

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

# Studie zur Bewertung der klinischen und immunologischen Wirksamkeit einer präseasonalen Immuntherapie mit Depot-Allergoid bei Kindern

Katharina Hundt

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. H. Behrendt

Die Dissertation wurde am 25.10.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 14.12.2005 angenommen.



*Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung, Grundsätzliches und Ziel der Arbeit</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Design, Patientengut und Methodik</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1. Design und Durchführung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.2. Patientengut</b> .....	<b>13</b>
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.2.2. Patienten der Behandlungsgruppe .....	13
2.2.3. Patienten der Vergleichsgruppe .....	14
<b>2.3. Protokoll der Hyposensibilisierung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4. Methodik</b> .....	<b>16</b>
2.4.1. Klinische Verlaufsbeobachtung .....	16
2.4.2. Prick-Test .....	19
2.4.3. Rhinomanometrie .....	21
2.4.4. Laboruntersuchungen .....	21
<b>2.5. Statistische Auswertung</b> .....	<b>26</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1. Verlauf der spezifischen Immuntherapie und deren Verträglichkeit</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. Veränderung in der klinischen Verlaufsbeobachtung</b> .....	<b>28</b>
3.2.1. Symptom-Medication-Score .....	28
3.2.2. Auswertung der Patientenkalender .....	31
<b>3.3. Ergebnisse des Prick-Testes</b> .....	<b>33</b>
<b>3.4. Rhinomanometrie</b> .....	<b>35</b>
<b>3.5. Messungen der spezifischen Immunglobuline IgE, IgG1 und IgG4</b> .....	<b>36</b>
<b>3.6. Proliferationsmessungen</b> .....	<b>39</b>
<b>3.7. Interleukinmessungen</b> .....	<b>41</b>
<b>4. Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
<b>4.1. Klinische Verlaufsbeobachtung</b> .....	<b>47</b>
4.1.1. Spezifische Immuntherapie und deren Verträglichkeit .....	47
4.1.2. Bewertung durch Befragung nach der Saison .....	47
4.1.3. Bewertung durch Patientenkalender .....	50
<b>4.2. Prick-Test</b> .....	<b>51</b>
<b>4.3. Rhinomanometrie</b> .....	<b>52</b>
<b>4.4. Gräser-spezifische IgE, IgG1 und IgG4</b> .....	<b>53</b>
<b>4.5. Leukozytenstimulation</b> .....	<b>54</b>
<b>4.6. Interleukinbestimmung</b> .....	<b>56</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>58</b>
<b>6. Verzeichnisse</b> .....	<b>60</b>
<b>6.1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>6.2. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>

<b>6.3.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>6.4.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>71</b>
<b>7.1.</b>	<b>Studienbögen .....</b>	<b>71</b>
<b>7.2.</b>	<b>Tabellen und Abbildungen .....</b>	<b>86</b>
7.2.1.	Pollenflug .....	86
7.2.2.	Klinische Daten .....	86
7.2.3.	Patientenkalender .....	87
7.2.4.	Rhinomanometrie .....	88
7.2.5.	Prick Test.....	88
7.2.6.	Spezifische Immunglobuline .....	90
7.2.7.	Leukozytenproliferation .....	92
7.2.8.	Interleukinbestimmung.....	95
<b>7.3.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>106</b>

# 1. Einleitung, Grundsätzliches und Ziel der Arbeit

„Allergien sind möglicherweise Luxuskrankheiten der zivilisierten Welt“ sagte Professor Enno Christophers (Universitäts-Hautklinik in Kiel) 1993.

