malling (41) fand eine Korrelation zwischen den NW und IgG1 bei seinen Patienten, wobei viele NW mit einem hohen prätherapeutischen IgG1 verbunden waren.

Ein wichtiger Punkt bei der Interpretation der IgG-Werte ist die Abhängigkeit der Antikörper-Produktion von der Allergenmenge und -art. Allergoide nehmen wie bei Akdis (1) beschrieben v.a. Einfluß auf die IgG4-Produktion, was in beiden Gruppen zu einem deutliche Anstieg geführt hat. Viel Allergen/Allergoid stimuliert das IgG4, was den geringeren IgG4-Anstieg bei Kindern, die weniger Injektionen bis zur Höchstkonzentration benötigten, erklärt. Daß der IgG4/G1-Quotient trotz Steigerung des IgG1 bei nachweislicher Umorientierung in Richtung Th1 durch die SIT nur im 1. Jahr abgefallen war und anschließend wieder angestiegen war, könnte durch den beschriebenen (1) überwiegenden Einfluß des Allergoid auf das IgG4 zu erklären sein.

4.3.3 IL-5 und IFN- γ als Monitorparameter in Korrelation mit dem klinischen Verlauf

Die IL-5 Produktion spiegelt zusammen mit IL-4 die Aktivität der Th2-Zellreihe wieder. Diese als Teil der humoralen Immunantwort wird über B-Lymphozyten aktiviert, wobei die Konzentration der stimulierten B-Zellepitope sowie Art und Menge der APC entscheidend sind (20,35). Allergene in niedriger Konzentration führen eher zu einem Th2-Antwortmuster, wohingegen Allergoide nur in geringen Maße an B-Zellen gebunden werden können. Damit induzieren Allergoide weniger IL-5 als Allergene, was als Wirkmechanismus bei der SIT diskutiert wird. IFN- γ als zellvermittelte Immunantwort hingegen wird durch Makrophagen und T-Zellen aktiviert, wobei Allergoide selbst mit den T-Zellen reagieren (21). Dies führt zu einer Th1-Antwort des Immunsystems. Hochdosierte Allergene (und Allergoide) hemmen die IL-5 Synthese, steigern aber die Zellproliferation und die IFN- γ Synthese (20,21), wenig Allergen bewirkt das Gegenteil.

Diese Ergebnisse konnten auch in unserer Studie nachvollzogen werden: die IL-5 Produktion war bei der in-vitro Stimulation mit den Allergenen insgesamt höher als bei den Allergoiden und stieg mit sinkender Allergen-Konzentration an. In der Patientengruppe 1 waren bei insgesamt niedrigen Allergenkonzentrationen kaum Unterschiede zu bemerken. Die IFN- γ Synthese wurde durch hohe Konzentrationen an Allergenen stimuliert, bei den Allergoiden war dieser Effekt nicht einheitlich zu erkennen. Wir fanden bei den Allergoiden eine geringere IFN- γ

Ausschüttung als bei den Allergenen. Bei Allergoidkonzentration 5000 PNU/ml wurde die Zytokin-Sekretion unterdrückt.

Betrachtet man wie in vorangegangenen Studien nun den IL-5 und IFN- γ Verlauf aller Probanden, so konnte auch in unserer Studie insgesamt ein Abfall des IL-5 bei gleichzeitigem Anstieg des IFN- γ -wenn auch nicht immer signifikant- durch die SIT festgestellt werden. Dabei fand sich unmittelbar nach dem 1.SIT-Zyklus je nach in vitro Stimulation ein zunächst gleichbleibendes IFN- γ (niedrige Konz.) bzw. ein Abfall des IFN- γ (hohe Konz.), welcher als Ausdruck einer zellulären Anergie zu sehen ist. Dies könnte man als "Scheinabfall" bezeichnen, denn das IFN- γ steigt bei der Abnahme nach Pollensaison wieder signifikant an (\rightarrow 3.3.3), das IL-5 nur gering. Zu diesem Ergebnis kamen auch Jutel (34) sowie Ebner (17) und Benjaponpitak (6), wobei letztere IL-4 anstelle von IL-5 gemessen haben. Autoren wie Durham (14,15) oder Varney (60) hingegen fanden einen Anstieg des IFN- γ bei gleichbleibendem IL-5, Tanaka (55), O'Brien (46) oder Akdis (2) sehen den Effekt der SIT in einem Abfall von IL-5+ IL-4 sowie IFN- γ .

In vorangegangenen Studien wurde die Auswertung der Zytokin-Messungen allgemein vorgenommen und nie unterschieden, ob es sich um Therapie-Responder oder Non-Responder handelte. In unserer Studie konnte festgestellt werden, daß Patienten, bei denen ein klinischer Erfolg nachweisbar war, niedrigere IL-5 Werte (jedoch n.s.) nach der SIT aufwiesen als Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die SIT. Insgesamt fielen in beiden Gruppen die IL-5 Werte ab. Das IFN- γ der Responder war bei allen Messungen nach der SIT deutlich -wenn auch nicht immer signifikant- höher als bei den Non-Respondern. In beiden Gruppen kam es dabei zunächst zu einem meist geringen Abfall des IFN- γ unmittelbar nach der SIT mit anschließend ansteigendem IFN- γ , was bei den Respondern deutlich ausgeprägter war.

Wir postulieren wie auch Jutel (34) und Benjaponpitak (6) einen Abfall von IL-5 und Anstieg von IFN- γ mit einer Umorientierung in Richtung Th1 nach initialer Anergie als Wirkmechanismus der SIT, welcher im 2.Jahr noch deutlicher wird. Der „Scheinabfall“ des IFN- γ unmittelbar nach dem 1.SIT-Zyklus mit Rückgang der Proliferation ist durch eine Anergie zu erklären (\rightarrow 26). Eine indirekte Korrelation zwischen Proliferation und IFN- γ Produktion bei gleichzeitiger direkter Korrelation mit IL-5 konnte dann im weiteren Verlauf beobachtet werden (\rightarrow 26).

Verdeutlichen lassen sich die Ergebnisse noch durch den IFN/IL-5 Quotienten. Wir fanden, daß der Quotient bei den Respondern im Gegensatz zu den Non-Respondern in der Patienten-

gruppe 1 zwar nicht signifikant, in der Patientengruppe 2 und dem Gesamtkollektiv signifikant ($p < 0.05 / < 0.01$) im Vergleich zum Wert vor Therapie erhöht war. Dazu wiesen die Responder signifikant höhere Werte 12 Monaten nach der SIT auf als die Non-Responder. Da es sowohl in der Patientengruppe 2 als auch in der Patientengruppe 1 zu einem IFN- γ Anstieg bei gleichzeitigem IL-5- Abfall gekommen war, läßt sich hinter der klinischen Verbesserung und dem Anstieg des Quotienten am ehesten eine Zunahme der Th1-Zell-tätigkeit vermuten. Warum es 24 Monate nach Therapiebeginn zu einem erneuten Abfall des IFN- γ kommt, muß der weitere Studienverlauf zeigen ($\rightarrow 32$).

In der Labor-Kontrollgruppe ohne SIT war der Zytokin-Verlauf ähnlich wie bei den hyposensibilisierten Kindern, aber weniger ausgeprägt und nicht signifikant. Die Blutabnahme erfolgte bei der Labor-Kontrollgruppe und den Patientengruppen (vor der SIT) in den Wintermonaten und nach der Pollensaison im Winter des darauffolgenden Jahres. Möglicherweise hat die natürliche Pollenexposition über einen langen Zeitraum auch einen Einfluß auf die Immunologie des T-Zell- und B-Zellsystems in vivo und in vitro. Da in der Labor-Kontrollgruppe zu dem Zeitpunkt, als bei den Patientengruppen eine Blutentnahme unmittelbar nach dem SIT-Zyklus erfolgte (N1/N2), keine Kontrollblutuntersuchung durchgeführt wurde, ist ein unmittelbarer Vergleich der Zytokinkonstellation nicht möglich. Eine „spontane“ immunologische Umstellung ist auch ohne SIT- Stimulation zu diesem Zeitpunkt kurz vor dem beginnenden Pollenflug nicht zu erwarten.

Die hyposensibilisierten Patienten sind im Gegensatz zur Laborkontrollgruppe präseasonal auf die Pollensaison "vorbereitet" worden, das Immunsystem konnte bereits reagieren, ein möglicher TH2-TH1 Shift konnte vor Pollenkontakt bereits eingeleitet werden. Prinzipiell ist dies auch die Intention zur Durchführung der präseasonalen SIT. Ein anzustrebendes Ziel ist es, erst kurz vor Einsetzen des Pollenfluges die Therapie mit der Höchstdosis zu beenden, um durch den Pollenkontakt die beginnende Immunstimulation weiterzuführen und das klinische outcome zu verbessern.

4.4 Anergie der Zellen und/oder Shift von Th2 zu Th1 als möglicher Hinweis auf eine erfolgreiche Hyposensibilisierungstherapie

Seit langer Zeit wird in vielen Studien nach dem Wirkmechanismus der SIT geforscht, wobei viele verschiedene Theorien aufgestellt wurden. Zum einen wird eine Anergie der Zellen mit folglich „Immuntoleranz“, zum anderen eine Umorientierung von Th2 zu Th1-Zellen hinter der SIT vermutet. Der genaue Mechanismus ist bis heute noch unklar: „Der Effekt der SIT differiert von Patient zu Patient und von Studie zu Studie“(43).

Nach unserer Studie scheint unmittelbar nach dem SIT-Zyklus eine initiale Anergie der Zellen mit folglich reduzierter IL-5 und IFN- γ Produktion der Wirkmechanismus der SIT zu sein, welche nach einer im ersten Jahr noch eher Th2 geprägten Phase im weiter Verlauf in eine Umorientierung zur Th1-Zelle mündet. Diese Umorientierung wird bereits 12 Monate nach Therapiebeginn sichtbar, wo es zu einem Anstieg des IFN- γ kommt. Nach dem 2.SIT-Zyklus wird diese Anergie jedoch nicht mehr gefunden und es dominiert die Zytokin- Produktion der Th1-Zellen.

Verschieden Autoren (1,14,55) gehen von einer Anergie der Zellen aus, welche nach Akdis (1) zu einer normalen Immunität nach der SIT führe. Tanaka (55) glaubt, daß durch die SIT Th2- und Th1-Zellen unterdrückt werden und so eine T-Zell-Toleranz oder Deletion von allergen- reaktiven T-Zellen erreicht wird. Durham (14,15) sieht als Folge der Anergie eine Zunahme der Th1-Zellen, welche seiner Meinung nach über eine vermehrte IFN- γ - Produktion eine Toleranz erzeugen. Die Zunahme der Th1-Zellen erfolgt entweder direkt oder über die APC. „Unklar bleibt, ob T-Zellen, die nicht proliferieren, die gleichen sind, die Th1-Zytokine produzieren“(14). Für Till (57) ist eine lokale Immunmodulation wichtiger für eine effektive SIT als eine Reduzierung des IL-5, wobei für ihn wie auch Durham das IFN- γ die Schlüsselrolle spielt.

Ebner (17) und Fiebig (20) halten einen Shift von Th2 zu Th1-Zellen für den Wirkmechanismus der SIT. Unklar bleibt dabei für Fiebig, ob die Umorientierung durch Aktivierung von CD8⁺-Suppressorzellen unterstützt wird -welche selbst starke IFN-Produzenten sind (20)- bzw. ob existierende Gedächtniszellen umorientiert oder naive T-Zellen neustimuliert werden. Auch Secrist (51,52) glaubt an eine Th2/Th1 Umorientierung durch Abfall des IL-4, welcher eine Veränderung der CD4⁺-Gedächtniszellen zugrunde liegt. Nicht klar scheint für ihn, ob das Profil von bereits bestehenden CD4⁺-Zellen verändert wird oder neue produziert werden.

Da die Allergendosis der SIT bei Pollenallergikern um einiges höher ist als die sonst inhalativ erreichte Dosis und der Eintrittsmodus differiert, könnte dies auch zu einer Veränderung der APC führen, weil die Allergene sonst mit funktionell anderen APC in Kontakt kommen. Die Hypothese der blockierenden IgG4-Antikörper als Wirkmechanismus wird von Birkner (7) in Frage gestellt, da bei allen hyposensibilisierten Probanden unabhängig vom Therapieerfolg eine Erhöhung des IgG4 gefunden wurde. Ob tatsächlich die Bestimmung der in dieser Studie untersuchten Zytokine als alleinige Monitorparameter für eine Hyposensibilisierungstherapie herangezogen werden können, ist derzeit nicht eindeutig zu beantworten. Am ehesten eignet sich nach unseren Ergebnissen der IFN/IL-5-Quotient zum Nachweis einer erfolgreichen Hyposensibilisierungstherapie. Die natürliche Pollenexposition kann möglicherweise ähnliche Veränderungen nach der Pollensaison aufzeigen.

4.5 Besonderheiten der Responder-Gruppe

Nach Einteilung der Kinder in Responder und Non-Responder zeigte sich im 1. Jahr, daß Kinder der Responder-Gruppe die höchsten IFN- γ und niedrigsten IL-5 Werte sowie den höchsten IFN/IL-5- Quotienten aufwiesen. Diese Kinder hatten auch die höchsten IgG4-Werte und verbuchten eine IgE-Abfall. Dieser Effekt war noch deutlicher nach 2 Therapiedurchgängen zu sehen. Ob der Effekt anhält, muß der weitere Studienverlauf (\rightarrow 32) zeigen. Auch von Moverare (43) wird mindestens eine 2-3 jährige Hyposensibilisierungsdauer für eine sichtbare Veränderung der Immunantwort gefordert.

4.6 Schwierigkeiten der Bewertung eines Therapieerfolges durch eine SIT mittels Zytokinmonitoring

Wichtig zur eindeutigen Beurteilung des Therapieerfolgs wie auch zur deutlichen Klärung des Wirkmechanismus einer SIT wäre ein Vergleich mit einer Placebo-Kontrollgruppe mit Blutabnahmen vor, unmittelbar nach dem SIT-Zyklus, während des Pollenfluges und nach der Pollensaison zur immunologischen Diagnostik über den gesamten 3-jährigen Verlauf einer SIT. Aus ethischen Gründen haben wir in unserer Studie mit Kindern, bei denen bereits die Indikation zur Hyposensibilisierung gestellt worden ist, auf eine derartige Placebo-Kontrollgruppe verzichtet. Es wurde nur eine Labor-Kontrollgruppe aus Kinder- und Erwach-

senen Pollinotikern mit zwei Blutabnahmen jeweils im Winter (vor und nach der Pollensaison) den Patientengruppen gegenübergestellt, die eine präseasonale SIT bekamen und bei der Blutentnahmen vor, unmittelbar nach dem SIT-Zyklus und nach der Pollensaison im Winter durchgeführt wurden. Was das Erforschen des Wirkmechanismus der SIT auch noch schwierig macht, könnte die Tatsache sein, daß der Applikationsmodus mittels s.c.-Injektionen nicht dem natürlichen Eintrittsmodus des Gräserallergikers entspricht, wie es z.B. bei der Hyposensibilisierung bei Insektengift-Allergikern der Fall ist. Außerdem liegen bei der Insektengift-Allergie v.a. Th0-Zellen vor, welche empfänglicher für Signale sind (34), was ein besseres Ansprechen erklären könnte.

5 Zusammenfassung

Die Hyposensibilisierung stellt nach wie vor die einzige kausale Therapie bei der allergischen Rhinitis dar. In einer prospektiv angelegten Studie wurde bei 8 bzw. 12 Kinder im mittleren Alter von 11 Jahren mit einer positiven Heuschnupfen-Anamnese und nachweislicher Sensibilisierung gegen Gräser eine 1- bzw. 2-jährige subkutane präseasonale spezifische Immuntherapie (SIT) mit einem 6-Gräser Depot-Allergoid durchgeführt und auf deren Wirksamkeit und Verträglichkeit hin untersucht. Eine aus 2 Kindern und 5 Erwachsenen bestehende Laborkontrollgruppe im mittleren Alter von 28 Jahren mit gleicher Diagnose wurde ohne spezifische SIT als Vergleichskollektiv herangezogen. Bisher gibt es weder Parameter, die einen Behandlungserfolg vorhersagen würden, noch Marker, mit denen der Verlauf der SIT kontrolliert oder etwaige Erfolge gemessen werden könnten.

Die präseasonale Hyposensibilisierung mit dem verwendete Depot-Allergoid stellte eine insgesamt gut akzeptierte, sichere und gut verträgliche Therapie dar. 95.4% der Injektionen in der Patientengruppe 1 und 87.8% der Injektionen in der Patientengruppe 2 gingen im 1. Jahr ohne Lokalreaktion oder <5cm Schwellung einher. Im 2. Jahr waren es 97%. Systemische Reaktionen traten bei 6 bzw. 11.2% der Injektionen im 1. Jahr auf, wobei 8.1% davon durch Müdigkeit bedingt waren. Im 2. Jahr gab es keine systemischen Nebenwirkungen.

Im Rahmen der SIT gaben je 87.5% bzw. 100% eine Besserung des subjektiven Befindens mit Rückgang der klinischen Symptome wie Augen- (87.5/ 100%) und pulmonale (75/ 66.6%) Beschwerden an. Das allergenspezifische IgE zeigte in allen 3 Gruppen keine signifikante Veränderung, eine Korrelation mit den Beschwerden konnte nicht gefunden werden. Die spezifischen IgG4- und IgG1-Antikörper stiegen nur in den Patientengruppen im Therapieverlauf signifikant ($p < 0.05$ / < 0.01) an, wobei sich dabei die Werte der Therapie-Responder am Ende nicht signifikant von den Non-Respondern unterschieden. Der IgG4/G1-Quotient fiel im 1. Jahr unmittelbar nach dem SIT-Zyklus als Zeichen einer initialen Anergie zunächst ab, um im 2. Jahr trotz steigendem IFN- γ (= Th1-Wirkung, IgG1-Stimulation) wieder anzusteigen. Dies kann durch den positiven Einfluss der Allergoide speziell auf die Stimulation der IgG4-Produktion erklärt werden. Der Zytokin-Verlauf spiegelte die initiale Anergie in einem unmittelbar nach der SIT abfallenden IL-5 und zunächst Abfall des IFN- γ (= „Scheinabfall“) wieder. Nach dem 1. SIT-Zyklus konnte ein erneuter Anstieg des IFN- γ bei

weiter niedrigem IL-5 als Zeichen einer beginnenden Umorientierung in Richtung Th1-Zelle nachgewiesen werden, wobei das Zytokinmuster noch Th2 geprägt war. Nach dem 2.SIT-Zyklus ließ sich dann ein Th1- Zytokinmuster als Zeichen der Umorientierung finden (hohes IFN- γ bei niedrigem IL-5).

Der IFN/IL-5 Quotient lag nach dem 1. SIT-Zyklus in der Gruppe der Responder signifikant ($p < 0.05$) höher als in der zu vergleichenden Gruppe der Non-Responder. Die Zytokine der Labor-Kontrollgruppe bewegten sich in ihrem Verlauf (vor und nach der Pollensaison) ähnlich der behandelten Kinder -wenn auch in geringerem Ausmaß. Ein Einfluß der natürlichen Pollenexposition ist zu diskutieren. Die Immunglobuline, insbesondere IgG4 und IgG1, veränderten sich in der Labor-Kontrollgruppe nicht, jedoch in den Patientengruppen im Therapieverlauf signifikant ($p < 0.05$ / $p < 0.01$).

Zum Monitoring des Erfolgs einer Hyposensibilisierung kann nach unseren Ergebnissen der IFN/IL 5 Quotient eingesetzt werden. Unsere Ergebnisse postulieren eine initiale Anergie mit anschließender, v.a. im 2.Jahr deutlichen Umorientierung in Richtung Th1- Zelle als Wirkmechanismus der SIT.

Die Auswahl weiterer aussagekräftiger Monitorparameter der komplexen Immunreaktion zum Nachweis einer erfolgreichen Hyposensibilisierungstherapie ist zum jetzigen Forschungszeitpunkt nicht zweifelsfrei möglich und nicht zuletzt ist die Aufbereitung der immunkompetenten Zellen in Zellkulturen, die in vitro-Stimulation und die Zytokinmessung sehr arbeitsaufwendig und auch fehleranfällig. Die bisher gefundenen Ergebnisse machen einmal mehr deutlich, daß der Pathogenese der Typ-I-Allergie noch eine Reihe anderer immunologischer Mechanismen zugrunde liegen, die es in nächster Zeit aufzuklären gilt.

6 Literaturverzeichnis

6.1 Autorenverzeichnis

1. Akdis C., Blesken T., Wymann D., Akdis M., Blaser K.:
Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 response by conformational antigen variants
Eur.J.Immunol. 28 (1998); 914-925
2. Akdis C., Akdis M., Blesken T., Wymann D., Alkan S., Müller U., Blaser K.:
Epitope-specific T cell Tolerance to Phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro
J.Clin.Invest. 98 (1996); 1676-1683
3. Andre F., Pene J., Andre C.:
Interleukin-4 and interferon- γ production by peripheral blood mononuclear cells from food- allergic patients
Allergy 51 (1996); 350-355
4. Bachert C.
Einfluß spezifischer Immuntherapie bei Nasenschleimhautentzündungen
Allergo Journal (1997); 157-158
5. Balda B., Baumgarten C., Wolf H., Schnitker J.:
Tree-pollen allergy is effectively treated by short-term immunotherapy (SIT) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens
Allergy 53 (1998); 740-748
6. Benjaponpitak S., Oro A., Umetsu T.:
The kinetics of change in cytokine production by CD4+ T cells during conventional allergen immunotherapy
J.Allergy Clin.Immunol. 103 (1999); 468-475
7. Birkner T., Rumpold H., Schreiner O., Kraft D.:
Evaluation of immunotherapy-induced changes in specific IgE, IgG and IgG- subclasses in birch pollen allergic patients by means of immunoblotting
Allergy 45 (1990); 418-426
8. Bousquet J., Becker W., Hejjaoui A., Courr P., Chanal I., Lebel B., Dhivert H., Michel F.:
Clinical and immunological reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple pollen species
J.Allergy Clin.Immunol. 99 (1991); 43-53
9. Bousquet J., Michel F.-B.:
antiallergic drugs and immunological diagnosis
In: „Allergy, principles and practice“,
Middleton E.Jr., Reed C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F., Yunginger J.W.(eds), CV Mosby,
St.Louis, 1993, Vol. I: 583

10. Bufe A.
Die Bedeutung allergenspezifischer Ak für den Erfolg einer spezifischen Immuntherapie
Allergologie (1999); 70
11. Del Prete G., Maggi E., Parronchi P., de Vries J., Romagnani S.:
IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human t-cell clones
and their supernatants
J.Immunology 140 (1988); 4193-4198
12. Distler.A.:
Erfolgskontrolle nach 3-jähriger SIT mit Allergoid
Allergologie (1996);15
13. Dolz I., Martinez-Cocera C., Bartolome JM., Cimarra M :
A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract
Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy
Allergy 51 (1996); 489-500
14. Durham S., Till S.:
Immunologic changes associated with allergen immunotherapy
J.Allergy Clin.Immunol. 102 (1998);157-164
15. Durham S.R.:
New insights into the mechanisms of immunotherapy
Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 252 (1995); 64-S67
16. Eaton K.:
The Incidence of allergy, has it changed?
Clin.Exp.Allergy 12 (1982); 107-110
17. Ebner.C., Siemann.U., Schreiner.O.:
Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy; reduced
lymphoproliferative response to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones
specific for Phl p1, a major grass pollen allergen
Clin.Exp.Allergy 27 (1997); 1007-1015
18. Eng P.A., Gnehm H.E., Joller-Jemelka H.:
Klinische und immunogene Wirkung der präseasonalen Hyposensibilisierung bei Kindern
mit Pollinosis
Monatsschr. Kinderheilkunde 142 (1994); 616-622
19. Evans R., Pence H., Kaplan H., Roccklin R.:
The effect of immunotherapy on humoral and cellular response in ragweed hayfever
J.Clin.Invest: 57 (1976); 1378-1385
20. Fiebig.H.:
I:Die Steuerung der IgE-Synthese und II: Die Umorientierung der T-Helferzellreaktion
in: Immunologische Aspekte der spezifischen Immuntherapie
Allergo Journal (1995); 3-11