Diesen Satz kann man auf zwei Arten auslegen. Einerseits bezieht sich der Begriff „Luxus“ auf den volkswirtschaftlichen Aspekt von lebenslangen Behandlungskosten durch eine symptomatische Therapie. Auf der anderen Seite weiß man, dass die Prävalenz der atopischen Erkrankungen stark durch den Lebensstil und damit auch durch den Luxus der zivilisierten Welt erhöht wird. Das heißt vereinfacht gesprochen aber auch, je höher der Lebensstandard der Bevölkerung ist und damit der Luxus, in welchem sie lebt, desto höher ist das Risiko, durch das Auftreten von Allergien an Lebensqualität zu verlieren. Deshalb versucht man dem „Luxus Allergie“ sowohl in wirtschaftlicher Hinsicht als auch aus Sicht der Lebensqualität durch möglichst effiziente Methoden beizukommen und zwar mittels Behandlungsmethoden, die möglichst eine lebenslange symptomatische Therapie überflüssig machen. Dabei ist es gerade im Kindes- und Jugendalter äußerst wichtig, häufige Hospitalisierungen oder aufwändige und schmerzhaft Therapien zu vermeiden.

Die einzige kausale Therapie, welche bisher sowohl eine dauerhafte symptomatische Therapie vermeidet, als auch langfristig die Lebensqualität verbessert und damit dieses Übel an seiner Wurzel packt, ist eine **Hyposensibilisierung** oder **spezifische Immuntherapie (SIT)**.

Die spezifische Immuntherapie wird schon seit vielen Jahrzehnten in verschiedenen Formen praktiziert. Neben der konventionellen subkutanen Injektion werden neue Applikationsformen wie eine sublinguale, orale oder nasale Darreichung in verschiedenen Studien getestet und es wird versucht, deren immunologische Effektivität nachzuweisen. Der klinische Erfolg konnte in unterschiedlichen Arbeiten bereits eindeutig belegt werden.

Zur Zeit bestehen über den immunologischen Wirkmechanismus grundsätzlich folgende Vorstellungen: Die T-Zellen, welche im Zusammenspiel mit den B-Zellen die tragende Rolle im Pathomechanismus der allergischen Erkrankungen spielen, werden in verschiedene Untergruppen unterteilt, welche sich hinsichtlich der Produktion der Zytokine unterscheiden. Die ursprünglichen Th0-Zellen differenzieren sich in Th1- und Th2-Zellen.

Die Th1-Zellen sind vor allem für die Produktion von IFN  $\gamma$  und IL 2 verantwortlich. Diese stimulieren wiederum die IgG Sekretion der B-Zellen, die Expression der IgG-Rezeptoren auf Monozyten und fördern die weitere Proliferation von Th1-Zellen. Außerdem werden unspezifische Entzündungszellen rekrutiert.

Im Gegensatz dazu sezernieren Th2-Zellen unter anderem IL 4 und IL 5, welche die IgE Produktion der B-Zellen sowie die Ausdifferenzierung und Aktivierung der Mastzellen und Eosinophilen fördern. Dadurch wird ebenfalls die IL 4 Ausschüttung der Mastzellen gefördert und es findet somit eine positive Rückkopplung zur weiteren Differenzierung von Th2-Zellen statt, da IL 4 wiederum die Produktion der Th2-Zellen anregt.

Zusätzlich existieren T-Regulator-Zellen (T-R), welche eine modulierende Rolle spielen: Sie fördern die Ausschüttung von IL 10 und TGF  $\beta$ . Im Rahmen der SIT werden sie zur Proliferation angeregt. Dadurch wird die Ausdifferenzierung von Th1- als auch von Th2-Zellen gehemmt und die Neubildung von Eosinophilen und Mastzellen reduziert.