21. Fiebig H.:
Wirkmechanismus der Immuntherapie mit Allergoiden
AllergoJournal (1997);154-157
22. Fiebig H.:
Reaktivität von modifizierten Allergenen
Allergologie (1999); 567-568
23. Fling J.A.,Ruff M.E.,Parker W.A.,et al.:
Suppression of the late cutaneous response by immunotherapie
J.Allergy Clin.Immunol. 83 (1989); 101-109
24. Frank E.,Joppich B.,DistlerA.,CromwellO.:
Kurz-und mittelfristige Erfolgskontrolle nach 3-jähriger Hyposensibilisierung mit
Gramineenpollen-Depot-Allergoid (Allergovit)
Allergologie (1996); 277-281
25. Frank E.:
Hyposensibilisierung mit Allergoid mit Kurzzeit-Dosierung
Allergopharma- Info (1987); 1-5
26. Frenzel C.
Lymphozyten-Stimulationstest, in-vitro IFN-gamma und IL-4 Synthese vor und nach
Immuntherapie mit einem Gräser-Allergoid unter spezieller Berücksichtigung
methodischer Probleme
(in Arbeit)
27. Gascan H., Gauchat J., Roncarlo M., Yssel H., Spits H., de Vries J.:
Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis
by IL-4 and a signal provided by activated CD4+ T cell clones
J.Exp.Med. 173 (1990); 747-750
28. Gebrauchs- und Fachinfo: Allergovit, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck
29. Gebrauchs- und Fachinfo: Provokations-Testlösung, 6-Gräser Allergenextrakt 100.000
SBE/vial, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbeck
30. Hashimoto S., Amemija E.,Tomita Y.,Kabajashi T.,Arai K.,Yamaguchi M.,Horie T.:
Elevation of soluble IL-2 receptor and IL-4, and nonelevation of IFN- γ in sera from
patients with allergic asthma
Annals of allergy 71 (1993); 455-458
31. Hauser U.,Wagenmann M.,RudackC.,Bachert C.:
Suppression der IL-8 Sekretion im Nasensekret durch die spezifische Immuntherapie
Allergologie 4 (1997); 184-191
32. Hund K.:
Verlauf der IL-5 , IL-13 und IFN-gamma Synthese einer 3-jährigen Kurzzeit-
Hyposensibilisierung mit einem Gräser-Allergoid in Relation zur klinischen Wirksamkeit
(in Arbeit)

33. Ishizaka A., Sakiyama Y., Nakanishi M., Tomizawa K., Oshika E., Kojima K., Taguchi Y., Kandil E., Matsumoto :
The inductive effect of IL-4 on IgG4 and IgE synthesis in human peripheral blood lymphocytes
Clin.Exp.Immunology 79 (1990); 392-396
34. Jutel M., Pichler W., Skribic D.,Urwyler A., Dahinden C., Müller U.:
Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures
Immunol. X (1995); 4187-4194
35. Kahlert H., Stüwe H., Cromwell O., Fiebig H.:
T-cell reactivity with allergoids: influence of the type of APC
J.Immunol. 195 (2000); 1807-1815
36. Kapp A.:
Mechanismen der allergischen Reaktion und Wirkprinzip der spezifischen Immuntherapie
Allergo Journal (1996); 400-406
37. Klimek L.:
Einfluß der Immuntherapie auf Symptomatik, Zellaktivierungsmarker und inflammatorische Mediatoren bei allergischer Rhinitis
Allergo Journal (1997); 158-160
38. Kuhn J.:
Hyposensibilisierung bei Pollinosis: 3 Jahre prospektive Vergleichsuntersuchungen
Allergologie (1985); 103-109
39. Lagier B.,LebelB.,Bousquet J.,Pene J:
Different modulation by histamine of IL-4 and interferon-gamma release according to the phenotype of human Th 0,Th1 and Th2 clones
Clin.Exp.Immunology 108 (1997); 545-551
40. Lundgren M.,Persson U.,Larsson P.,Magnusson C.,Smith C.,Hammarström L., Severinsin E.:
IL-4 induces synthesis of IgE and IgG4 in human B cells
Eur.J.Immunology 19 (1989); 1311-1315
41. MallingH.-J.,Djurup R.:
Diagnosis and immunotherapy of mould allergy
Allergy 43 (1988); 60-70
42. Malling H.-J.:
Position paper
Allergy, 48 (1993);55

43. Moverare R., Rak S., Elfman L.:
Allergen-specific increase in interleukin (IL)-4 and IL-5 secretion from peripheral blood mononuclear cells during birch-pollen immunotherapy
Allergy 53 (1998); 275-281

44. Munoz J.:
Seasonal versus perennial IT: evaluation after 3 years
J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 3 (1993); 210-216

45. Nurse B., Haus M., Puterman A., Weinberg E., Potter P.:
Reduced interferon-gamma but normal IL-4 and IL-5 release by peripheral blood mononuclear cells from Xhosa children with atopic asthma,
J. Allergy Clin. Immunol 100 (1997); 662-668

46. O'Brien R., Byron K., Varigos G., Thomas W.:
House dust mite immunotherapy results in a decrease in Der p2-specific IFN-gamma and IL-4 expression by circulating T lymphocytes
Clin. Exp. Allergy 27 (1997); 46-51

47. Pene J., Chretien I., Rousset F., Briere F., Bonnefoy J., de Vries J.:
Modulation of IL-4-Induced human IgE production in vitro by IFN-gamma and IL-5 : The role of soluble CD23
J. Cell. Biochem 39 (1988); 253-264

48. Pichler W.J.:
Regulierung der Immunantwort: das TH1-/ TH2-Konzept
Schweiz. Med. Wochenschr. 127 (1997); 341-348

49. Romagnani S., Maggi E., del Prete G., Ricci M.:
Role of IL-4 and IFN-gamma in the regulation of human IgE synthesis: Possible alterations in atopic patients
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 88 (1989); 111-113

50. Schwarz M., Sunder-Plaßmann R., Cerwnka A., Pickl W., Holter W.:
Regulation der Zytokinproduktion humaner T-Lymphozyten in der allergischen Immunantwort
Wien. Klin. Wochenschrift 105 (1993); 672- 676

51. Secrist H., Chelen C., Wen Y., Marshall J., Umetsu D.:
Allergen immunotherapy decreases interleukin- 4 production in CD34 + T cells from allergic individuals
J. Exp. Med. 178 (1993); 2123-2130

52. Secrist H., DeKruyff R., Umetsu D.:
IL-4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type
Exp. Med. 181 (1995); 1081-1089

53. Snapper C., Finkelman F., Paul W.:
Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by Interleukin 4
J.Exp.Med. 167 (1988); 183-196
54. Swain S., Weinberg A., English M., Huston G.:
IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors
J.Immunol. 145 (1990); 3796-3806
55. Tanaka A., Ohashi Y.,Kakinki Y.,Nakai Y.:
Immunotherapy suppresses both Th1 and Th2 response by allergen stimulation, but suppression of the Th2 response is a more important mechanism related to clinical efficacy of immunotherapy for perennial allergic rhinitis
Scand.J.Immunol. 48 (1998); 201-211
56. Tari MG., Mancino M.,GhezziE.,Frank E.,CromwellO.;
Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria-pollen allergoid: a 2.year, double-blind, placebo-controlled study
Allergy, 52 (1997); 65-74
57. Till S.,Walker S.,Dickason R.,Huston D.,O`Brien F.,Lamb J.,Kay A.,Corrigan C.:
Production by allergen-stimulated T cells following grass pollen immunotherapy for seasonal allergic rhinitis
Clin.Exp.Immunol. 110 (1997); 114-121
58. Van der Giessen M.,Homan W.,van Kernebeck A.:
Subclass typing of IgG antibodies formed by grass-pollen allergic patients during immunotherapy
Int.Arch.Allergy Appl.Immunol. 50 (1976); 625-640
59. Varney V.,Gaga M.,Frew A.,Aber V.,Kay A.,Durham S.:
Usefulness of immunotherapie in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs
Med. J. 302 (1991); 265-269
60. Varney V.,Hamid Q.,Gaga M. et al:
Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses
J.Clin.Invest. 92 (1993); 644-651
61. Vercelli ED.,Monte L.,Monticelli S.,Bartolo C.,Agresti A.:
To E or not to E?
Int.Arch.Allergy and Immunology 116 (1998);1-4
62. de Vries JE.,de Waal Malefyt R.,Yssel H.,Roncarlo MG.,Spits H.:
Do human TH1 and TH2 CD4+ clones exist? CD4+ T-cell subsets, differentiation and function
Res.Immunol. 142 (1991); 59-63

63. Wahn U, Maasch H., Geissler W.:
Leucocyte histamine release and humoral changes during oral and subcutaneous
hyposensitization of grass pollen allergic children
Helv. Paediatr. Acta 39 (1984); 137-144

Zitate

Textstelle in der Dissertation- Seitenangabe und Erstautor		Seitenangabe in der zitierten Literatur
Seite 1	Nr. 18- Eng	619
Seite 1	Nr. 50- Schwarz	672
Seite 1	Nr. 50- Schwarz	674
Seite 1	Nr. 4- Bachert	3
Seite 2	Nr. 20- Fiebig	154
Seite 9	Nr. 25- Frank	278
Seite 48	Nr. 16- Eaton	107
Seite 49	Nr. 12- Distler	68
Seite 49	Nr. 12- Distler	68
Seite 49	Nr. 20- Fiebig	4
Seite 53	Nr. 22- Fiebig	568
Seite 53	Nr. 20- Fiebig	5
Seite 53	Nr. 35- Kahlert	1811
Seite 54	Nr. 41- Malling&Djurup	61
Seite 55	Nr. 20- Fiebig	11
Seite 58	Nr. 43- Moverare	280
Seite 58	Nr. 14- Duham	163
Seite 58	Nr. 20- Fiebig	6
Seite 60	Nr. 34- Jutel	4191

7 Anhang

7.1 Anamnesebogen

7.1.1 Patientendaten vor SIT

Anamnestische Patienten-Daten: (Bitte ankreuzen oder einfügen)

Alter: Jahre

Beruf:

Geschlecht: weibl. (), männl. ()

Haustiere:

Raucher (), Nichtraucher ()

Welche Beschwerden bestanden vor Beginn der Hyposensibilisierung ?

1. Augen a. Juckreiz () b. Tränenfluß () c. Rötung der Bindehaut ()
2. Nase a. Niesreiz () b. Fließschnupfen () c. verstopfte Nase ()
3. Lunge: a. Husten () b. Giemen () c. Asthma-Anfall mit Atemnot ()
4. Haut a. Juckreiz () b. Exsudation () c. Ekzem ()

Welche Beschwerde war am häufigsten vorhanden ? (Nummer s.o.):

Welche Beschwerde bedeutete die stärkste Beeinträchtigung ? (Nummer s.o.)

Für welche der genannten Beschwerden wurden Medikamente gebraucht ?

- Für 1.: ja (); nein () etwa täglich (), 2-3 x pro Woche ()
Für 2.: ja (); nein () etwa täglich (), 2-3 x pro Woche ()
Für 3.: ja (); nein () etwa täglich (), 2-3 x pro Woche ()
Für 4.: ja (); nein () etwa täglich (), 2-3 x pro Woche ()

Medikamente:

Seit wann bestehen die Beschwerden ? Auge/Nase : etwa seit (Jahr) 19...

Lunge : etwa seit (Jahr) 19...

Haut : etwa seit (Jahr) 19...

Bestehen noch weitere allergische Erkrankungen ? Ja (); nein (); ungewiß ()

Welche ?

Wann sind die Beschwerden besonders stark ? Vorwiegend in den Monaten:

Jan. (); Febr. (); März (); April (); Mai (); Juni ();

Juli (); Aug. (); Sept. (); Okt. (); Nov. (); Dez. ()

Besonders bei welcher Tätigkeit:

Wurde ein Bezug zu anderen Erkrankungen bemerkt? *Ja* () *nein* () *ungewiß* ()
 zur Einnahme von Medikamenten? *Ja* () *nein* () *ungewiß* ()
 zur Einnahme von Nahrungsmitteln? *Ja* () *nein* () *ungewiß* ()

- Werden zur Zeit Antihistaminika/ Antiallergika eingenommen
 (z.B. Tavegil, Teldane, Metaplexan, Hismanal, Zaditen)? *Ja* () *nein* ()
 - Psychopharmaka (z.B. Valium, Limbatril, Librium, Adumbran)? *Ja* () *nein* ()
 - oder seit längerer Zeit hochdosiert Cortison? *Ja* () *nein* ()

Ist früher schon einmal ein Hauttest durchgeführt worden?

In welchem Jahr? 19...

Wurde eine Allergie festgestellt? *Ja* () *nein* () *ungewiß* ()

Wogegen?

Ist früher schon einmal eine Hyposensibilisierung durchgeführt worden?

In welchem Jahr (Jahren)?

Mit welchen Allergenen?

Mit welchem Ergebnis?

Intervallskala

Bitte ankreuzen, wie der Patient anhand folgender Skala sein Befinden während der letzten Pollensaison einstuft:

gut () () () () () () () () () () schlecht
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7.1.2 Patientendaten nach Pollensaison

Klinische Symptomatik nach der Pollensaison

Welche Beschwerden bestanden während dieser Pollenflugzeit ?

- | | | | |
|------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 1. <u>Augen:</u> | Juckreiz (),
1a | Tränenfluß (),
1b | Rötung der Bindehaut ()
1c |
| 2. <u>Nase:</u> | Niesreiz (),
2a | Fließschnupfen (),
2b | verstopfte Nase ()
2c |
| 3. <u>Lunge:</u> | Husten (),
3a | Giemen (),
3b | Asthma-Anfall mit Atemnot ()
3c |
| 4. <u>Haut:</u> | Juckreiz (),
4a | Exsudation (),
4b | Ekzem ()
4c |

Welche Beschwerde war am häufigsten vorhanden? (Nummer s.o.)

Welche Beschwerde bedeutete die stärkste Beeinträchtigung? (Nummer s.o.)

Für welche der genannten Beschwerden wurden Medikamente benötigt (welche)?

Für 1.:

Für 2.:

Für 3.:

Für 4.:

In welchen Monaten traten die Beschwerden auf?

Jan. (); Febr. (); März (); April (); Mai (); Juni ();
Juli (); Aug. (); Sept. (); Okt. (); Nov. (); Dez. ()

Bitte ankreuzen, wie der Patient anhand folgender Skala sein Befinden während der letzten Pollenflugzeit im Vergleich zu dem vorangegangenen Jahr einstuft:

Gut () () () () () () () () () () schlecht
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7.1.3 Ärztliche Beurteilung von Befinden und Medikamentenverbrauch

Ärztliche Beurteilung nach der Pollensaison

Gegenüber der vorherigen Pollensaison ergaben sich folgende Veränderungen:

a) Das Patientenbefinden hat sich

sehr verbessert () verbessert () nicht verändert ()
verschlechtert () Ungewiß ()

b) Der Medikamentenverbrauch hat sich

erheblich verringert () verringert () nicht verändert ()
verstärkt () Ungewiß ()

Ein Zusammenhang mit der vorausgegangenen Hyposensibilisierungs-Behandlung ist

für a) sehr wahrscheinlich () wahrscheinlich ()
 möglich () unwahrscheinlich ()

für b) sehr wahrscheinlich () wahrscheinlich ()
 möglich () unwahrscheinlich ()

Raum für mögliche Erklärung und besondere Hinweise:.....
.....
.....
.....

7.2 Tabellen und Abbildungen im Anhang

Tab. 4: Lokale und systemische Reaktionen

ART	Häufigkeit									
	Pat.gr. 1		1.SIT		2.SIT		Pat.gr.2		1.SIT	
	Injektionen	in%	Injektionen	in%	Injektionen	in%	Injektionen	in%	Injektionen	in%
Lokalreaktionen										
<5 cm	7	10,7	16	23,9	22	22,4				
5-10cm	3	4,6	1	1,5	10	10,2				
>10cm			1	1,5	2	2				
Systemreaktionen										
Rhinitis	2	3			1	1				
Asthmaanfall	1	1,5								
Niessen					2	2				
Urtikaria	1	1,5								
Müdigkeit					8	8,1				

	Injektionen	Injektionen	Injektionen
1. Sofortreaktion (30`)	n = 65	n = 67	n = 98
<5cm	2 (3%)	14 (20.9%)	21 (21.4%)
5-10cm		1 (1.5%)	10 (10.2%)
>10cm		1 (1.5%)	
2. Verzögerte Reaktionen			
<5cm	5 (7.6%)	2 (3%)	1(1%)
5-10cm	3 (4.6%)		
>10cm			2 (2%)
3. Systemische Reaktionen			
Rhinitis	2 (3%)		1 (1%)
Niessen			2 (2%)
Urtikaria	1 (1.5%)		
Asthmaanfall	1 (1.5%)		
Müdigkeit			8 (8.1%)

Tabelle 5b: Gruppeneinteilung

Proband	Gruppe bei		Beschwerden		QHT		Gesamtgruppe		Gruppe 1/R	Pat.gr. 1	Patientengruppe 2
	Selbststein schätz.	Punkte	Punkte	Punkte	Punkte	Punkte	Gruppe	Punkte			
2	3	0	2	1	2	1	NR	2	Selbststein. Beschwerden QHT gesamt (R)	4,5,7,8 4,5,7,8 5,8 4,5,8,(7)	9,20,21 9,10,12,18,19,20,21 9,10,18,19,20,21 9,10,12,18,19,20,21
3	3	0	2	1	3	0	NR	1			
4	1	2	1	2	3	0	R	4			
5	1	2	1	2	1	2	R	6			
6	3	0	3	0	3	0	NR	0			
7	1	2	1	2	1	2	raus	6			
8	1	2	1	2	1	2	R	6			
9	1	2	1	2	1	2	R	6			
10	3	0	1	2	1	2	R	4			
12	2	1	1	2	2	1	R	4			
13	2	1	3	0	2	1	NR	2			
14	3	0	2	1	2	1	NR	2			
16	3	0	2	1	1	2	raus	2			
18	3	0	1	2	1	2	R	4			
19	2	1	1	2	1	2	R	5			
20	1	2	1	2	1	2	R	6			
21	1	2	1	2	1	2	R	6			
22	3	0	2	1	2	1	NR	2			
23	3	0	2	1	2	1	NR	2			
Gruppe 2											
Gruppe 3/NR											
Selbststein. Beschwerden QHT gesamt(NR)									---- 2,3 2 2,3,6 6 3,4,6 2,3,6	12,13,19 14,16,22,23 12,13,14,22,23 10,14,16,18,22,23 13 ---- 13,14,22,23	

Tab.6: Median der Gruppeneinteilung: vor, nach 1.SIT, 12 Mon. nach 1.SIT

2Gruppen		IgE									
Pat.gr. 1		Pat.gr. 2					Pat.gr.1+2				
Gr.1/R	Gr.3 /NR	62	128	73	73	111	57	68	120	65	
Gr.1/R	Gr.3 /NR	43	55	19	65	170	126	49	117	68	
Pat.gr.1		IgG4									
Pat.gr.2		Pat.gr.1+2									
Gr.1/R	Gr.3/NR	1619	15949	3923	1376	21525	4283	1425	20587	4103	
Gr.1/R	Gr.3/NR	1246	24749	3445	800	31636	6099	1246	26470	5168	
Pat.gr.1		IgG1									
Pat.gr.2		Pat.gr.1+2									
Gr.1/R	Gr.3 /NR	264	6611	1007	47	1521	399	113	4035	477	
Gr.1/R	Gr.3 /NR	243	4903	700	122	2880	1001	217	4513	703	
Pat.gr.1		IgG4/G1									
Pat.gr.2		Pat.gr.1+2									
Gr.1/R	Gr.3/NR	5,9	2,9	5,8	30,9	10,4	10,7	17	8	9	
Gr.1/R	Gr.3/NR	3,5	5	7,2	12,1	8,9	7,8	5	6	8	

Selbsteinschätzung								Gesamt 2 (2 Gruppen)								
Pat.gr.2		IFN			IL-5			Pat.gr.2		IFN			IL-5			
Gräser	Gr.R	277	156	25	86	110	199	Gräser	Gr.1	277	179	252	86	99	79	
	Gr.NR	124	159	161	134	93	71		Gr.3	136	144	85	191	147	86	
Allergoid	Gr.R	8	16	204	52	72	25	Allergoid	Gr.1	16	12	247	65	49	16	
	Gr.NR	11,5	12	196	37	70	21		Gr.3	14	12,5	128	61	110	29	
Quotient	Gr.R	1,4	0,6	9,6	0,2	0,3	8,4	Quotient	Gräser			Allergoid				
	Gr.NR	1	0,55	9,1	0,5	0,2	10,4		Gr.1	1,4	0,6	9,6	0,2	0,3	17,9	
Pat.gr.1	Gräser	IFN			IL-5			Pat.gr.1	IFN			IL-5				
		Gr.R	85	17,75	224	119	59		37	Gr.1	28	7	160	85,9	34	21
Quotient	Gr.NR	29	8	68	207	57	78	Quotient	Gr.3	29	8	68	207,5	57	78	
		Gr.R	2,2	0,9	11,3				Gr.1	2,2	0,9	11,3	1,4	0,6	9,6	
Pat.gr.1	Gräser	Beschwerden			Pat.gr.2			Gesamt (100 PNU)								
		Gr.R	277	179	25	86	99	79	Gräser	Gr.R	27	17	12	86	99	79
Allergoid	Gr.NR	158	271	81	185	128	109	Allergoid	Gr.NR	63	14	11	191	147	86	
		Gr.R	16	12	247	65	49		16	Gr.R	17	13	9	32	49	69
Quotient	Gr.NR	13	13	151	59	42	68	Quotient	Gr.NR	47	10	10	64	63	59	
		Gr.R	1,4	0,6	9,6	0,2	0,3		17,9	Gr.R	0,8	0,4	0,1	0,6	0,4	0,2
Pat.gr.1	Gräser	1,5	1,2	7,2	0,2	0,1	5	Pat.gr.1	Gräser	Gr.R	28	7	160	88	40	51
		Gr.NR	29	48	171	641	45			78	Gr.NR	29	8	68	65	66
Quotient	Gr.NR	2,2	0,9	11,3				Quotient	Gr.R	0,9	0,3	2,7	0,9	0,4	0,2	
		0	0,3	1,3	Gr.NR	0,2	0,1			1,7	0,8	0,4	0,5			
QHT																
Pat.gr.1	Gräser	196,3	16,8	266,5	132,3	67,9	15,5									
		Gr.NR	28	8	160	207	45	78								
Quotient	gr.1	4	0,2	21												
		Gr.3	0,3	0,3	11,3											