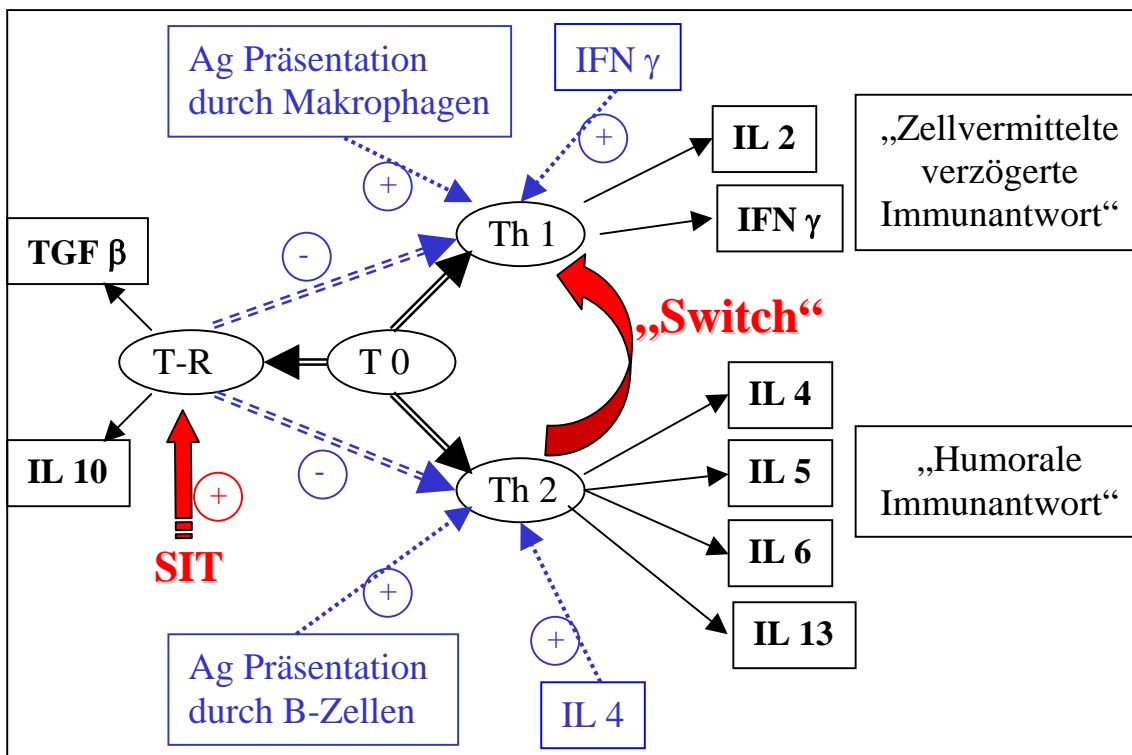


Abb. 1.1.: T-Zellen, deren Zytokinmuster und die Rückkopplung durch Interleukine

Im Rahmen einer Allergie überwiegen die Th2-Zellen und damit die Interleukine IL 4 und IL 5. Durch eine Hyposensibilisierung soll dagegen ein „Switch“ der T-Helfer-Zellen stattfinden. Die „allergische“ Th2-Reaktion wird durch die Immuntherapie vermehrt zu einer Th1-Reaktion umgewandelt und damit kommt es zu einem Überwiegen von IFN  $\gamma$ . Die Bedingungen für diese Umstimmung des Immunsystems im Rahmen der Immuntherapie sind noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Gesichert scheint, dass dabei die T-Regulator-Zellen - wie oben beschrieben - eine Rolle zu spielen. Wichtig ist ebenfalls die Konzentration des Allergens (bei einer Immuntherapie ist diese wesentlich höher als während der saisonalen Inhalation), wie auch die Präsentation durch unterschiedliche Antigen-präsentierende Zellen (aufgrund unterschiedlicher Aufnahmewege sowie durch unterschiedliche Konzentration hervorgerufen). Niedrige Allergen-Konzentrationen und eine Präsentation durch B-



Zellen scheinen eine Th2-Zell-Antwort zu bevorzugen. Hohe Allergenkonzentrationen und die Präsentation durch Monozyten oder Makrophagen dagegen fördern die Th1-Zell-Antwort. Zu sehen ist dies am jeweiligen Zytokinmuster. Dies beschrieb H. Fiebig in seiner theoretischen Abhandlung über die immunologischen Aspekte der spezifischen Immuntherapie [25].