Tab.7: Fragebogen gesamt

Proband	Selbsteinschätzung						Ärztl. Beurteilung				Nebenwirkungen			
	vor SIT1		nach 1.		nach 2.		Befinden		Medikamente		lokal		syst.	
	vor SIT1	nach 1.	nach 2.	vor SIT1	nach 1.	nach 2.	nach 1.	nach 2.	nach 1.	nach 2.	SIT 1	SIT 1	SIT 2	SIT 2
Patientengr. 1														
I	7	4	3	-89	-95	-89	2	2	2	2	0	0	3	0
II	7	5	4	-70	-35	-65	2	2	2	1	5	1	1	0
III	7	5	4	-63	-90	-71	2	3	2	1	4	0	4	0
IV	6	2	2	-84	-71	-42	2	2	2	1	1	0	2	0
V	9	5	4	-44	-18	-34	2	2	2	1			3	0
VI	7	7	3	-85	-48		3	1	3	2	0	2	6	0
VII	7	3	2	-32	-33	-80	1	2	1	1	2	0	0	0
VIII	7	3	1	-42	-61	-32	1	1	1	1	2	3	2	0
Patientengr. 2														
IX	7	3		-53	-74		2		1		0	0		
X	6	4		-26	-39		2		4		8	0		
XII	5	2		-88			1		1		0	9		
XIII	8	5		-51	-65		5		5		9	0		
XIV	7	5		-91	-39		1		2		2	1		
XVI	4	3		-67	-68		1		2		4	0		
XVIII	5	3		-58	-91		1		2		4	0		
XIX	6	3			-74		1		1		3	0		
XX	9	3		-89	-82		1		1		8	0		
XXI	8	3		-94			1		1		2	1		
XXII	5	3		-58	-48		1		1		0	0		
XXIII	6	5		-82	-96		2		3		5	0		

Tab.8: Beschwerdeangaben gesamt

Pro-band	Augen				Nase				Lunge				Haut			
	v.1.SIT	nach 1.	v. 2.SIT	nach 2.	v.1.SIT	nach 1.	v. 2.SIT	nach 2.	v.1.SIT	nach 1.	v.2.SIT	nach 2.	v.1.SIT	nach 1.	v.2.SIT	nach 2.
Patientengr. 1																
I	6	0	0	0	4	4	4	6	6	2	2	0	0	0	0	0
II	6	4	4	2	4	4	4	5	2	0	0	0	0	0	0	0
III	6	4	4	1	4	4	4	6	6	4	4	4	2	1	1	1
IV	6	2	2	0	6	2	2	3	0	0	0	1	0	0	0	0
V	3	0	0	0	6	4	4	4	4	2	2	2	0	0	0	0
VI	2	3	3	2	4	2	2	4	2	3	3	1	0	2	2	0
VII	4	0	0	0	4	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
VIII	6	1	1	2	6	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Patientengr. 2																
IX	6	0			6	3			4	0			4	1		
X	4	2			6	4			4	2			0	0		
XII	6	1			6	1			0	0			2	0		
XIII	6	4			6	6			2	2			0	0		
XIV	4	2			4	3			1	1			0	0		
XVI	4	3			2	3			2	0			0	0		
XVIII	2	1			4	2			5	0			0	0		
XIX	6	4			4	2			3	0			6	4		
XX	6	2			6	3			2	0			0	0		
XXI	6	0			6	1			5	1			2	0		
XXII	6	1			2	2			0	0			0	0		
XXIII	4	2			4	4			4	2			1	0		

Tab.9: IgE, IgG1, IgG4 und IgG4/IgG1 Quotienten- Werte

Proband	spezIgE					spezIgG4					spezIgG1					IgG4/IgG1				
	vor1.	nach 1.	12Mon	nach 2.	24Mon	vor1.	nach 1.	12Mon	nach 2.	24Mon	vor1.	nach 1.	12Mon	nach 2.	24Mon	vor1.	nach 1.	12Mon	nach 2.	24Mon
Patientengr. 1																				
I	11,05	6,9	17,38	52,68	33,28	181	431	237	50508	7222	73	267	131	2522	591	2,5	1,6	1,8	20,0	12,2
II	35,23	41,18	15,4	10,9	9,7	1246	23811	2849	24096	8279	243	4513	393	3327	726	5,1	5,3	7,2	7,2	11,4
III	43,7	55,63	19,35	41,65	24,8	1279	24749	3445	71423	17262	366	4903	703	5203	1156	3,5	5,0	4,9	13,7	14,9
IV	6,48	9,05	4,5	10,35	7,53	314	6077	1798	32022	8499	167	6648	1007	4736	1049	1,9	0,9	1,8	6,8	8,1
V	62	128,2	73,1	33,8	25,4	1619	15949	8047	241478	39647	275	5464	1391	8372	1289	5,9	2,9	5,8	28,8	30,8
VI	70,3	325,3	68,1	134,1	98,6	493	28456	5552	106398	26188	219	7093	700	7154	1342	2,3	4,0	7,9	14,9	19,5
VII	9,55	13,2	8,85	19,53	43,95	1054	60235	5810	154183	26106	80	5582	323	8212	1178	13,2	10,8	18,0	18,8	22,2
VIII	195,8	200,2	85	106	129,9	2212	45000	3923	273678	21848	264	6611	678	8577	1683	8,4	6,8	5,8	31,9	13,0
Median	39,5	48,4	18,4	37,7	29,3	1150	24280	3684	88911	19555	231	5523	689	6179	1167	4,3	4,5	5,8	16,8	14,0
Patientengr. 2																				
IX	1,85	2,61	2,58			1028	1929	1900			47	186	155			21,9	10,4	12,3		
X	9,6	65,7	57,7			1597	29811	4640			143	7927	504			11,2	3,8	9,2		
XII	39,6	69,4	34,1			898	3567	1925			17	399	180			52,8	8,9	10,7		
XIII	42,35	67,05	55,03			1282	23961	5634			62	2457	712			20,7	9,8	7,9		
XIV	196,7	259,7	192			2293	44510	10096			217	7783	1290			10,6	5,7	7,8		
XVI	0	0,59	0,75			202	566	266			16	73	42			12,6	7,8	6,3		
XVIII	95,3	169,7	185,4			991	21525	4614			20	1136	315			49,6	18,9	14,6		
XIX	73	175,5	159			2537	35114	24983			82	2606	399			30,9	13,5	62,6		
XX	81,8	326,8	171,8			1376	26812	3004			188	8636	721			7,3	3,1	4,2		
XXI	75,8	111,8	52,7			1473	19648	4283			29	1521	450			50,8	12,9	9,5		
XXII	49,1	117,1	82,9			318	26470	5168			182	3304	2903			1,7	8,0	1,8		
XXIII	82,7	224,1	170,8			219	36803	3850			16	1074	291			13,7	34,3	13,2		
Median	61,1	114,5	70,3			1155	25216	4449			55	1989	425			17,2	9,3	9,4		
Labor-Kontrollgruppe																				
XV	9,55	56,55				102	182				17	16				6,0	11,4			
XVII	60,3	279,8				2121	2907				300	512				7,1	5,7			
XXIV	47,7	42,6				1287	1478				122	105				10,5	14,1			
XXV	0,4	0,88				1314	1222				15	<2,9				87,6				
XXVI	17,98	24,2				331	277				95	433				3,5	0,6			
XXVII	4,2	5,98				95	110				4	4				23,8	27,5			
XXVIII	10,65	12,33				106	240				43	130				2,5	1,8			
Median	10,65	24,2				331	277				43	118				7,1	8,5			

Tab.9.1: IL-5, IFN- γ , IFN/IL-5 Quotient Patientengruppe 2 und Labor-Kontrollgruppe

Pro-band	Kontrolle			Gräser 5000			Gräser 1000			Gräser 100			Allergoid 5000			Allergoid 1000			Allergoid 100			
	vor 1.	nach1.	12Mon	vor 1.	nach1.	12Mon	vor 1.	nach1.	12Mon	vor 1.	nach1.	12Mon	vor 1.	nach1.	12Mon	vor 1.	nach1.	12Mon	vor 1.	nach1.	12Mon	
Patientengr. 2								IL-5														
IX	6	7	12	13	49	8	13	55	7	16	36	15	7	5	10	12	15	6	9	11	12	
X	13	13	58	234	130	63	304	113	63	470	128	299	4	8	59	263	72	34	157	75	213	
XII	9	14	6	33	27	9	55	43	8	45	50	22	7	7	10	84	49	9	46	49	20	
XIII	11	10	15	32	47	30	100	120	36	185	128	109	6	12	20	58	147	30	81	69	68	
XIV	63	9	8	115	75	37	130	126	40	197	167	63	5	4	17	269	68	48	162	57	51	
XVI	6	6	5	14	20	7	14	38	8	10	31	13	5	7	6	5	22	6	8	18	6	
XVIII	4	6	27	7	15	15	8	43	18	9	12	79	6	5	20	9	29	14	4	22	69	
XIX	12	7	23	56	44	14	108	58	14	128	99	65	5	4	19	114	42	16	160	34	51	
XX	7	9	18	57	60	22	76	78	25	86	110	199	5	4	21	52	72	25	29	54	145	
XXI	55	4	114	99	84	45	232	133	67	90	178	374	4	4	51	65	184	82	32	129	196	
XXII	10	9	10	26	70	15	84	134	16	72	58	56	7	8	17	65	74	11	48	48	35	
XXIII	28	29	23	189	123	29	309	124	33	382	173	127	5	6	22	6	152	28	31	160	125	
Median	11	9	17	45	55	19	92	96	22	88	105	72	5	6	20	62	70	21	39	52	60	
Labor-Kontrollgr.																						
XV	12		37	22		8	37		9	60		82	6		6	61		6	37		58	
XVII	26		27	103		18	138		34	293		185	81		33	307		25	293		132	
XXV	1		10	19		10	25		13	4		32	3		12	15		15	9		24	
XXVI	4		3	8		3	15		1	17		15	3		1	21		0	11		13	
XXVII	6		6	7		6	22		8	17		34	3		8	16		9	6		35	
XXIV	21		59	136		38	184		43	154		238	14		27	170		40	1		125	
XXVIII	6		4	14		7	21		4	12		33	3		3	14		2	2		30	
Median	6		10	19		8	25		9	17		34	3		8	21		9	9		35	
Patientengr. 2								IFN														
IX	21	13	5	352	156	145	317	26	184	95	17	12	7	10	54	16	16	142	31	13	51	
X	98	19	7	668	340	663	417	193	580	357	26	9	8	9	208	28	12	675	94	13	7	
XII	264	12	3	577	221	211	734	107	253	532	32	21	6	7	16	78	13	247	284	21	7	
XIII	49	11	6	158	271	81	153	149	260	106	21	10	6	4	7	13	13	151	62	12	10	
XIV	20	8	6	77	123	10	75	25	20	77	9	4	7	6	3	16	6	14	32	7	5	
XVI	34	9	7	135	153	196	45	26	197	34	19	4	7	9	29	7	17	234	22	12	5	
XVIII	34	11	22	22	483	144	9	16	165	14	14	6	10	8	34	6	11	158	11	9	11	
XIX	19	5	6	101	88	293	19	14	361	15	8	4	8	6	17	17	8	287	8	7	6	
XX	11	7	7	64	179	310	104	49	240	27	16	14	6	5	18	8	10	204	17	7	9	
XXI	77	65	78	277	154	252	235	181	543	5	78	84	6	5	87	6	63	688	7	66	152	
XXII	14	6	6	114	110	90	72	17	144	17	12	12	11	5	19	17	12	106	12	9	11	
XXIII	34	31	10	216	165	179	179	112	229	49	16	18	4	5	22	6	14	252	189	20	33	
Median	34	11	7	147	161	188	129	38	235	42	17	11	7	6	21	15	13	219	27	12	10	
Labor-Kontrollgr.																						
XV	26		13	562		267	421		253	65		6	9		192	27		169	23		6	
XVII	35		6	245		230	202		282	101		6	9		125	41		215	54		21	
XXV	7		12	101		205	23		153	5		9	4		54	13		128	7		6	
XXVI	25		8	705		192	185		193	61		10	6		57	27		174	29		8	
XXVII	20		6	121		79	60		121	18		12	7		16	16		166	12		10	
XXIV	69		10	325		117	200		187	87		24	12		6	52		51	8		10	
XXVIII	22		8	562		221	127		157	19		6	10		67	14		199	7		7	
Median	25		8	325		205	185		187	61		9	9		57	27		169	12		8	
Patientengr. 2								IFN/IL-5														
IX	3,5	1,9	0,4	27,1	3,2	18,1	24,4	0,5	26,3	5,9	0,5	0,8	1	2	5,4	1,3	1,1	23,7	3,4	1,2	4,3	
X	7,5	1,5	0,1	2,9	2,6	10,5	1,4	1,7	9,2	0,8	0,2	0	2	1,1	3,5	0,1	0,2	19,9	0,6	0,2	0	
XII	29,3	0,9	0,5	17,5	8,2	23,4	13,3	2,5	31,6	11,8	0,6	1	0,9	1	1,6	0,9	0,3	27,4	6,2	0,4	0,4	
XIII	4,5	1,1	0,4	4,9	5,8	2,7	1,5	1,2	7,2	0,6	0,2	0,1	1	0,3	0,4	0,2	0,1	0,5	0,8	0,2	0,1	
XIV	0,3	0,9	0,8	0,7	1,6	0,3	0,6	0,2	0,5	0,4	0,1	0,1	1,4	1,5	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2	0,1	0,1	
XVI	5,7	1,5	1,4	9,6	7,7	28	3,2	0,7	24,6	3,4	0,6	0,3	1,4	1,3	4,8	1,4	0,8	39	2,8	0,7	0,8	
XVIII	8,5	1,8	0,8	3,1	32,2	9,6	1,1	0,4	9,2	1,6	1,2	0,1	1,7	1,6	1,7	0,7	0,4	11,3	2,8	0,4	0,2	
XIX	1,6	0,7	0,3	1,8	2	20,9	0,2	0,2	25,8	0,1	0,1	0,1	1,6	1,5	0,9	0,1	0,2	17,9	0,1	0,2	0,1	
XX	1,6	0,8	0,4	1,1	3	14,1	1,4	0,6	9,6	0,3	0,1	0,1	1,2	1,3	0,9	0,2	0,1	8,2	0,6	0,1	0,1	
XXI	1,4	16,3	0,7	2,8	1,8	5,6	1	1,4	8,1	0,1	0,4	0,2	1,5	1,3	1,7	0,1	0,3	8,4	0,2	0,5	0,8	
XXII	1,4	0,7	0,6	4,4	1,6	6	0,9	0,1	9	0,2	0,2	0,2	1,6	0,6	1,1	0,3	0,2	9,6	0,3	0,2	0,3	
XXIII	1,2	1,1	0,4	1,1	1,3	6,2	0,6	0,9	6,9	0,1	0,1	0,1	0,8	0,8	1	1	0,1	9	6,1	0,1	0,3	
Median	2,5	1,1	0,5	3	2,8	10,1	1,2	0,7	9,2	0,5	0,2	0,1	1,4	1,3	1,4	0,2	0,2	10,5	0,7	0,2	0,2	
Labor-Kontrollgr.																						
XV	2,2		0,4	25,5		33,4	11,4		28,1	1,1		0,1	1,5		32	0,4		28,2	0,6		0,1	
XVII	1,3		0,2	2,4		12,8	1,5		8,3	0,3		0	0,1		3,8	0,1		8,6	0,2		0,2	
XXV	7		1,2	5,3		20,5	0,9		11,8	1,3		0,3	1,3		4,5	0,9		8,5	0,8		0,3	
XXVI	6,3		2,7	88,2		64	12,3		193	3,6		0,7	2		57	1,3		0	2,6		0,6	
XXVII	3,3		1	17,3		13,2	2,7		15,1	1,1		0,4	2,3		2	1		18,4	2		0,3	
XXIV	3,3		0,2	2,4		3,1	1,1		4,3	0,6		0,1	0,9		0,2	0,3		1,3	8		0,1	
XXVIII	3,7		2	40,1		31,6	6		39,3	1,6		0,2	3,3		22,3	1		99,5	3,5		0,2	
Median	3,9		1,1	25,9		25,5	5,1		42,8	1,4		0,2	1,6		17,4	0,7		22,58	2,5		0,2	