Die B-Zellen sind die zweite Zellgruppe, welche bei Allergien eine entscheidende Rolle spielt. Sie sind in der Lage unterschiedliche Immunglobuline zu synthetisieren. Durch eine Stimulation mit IL 4 (zum Beispiel im Rahmen von allergischen Erkrankungen) wird vor allem eine IgE Produktion angeregt, welche wiederum auf die Mastzellen einen proliferativen Einfluss hat und deren Degranulation verstärkt. So kommt es zu den klassischen allergischen bzw. anaphylaktischen Beschwerden. Andererseits wird durch den vermehrten Einfluss von IFN  $\gamma$  (zum Beispiel nach einer Immuntherapie) vor allem die IgG Synthese angeregt.

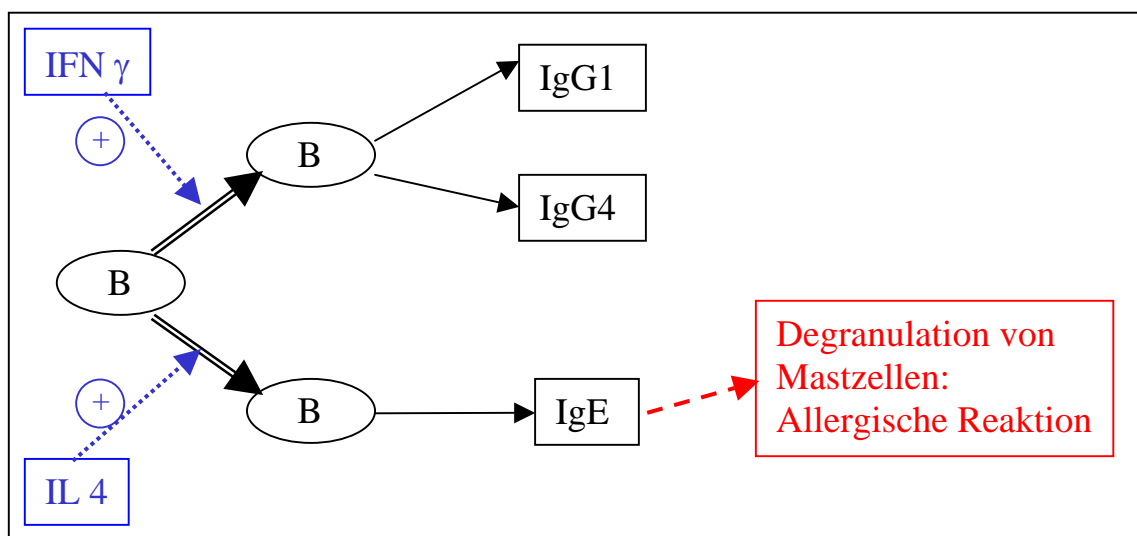


Abb. 1.2.: Immunglobulin-Produktion durch B-Zellen

In dieser Arbeit wurden im Rahmen einer SIT immunologische Parameter gemessen, wozu die oben beschriebenen und abgebildeten Veränderungen wichtig erscheinen. Im Verlauf der Studie wurden die Konzentrationen von IL 4 und IL 5 sowie von IFN  $\gamma$  gemessen, wobei die mononukleären Zellen mit Allergen-Medium zur Proliferation gebracht wurden. So wurde versucht, die Veränderungen im T-Zell-System darzustellen. Aus dem Bereich der B-Zellen haben wir eine Messung von allergenspezifischem IgG1 und IgG4 sowie IgE jeweils im Verlauf der dreijährigen Immuntherapie durchgeführt. Auf diesem Weg sollten alle Bereiche, in denen immunologische Veränderungen stattfinden können, abgedeckt werden.