Tab.9.2:IL-5, IFN- γ , IFN/IL-5 Werte Patientengruppe 1

Proband	Kontrolle				Gräser 7.8 μ g/ml				Gräser 3.9 μ g/ml				Gräser 0.8 μ g/ml							
	vorSIT1	nach1.	12Mon.	nach2.	vorSIT1	nach1.	12Mon.	nach2.	vorSIT1	nach1.	12Mon.	nach2.	vorSIT1	nach1.	12Mon.	nach2.	24Mon.			
				IL-5																
I	9,0	14,0	18,0	35,0	13,0	110,0	120,0	42,0	83,0	84,0	80,0	107,0	35,0	74,0	56,0	76,0	107,0	38,0	53,0	40,0
II	9,9	2,3	15,0	9,0	14,0	26,0	42,0	32,0	16,0	20,0	29,0	29,0	23,0	16,0	18,0	78,6	57,5	21,0	14,0	15,0
III	92,0	17,0	48,0	49,0	12,0	65,0	66,0	142,0	64,0	50,0	57,0	49,0	142,0	60,0	54,0	207,5	74,7	210,0	60,0	43,0
IV	27,9	14,8	33,0	33,0	12,0	31,0	21,0	60,0	39,0	26,0	30,0	24,0	58,0	23,0	13,0	68,8	32,6	54,0	24,0	16,0
V	52,8	20,3	8,0	12,0	16,0	88,0	68,0	17,0	34,0	34,0	72,0	42,0	15,0	28,0	33,0	178,7	101,0	10,0	17,0	17,0
VI	31,0	11,5	12,0	32,0	1,0	585,0	128,0	99,0	83,0	38,0	437,0	58,0	87,0	74,0	31,0	641,0	45,0	78,0	54,0	32,0
VII	8,8	41,7	37,0	29,0	21,0	206,6	90,0	154,0	60,0	126,0			121,0	86,0	39,0	153,4	85,0	109,0	64,0	96,0
VIII	12,9	4,0	23,0	9,0	10,0	121,7	40,3	51,0	25,0	56,0			43,0	21,0	31,0	85,9	34,8	21,0	23,0	37,0
Median	20,4	14,4	20,5	30,5	12,5	99,0	67,0	55,5	49,5	44,0	64,5	45,5	50,5	44,0	32,0	119,7	66,1	46,0	38,5	34,5
				IFN																
I	77,0	123,0	633,0	189,0	32,0	57,0	38,0	237,0	98,0	31,0	39,0	42,0	134,0	71,0	14,0	13,0	31,0	172,0	37,0	42,0
II	97,0	5,0	84,0	1189,0	15,0	55,0	5,0	67,0	1021,0	19,0	30,0	4,0	33,0	886,0	19,0	174,7	3,4	54,0	860,0	11,0
III	8,0	36,0	142,0	205,0	36,0	11,0	8,0	68,0	109,0	26,0	15,0	8,0	70,0	58,0	16,0	1,0	3,0	40,0	93,0	8,0
IV	31,0	17,0	440,0	795,0	7,0	28,0	7,0	160,0	418,0	9,0	11,0	39,0	88,0	372,0	6,0	1,0	4,9	133,0	428,0	5,0
V	216,0	7,0	652,0	254,0	5,0	381,5	30,5	399,0	297,0	4,0	290,0	8,0	315,0	436,0	7,0	173,0	3,0	246,0	287,0	5,0
VI	38,9	12,6	330,0	61,0	6,0	29,0	48,0	171,0	24,0	6,0	12,0	18,0	109,0	28,0	4,0	13,0	4,0	84,0	20,0	4,0
VII	132,5	96,7	783,0	372,0	61,0	143,5	28,5	288,0	238,0	39,0			256,0	217,0	8,0	47,8	9,0	276,0	167,0	24,0
VIII	17,0	3,0	207,0	918,0	7,0	11,0	3,0	134,0	759,0	4,0			67,0	646,0	4,0	9,0	1,0	62,0	694,0	4,0
Median	58,0	14,8	385,0	313,0	11,0	42,0	18,3	165,5	267,5	14,0	22,5	13,0	98,5	294,5	7,5	13,0	3,7	108,5	227,0	6,5
				IFN/IL-5																
I	8,6	8,8	35,2	5,4	2,5	0,5	0,3	5,6	1,2	0,4	0,5	0,4	3,8	1	0,3	0,2	0,3	4,5	0,7	1,1
II	9,8	2,1	5,6	132,1	1,1	2,1	0,1	2,1	63,8	1	1	0,1	1,4	55,4	1,1	2,2	0,1	2,6	61,4	0,7
III	0,1	2,1	3	4,2	3	0,2	0,1	0,5	1,7	0,5	0,3	0,2	0,5	1	0,3	0	0	0,2	1,6	0,2
IV	1,1	1,2	13,3	24,1	0,6	0,9	0,3	2,7	10,7	0,3	0,4	1,6	1,5	16,2	0,5	0	0,2	2,5	17,8	0,3
V	4,1	0,3	81,5	21,2	3	4,3	0,4	23,5	8,7	0,1	4	0,2	21	15,6	0,2	1	0	24,6	16,9	0,3
VI	1,3	1,1	27,5	1,9	6	0	0,4	1,7	0,3	0,2	0	0,3	1,3	0,4	0,1	0	0,1	1,1	0,4	0,1
VII	15,1	2,3	21,2	12,8	2,9	0,7	0,3	1,9	4	0,3			2,1	2,5	0,2	0,3	0,1	2,5	2,6	0,3
VIII	1,3	0,8	9	102	0,7	0,1	0,1	2,6	30,4	0,1			1,6	30,8	0,1	0,1	0	3	30,2	0,1
Median	2,7	1,6	17,2	17	1,8	0,6	0,3	2,4	6,4	0,3	0,4	0,3	1,5	9	0,2	0,1	0,1	2,6	9,7	0,3

Abb. 4d :Ärztl. Beurteilung Befinden und Medikamente Kinder einzeln

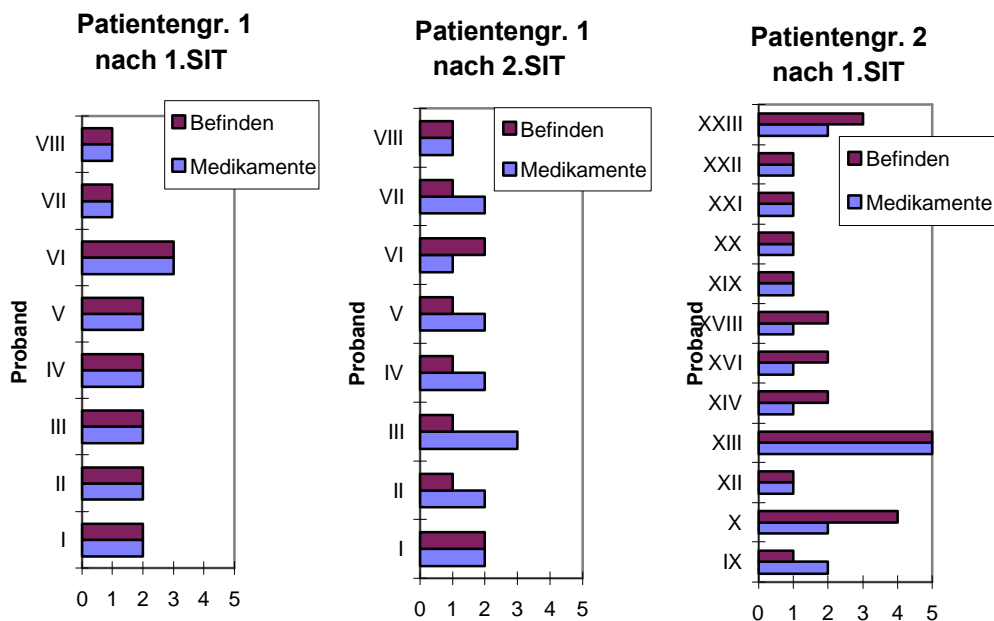


Abb.5c: Patientenkalender, Patientengruppe 1: 2.Therapiejahr 1997

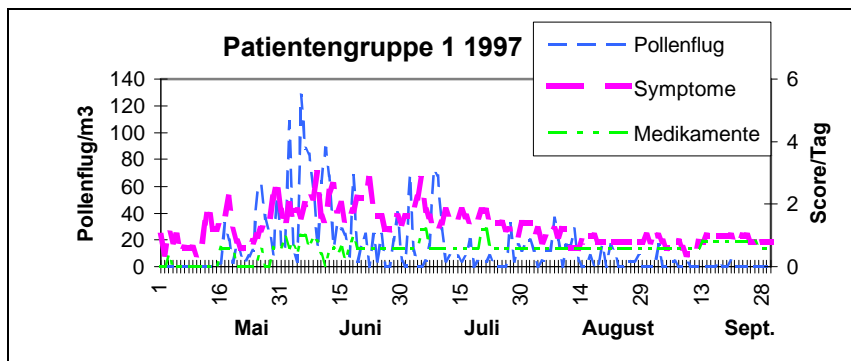


Abb. 6c : IL-5 (Median):Patientengr.2- und Labor-Kontrollgruppe

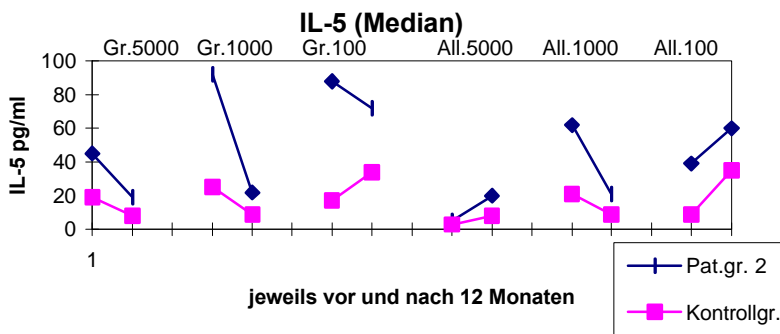


Abb.7c : IFN- γ (Median) Patientengr. 2 und Labor-Kontrollgruppe

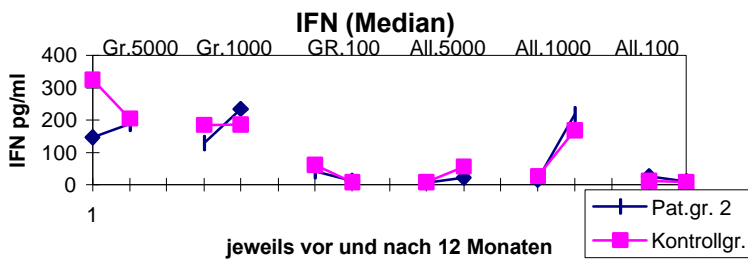


Abb.8c: IFN/IL-5 Quotient (Median) Patientengr. 2 und Labor-Kontrollgruppe

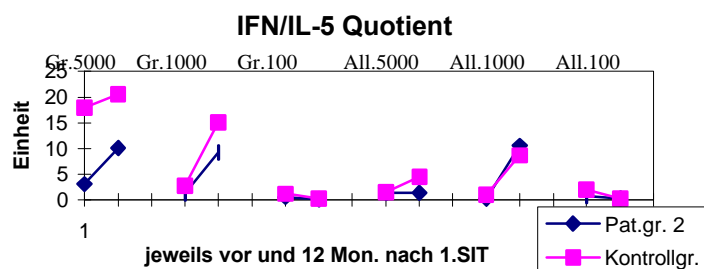


Abb.9a + b: IgE und IgG1 alle Gruppen

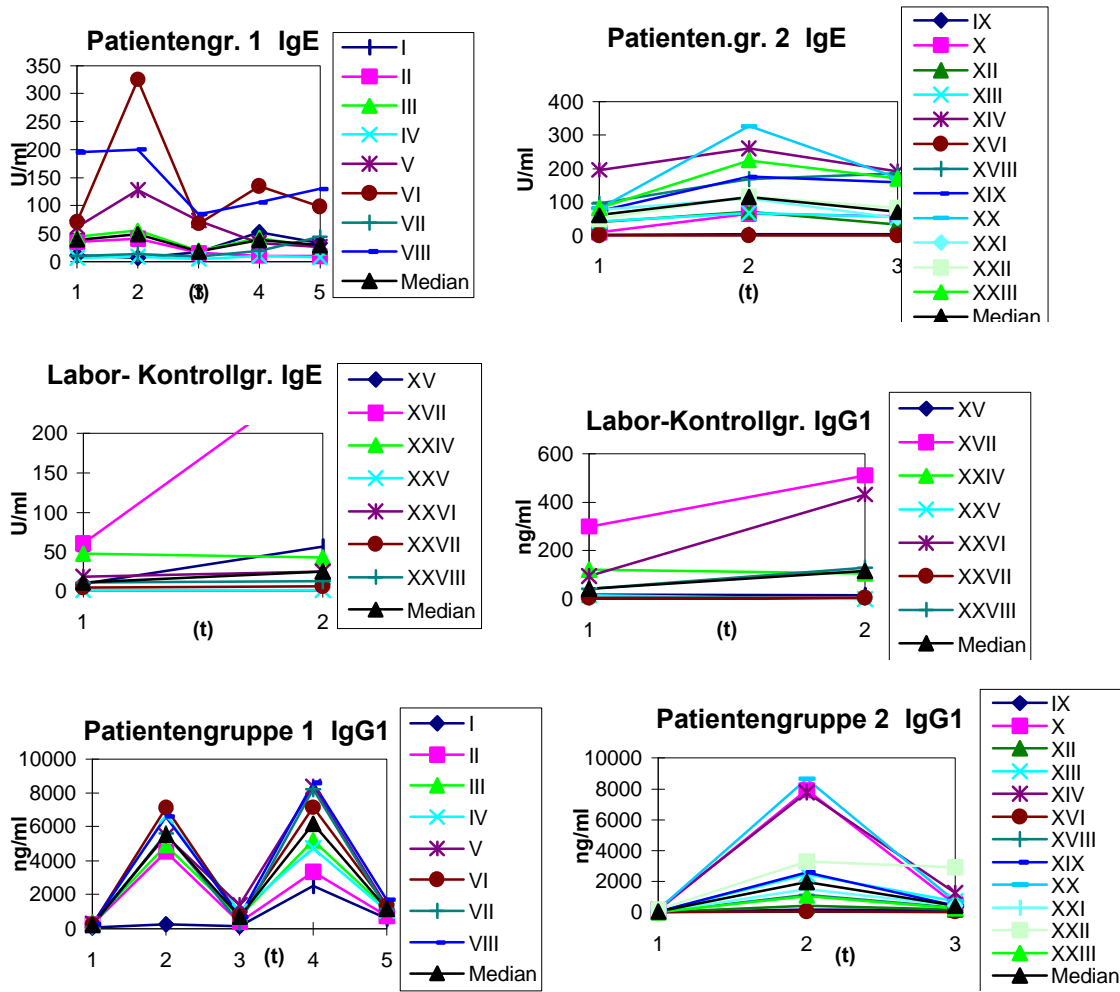


Abb.10b: Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ (Median) nach Selbsteinschätzung

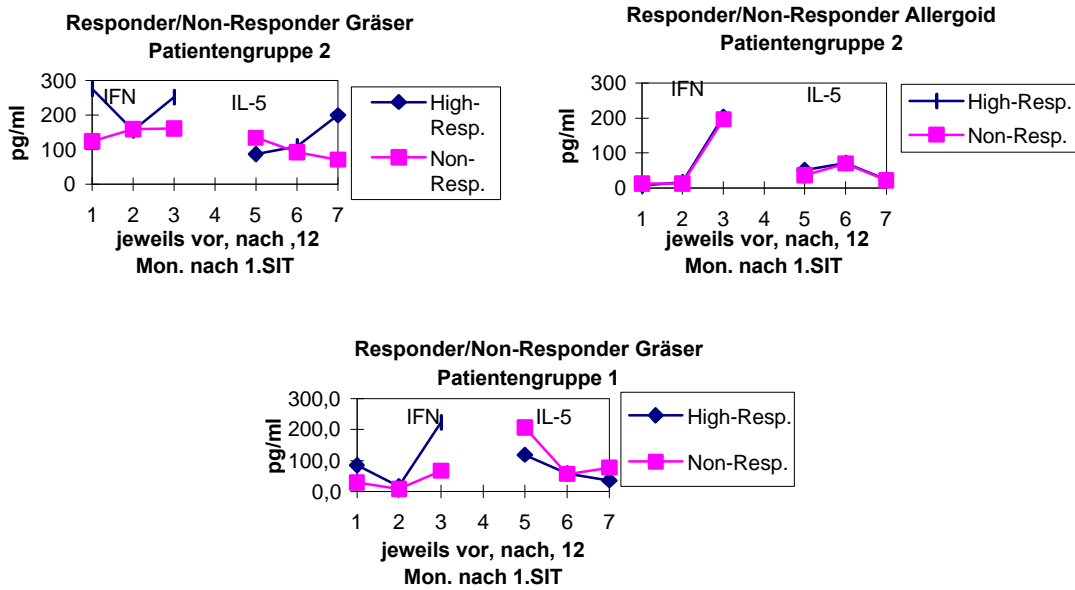


Abb.11b: Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ (Median) nach Beschwerdeangaben

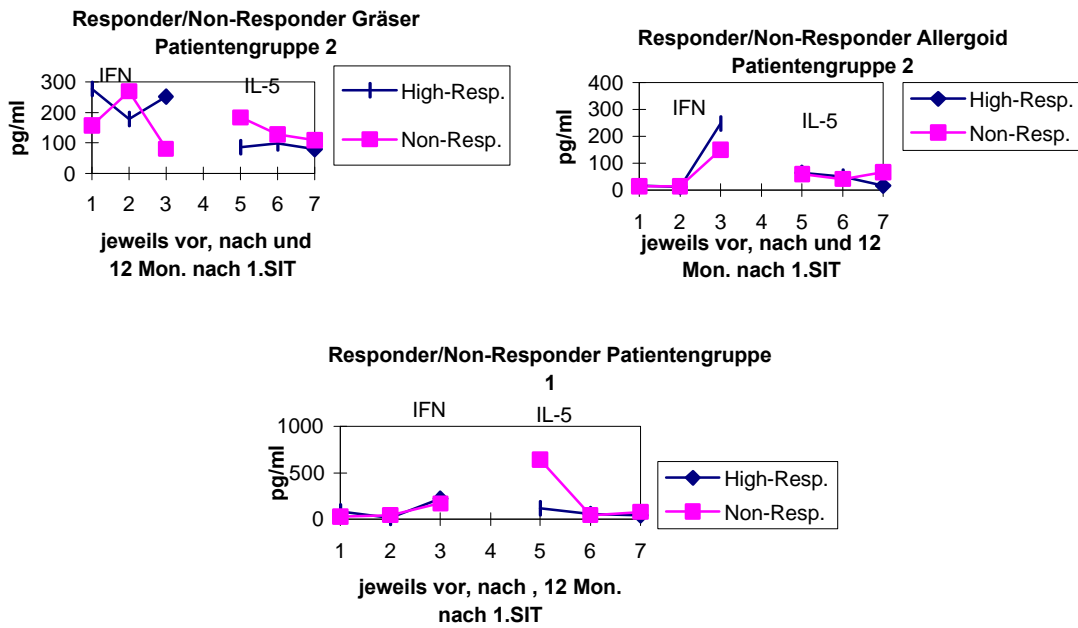


Abb.12b: Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ (Median) nach QHT

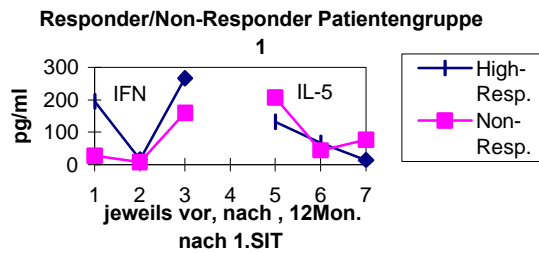
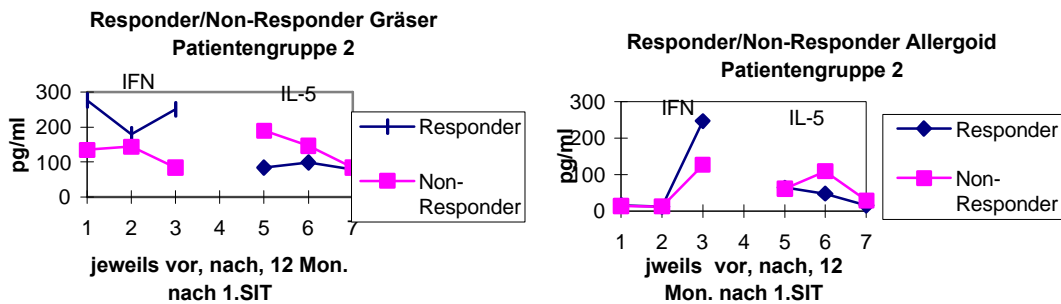