Für die Studie an der Kinderklinik und Poliklinik der TU München wurde die Immuntherapie nach einem präseasonalen Kurzzeit-Schema durchgeführt. Ziel war es, ambulante Vorstellungen für die Kinder und Eltern zu ermöglichen und gleichzeitig auch möglichst wenige „schmerzhaft Injektionen“ zu benötigen. Wir wählten deshalb ein Depot-Allergoid, bei dem über drei Jahre hinweg jeweils nur

sieben bis zehn präseasonale Injektionen notwendig waren. Dieses Verfahren ist bereits durch mehrere klinische Studien etabliert und die Effektivität an Erwachsenen konnte mehrfach dargelegt werden. Wenige dieser Studien wurden mit Kindern durchgeführt. Doch gerade bei noch nicht über viele Jahre chronifizierten Allergien besteht die Notwendigkeit schnellen Handelns zur Verhinderung der Aggravation der Erkrankungen. Der „Etagenwechsel“ von einer Rhinoconjunctivitis zum allergischen Asthma findet schließlich meistens bereits im Kindesalter statt (Klimek et al. [43], Adkinson et al. [2] und PAT Studie von Möller et al. [49]).

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit einer dreijährigen präseasonalen Kurzzeitimmuntherapie mit Depot-Allergoid sowohl immunologisch als auch klinisch darzulegen. Dabei fand ein Vergleich von subjektiven mit ärztlich objektivierten Beschwerdeverläufen und mit dem Medikamentenverbrauch statt. Ein quantitativer Prick-Test sowie eine Rhinomanometrie ergänzten die klinischen Verlaufsbeobachtungen. Diese Daten wurden mit den oben bereits genannten immunologischen Parametern verglichen, nämlich mit der Leukozytenproliferation, den IL 4, IL 5 und IFN  $\gamma$  Werten sowie den gräser-spezifischen IgG1, IgG4 und IgE Werten.

Die Erhebung der Parameter erfolgte bei Kindern mit Rhinoconjunctivitis bei Gräser-Pollen-Allergie. Dabei fanden regelmäßige halbjährliche Verlaufskontrollen während der kompletten Zeit der dreijährigen SIT statt.

Aufgabe dieser Studie war es auch, klinisch relevante Parameter zu suchen, die als Routineparameter zur Verlaufskontrolle beziehungsweise zur Erfolgskontrolle einer Immuntherapie dienen können. Es wird ermittelt, welche der hier gemessenen Werte bei welchen Studienprotokollen zu welchem Messzeitpunkt am aussagekräftigsten sind.

## 2. Design, Patientengut und Methodik

### 2.1. Design und Durchführung

Mit dem Ziel, die klinische Wirksamkeit der präseasonalen Kurzzeit-Immuntherapie mit Depot-Allergoid bei Kindern nachzuweisen und sie mit den immunologischen Veränderungen zu vergleichen, führten wir eine offene prospektive Vergleichsstudie durch. Diese beinhaltete eine Behandlungsgruppe und eine Vergleichsgruppe ohne Immuntherapie.

Da die spezifische Immuntherapie eine anerkannt effektive Therapieform darstellt, kam die Durchführung einer Placebo kontrollierten Studie für uns nicht in Frage. Es ist unserer Meinung nach ethisch nicht vertretbar, Kindern eine bekannt effektive Therapie vorzuenthalten und sie dennoch zu schmerzhaften Injektionen einer Placebolösung und zu notwendigen Kontrollen der Studienparameter zu verpflichten.

Testparameter	Zeitpunkt der Evaluation bei der Behandlungsgruppe	Zeitpunkt der Evaluation bei der Vergleichsgruppe
Fragebogen (subjektiv): ➤ Selbsteinschätzung ➤ Beschwerden einzelner Organsysteme	Herbst	Herbst
Fragebogen (objektiv): ➤ Ärztliche Befragung	Herbst	Herbst
Patientenkalender	Während Pollensaison	Nicht durchgeführt
Prick Test	Frühling + Herbst	Herbst
Rhinomanometrie	Herbst	Herbst
Spez. Immunglobuline: ➤ IgE ➤ IgG1 ➤ IgG4	Frühling + Herbst	Herbst
Leukozytenproliferation	Frühling + Herbst	Herbst
Interleukine: ➤ IL 4 ➤ IL 5 ➤ IFN $\gamma$	Frühling + Herbst	Herbst

Tab. 2.1.: Darstellung der untersuchten Testparameter

Die Evaluationsparameter dieser monozentrischen Studie (Tab. 2.1.) waren gräser-spezifische Immunglobuline (IgG1, IgG4 und IgE), welche mit den klinischen Veränderungen und dem für die Studie verblindeten, quantitativen Prick-Test gegen Gräserallergene korreliert wurden. Des Weiteren wurden mononukleäre Zellen aus Vollblut isoliert und Proliferationsmessungen nach Beimpfen der PBMC mit Gräserallergenen durchgeführt. Aus den Überständen der PBMC wurde die

Interleukinproduktion nachgewiesen. Als weiterer klinischer Verlaufparameter wurde eine Rhinomanometrie durchgeführt. Die Patienten der Behandlungsgruppe führten während der Pollensaison einen Patientenkalender, damit man sich ein möglichst genaues Bild über den Saisonverlauf machen konnte. Eine zusätzliche klinische Beurteilung erfolgte anhand einer Gesamtbewertung der klinischen Symptome durch Selbsteinschätzung und ärztliche Beurteilung jeweils nach der Saison.

Die oben genannten Testparameter sollten während der Studie auch auf ihre Praktikabilität bezüglich Messung und Auswertung insbesondere bei Kindern und im klinischen Alltag bewertet werden.

Die Evaluationszeitpunkte waren jeweils im Oktober/November jeden Jahres nach der Pollensaison und zusätzlich bei der Behandlungsgruppe im März/April (nach Beendigung der SIT, aber vor Beginn der Pollensaison). Zu diesen zusätzlichen Zeitpunkten wurden nur die immunologischen Parameter gemessen und der Prick-Test durchgeführt.

Die Studie fand von Herbst 1996 bis Oktober 1999 statt (Abb. 2.1.). Somit war die erste Messung (Durchgang 1) im Herbst 1996, bevor im Winter 1996/97 (ab Januar 1997) der erste Zyklus der Hyposensibilisierung durchgeführt wurde.

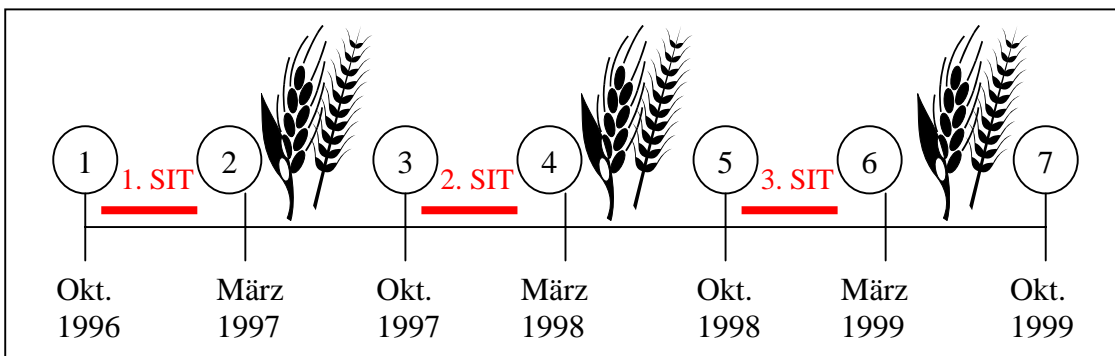


Abb. 2.1.: Zeitachse

Die ersten drei Durchgänge – entsprechend dem ersten Behandlungsjahr – wurden von S. Kapfer und C. Frenzel gemessen und ausgewertet [30, 35].

Meine Aufgabe war es, die folgenden Durchgänge ab dem zweiten Behandlungsjahr (ab Durchgang 4) zu messen und auszuwerten. Für die Gesamtbeurteilung durfte ich aber freundlicherweise auf die vorangehenden Daten zurückgreifen, um Vorwerte für den weiteren Verlauf und damit Ausgangswerte für statistische Erhebungen zu haben.