Abb.13b: Responder/Non-Responder Gesamtscore



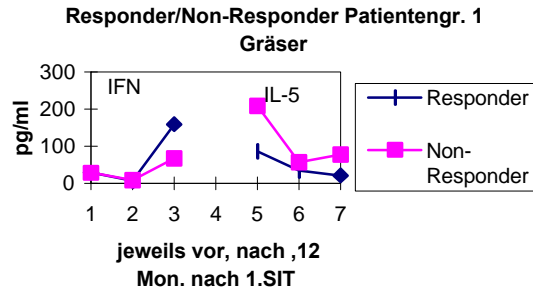


Abb.15b: IFN- γ und IL-5 (Median) Patientengruppe 1+ 2 bei 100 PNU/ml

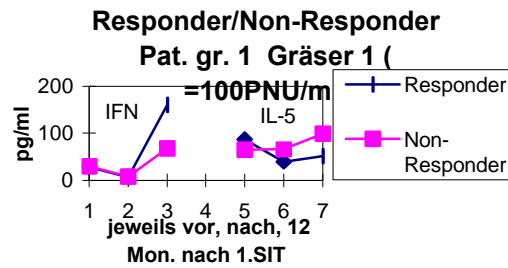
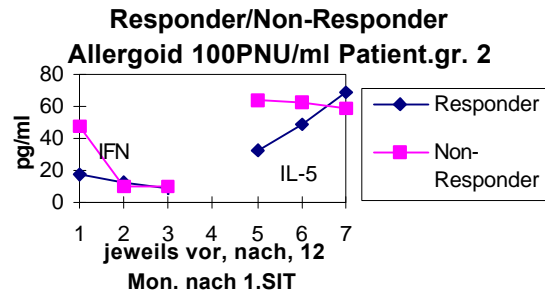
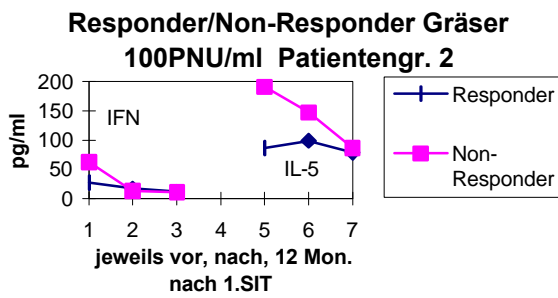


Abb. 16b: IgG1 und IgE Gesamtkollektiv

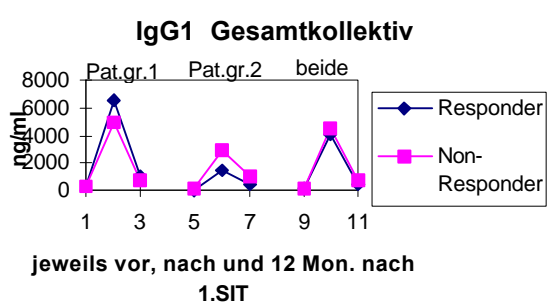
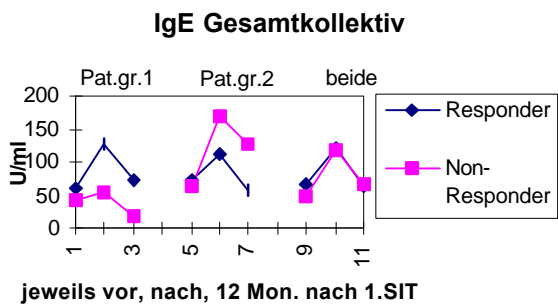
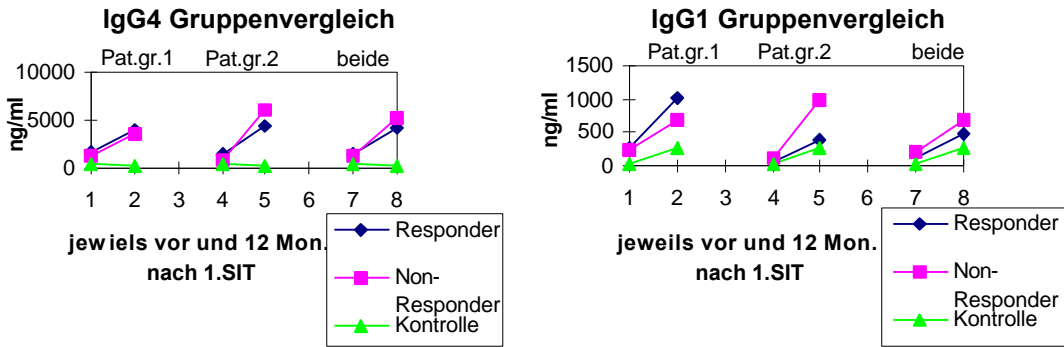


Abb. 17: IgG4 und IgG1: Vergleich Responder mit Labor-Kontrollgruppe



7.3 Tabellen und Abbildungsverzeichnis

7.3.1 Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tab. 1: RAST und IgE	4
Tab. 2: Patientendaten	5
Tab. 3: Dossier- Richtlinien Allergovit	6
Tab. 4: Lokale und systemische Reaktionen auf SIT	7.2
Tab. 5: a) Einteilungskriterien der Gruppen	14
Tab. 5: b) Gruppeneinteilung	7.2
Tab. 6: Median der Gruppeneinteilung	7.2
Tab. 7: Fragebogen	7.2
Tab. 8: Beschwerdeangaben	7.2
Tab. 9: IgE, IgG1, IgG4, IgG4/IgG1 Quotient	7.2
Tab.10.1: IL-5, IFN- γ und IFN/IL-5 Quotienten-Werte Pat.gr.2+Kontrollgr.	7.2
Tab.10.2: IL-5, IFN- γ und IFN/IL-5 Quotienten-Werte Patientengruppe 1	7.2

7.3.2 Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abb.1a: Lokalreaktionen auf SIT 1 und 2	16
Abb.1b: Systemreaktionen auf SIT 1 und 2	18
Abb. 2: Selbsteinschätzung Patientengruppe 1+ 2 mittels Intervallskala	19
Abb. 3: a) Beschwerden vor und nach SIT 1 und 2 Patientengruppe 1	21
b) Beschwerden vor und nach SIT 1 Patientengruppe 2	22
Abb. 4: a) Ärztl. Beurteilung Befinden Patientengruppe 1 nach SIT 1 und 2	22
b) Ärztl. Beurteilung Befinden Patientengruppe 2 nach SIT 1 +gesamt	23
c) Ärztl. Beurteilung Medikamentenverbrauch Pat.gr.1+2 und gesamt	24
d) Ärztl. Beurteilung Befinden und Medikamente Kinder einzeln	7.2
Abb. 5: a) Patientenkalender: Patientengruppe 2 1997 (1.Therapiejahr)	25
b) Patientenkalender: Patientengruppe 1 1996 (1.Therapiejahr)	26
c) Patientenkalender: Patientengruppe 1 1997 (2.Therapiejahr)	7.2
Abb. 6: a) IL-5 Patientengruppe 1	30
b) IL-5 Patientengruppe 2	30

c) IL-5 Patientengruppe 2 und Labor-Kontrollgruppe	7.2
Abb. 7: a) IFN- γ Patientengruppe 1	32
b) IFN- γ Patientengruppe 2	33
c) IFN- γ Patientengruppe 2 und Labor-Kontrollgruppe	7.2
Abb. 8: a) IFN/IL-5 Quotient Patientengruppe 1	35
b) IFN/IL-5 Quotient Patientengruppe 2	35
c) IFN/IL-5 Quotient Patientengruppe 2 und Labor-Kontrollgruppe	7.2
Abb. 9: a) IgE Patientengruppe 1+2 und Labor-Kontrollgruppe	7.2
b) IgG1 Patientengruppe 1+2 und Labor-Kontrollgruppe	7.2
c) IgG4 Patientengruppe 1+2 und Labor-Kontrollgruppe	37
d) IgG4/G1 Patientengruppe 1+2 und Labor-Kontrollgruppe	40
Abb.10: a) Responder/Non-Responder: IFN/IL- 5 Quotient nach Selbsteinschätzung	41
b) Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ nach Selbsteinschätzung	7.2
Abb.11: a) Responder/Non-Responder: IFN/IL-5 Quotient nach Beschwerdeangaben	42
b) Responder/Non-Responder : IL-5 und IFN- γ nach Beschwerdeangaben	7.2
Abb.12: a) Responder/Non-Responder: IFN/IL- 5 Quotient nach QHT	43
b) Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ nach QHT	7.2
Abb.13: a) Responder/Non-Responder: IFN/IL-5 Quotient nach Gesamtscore	44
b) Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ nach Gesamtscore	7.2
Abb.14: Responder/Non-Responder : IFN/IL-5 Gesamtkollektiv	45
Abb.15: a) Responder/Non-Responder:IFN/IL-5 Quotient nach Gesamtscore bei 100PNU/ml	46
b) Responder/Non-Responder: IL-5 und IFN- γ nach Gesamtscore bei 100PNU/ml	7.2
Abb.16: a) IgG4 und IgG4/G1-Quotient Gesamtkollektiv	47
b) IgG1 und IgE Gesamtkollektiv	7.2
Abb.17: IgG4 und IgG1 Vergleich Responder und Labor-Kontrollgruppe	7.2

7.4 Erläuterungen und Abkürzungen

RT=	Respirationstrakt
TE=	Therapeutische Einheiten
PBMC =	peripheral blood mononuclear cells
FCS=	fetales Kälberserum
RTp =	Raumtemperatur
kU/l =	kilo-Units pro Liter
cpm =	counts per minute
SBE=	standardisierte biologische Einheit
PNU=	protein nitrogen unit
RAST=	Radio-Allergo-Sorbent-Test
APC=	antigen presenting cells
vs.=	versus
SIT=	spezifische Immuntherapie
Th-Zellen =	T-Helfer-Zellen
IL-5=	Interleukin- 5
IFN- γ =	Interferon- γ

7.5 Danksagung

Herrn Professor Dr.C.P. Bauer danke ich vielmals für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Studie.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Armin Grübl sowie Dr. Rudi Franz für die nette Betreuung und tatkräftige Unterstützung des klinischen wie auch experimentellen Teils meiner Arbeit und ihre vielen Ratschläge bedanken.

Bei den Mitarbeiterinnen des Stoffwechsel- und des Hämatologisch-Onkologischen Labors der Kinder- und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität möchte ich mich sehr für ihre Hilfe und ihre Unterstützung bei den Laborarbeiten bedanken.

Auch den Schwestern der Poliklinik in der Kinder- und Poliklinik der Technischen Universität München danke ich, insbesondere Frau Ströbele und Marianne Paschke, die uns stetig Unterstützung gaben.

Bei den Mitarbeitern von Allergopharma, Joachim Ganzer KG in Reinbeck- insbesondere Frau Dr. Kahlert- möchte ich mich sehr für die tatkräftige Unterstützung der labortechnischen Arbeiten sowie der Diskussion und statistischen Auswertung der Studie bedanken.

Der dermatologischen Abteilung der Innenstadt- Kliniken der Ludwig-Maximilian-Universität München danke ich für die freundliche Überlassung der Pollenflugwerte.

Vielen Dank an meine Freunde Conny Frenzel, mit der ich diese Studie bis zur letzten Stunde bestritten habe, und Felix Rockmann, der mir stets mit Rat und Tat am Computer beistand.

Nur durch die bereitwillige und freiwillige Mitarbeit aller teilnehmenden Kinder und deren Eltern war die Durchführung dieser Studie möglich, vielen herzlichen Dank.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir ein von finanziellen Sorgen freies Studium ermöglichten und mir stets dabei zur Seite standen.