## 2.2. Patientengut

### 2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden freiwillige und kooperative Mädchen und Jungen, die im Jahre 1996 zwischen 6 und 17 Jahren alt waren und welche eine mindestens 2-3 jährige Anamnese saisonaler - durch Gräserpollen ausgelöster - Allergie mit positivem Hauttest und positivem nasalem Provokationstest hatten. Die Eltern der jeweiligen Patienten mussten schriftlich ihr jederzeit widerrufbares Einverständnis mit der Teilnahme an dieser Studie erklären.

Ausschlusskriterien:

- Vorherige Hyposensibilisierung mit Gräserpollen
- Teilnahme an anderen klinischen Studien während oder 4 Wochen vor dieser Studie
- Beschwerden durch andere Allergene wie zum Beispiel perenniale Allergene
- Schwere asthmatische Symptome oder generalisiertes Ekzem
- Andere chronische Rhinitisformen, Entzündungen des Respirationstraktes oder Nasenpolypen, sowie aktive Lungen- oder Augentuberkulose
- Chronische Krankheiten (zum Beispiel chronische Atemwegserkrankungen, Erkrankungen an Herz, Kreislauf, Nieren, Leber oder Nervensystem)
- Herz-Kreislauf-Insuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Immundefizite, immunkomplexinduzierte Immunopathien, Multiple Sklerose oder maligne Erkrankungen, psychische Störungen oder Schwangerschaft
- Medikamentöse Dauertherapie wie die gleichzeitige Behandlung mit  $\beta$ -Blockern oder ACE-Hemmern, Psychopharmaka, Tranquilizern, Antihistaminika oder Cortikosteroiden

Um die allgemeine Sicherheit bei der Durchführung der Studie zu gewährleisten, durften bei den Kindern keine Kontraindikationen gegen eine notfallmäßige Adrenalinbehandlung bestehen.

### 2.2.2. Patienten der Behandlungsgruppe

Freiwillige Patienten der Kinderklinik und Poliklinik der TU München, auf welche die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen, wurden hierfür rekrutiert. Die Kinder - beziehungsweise ihre Eltern - wurden ausführlich über die Studie, die Therapieform der Kurzzeitimmunisierung, sowie das Präparat informiert.

Zwei Dropout Patienten (Patient XIV durch Umzug nach Italien und Patient XXIII ohne Angabe eines Grundes) wurden nicht ersetzt, deren Daten von Beginn an nicht in die Statistik aufgenommen.

Die Patienten wurden mit römischen Zahlen durchnummeriert und auf diese Weise anonymisiert. Dabei sind die Zahlen I bis VIII für den Probelauf von S. Kapfer und C. Frenzel [30, 35] vergeben worden, so dass in der vorliegenden Studie die Patienten der Behandlungsgruppe die Nummern IX, X, XII, XIII, XIV (Ausscheider), XVI, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII (und XXIII wieder als Ausscheider) hatten.

Der Vergleich dieser Patienten mit der Vergleichsgruppe erfolgt in Tabelle 2.2.

### 2.2.3. Patienten der Vergleichsgruppe

Zwei Patienten (beziehungsweise deren Eltern), welche den Ein- und Ausschlusskriterien auch gerecht wurden, wollten trotz Indikationsstellung durch den betreuenden Arzt der Kinderklinik und Poliklinik der TU München nicht an einer Hyposensibilisierung teilnehmen und einzig eine symptomatische Behandlung in Anspruch nehmen. Sie konnten freiwillig in die Vergleichsgruppe eingeschlossen werden und waren bereit, an den Kontrolluntersuchungen teilzunehmen. Sie erhielten die Nummern XV und XVII.

Um die Vergleichsgruppe zu vergrößern, wurden zusätzlich aus dem Kollektiv der Angestellten der Kinderklinik und Poliklinik der TU München weitere fünf Probanden rekrutiert, welche eine entsprechende atopische Anamnese aufwiesen. Bis auf das Alter (Erwachsene) stimmten auch sie mit den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien überein. Sie wurden als XXIV, XXV, XXVI, XXVII und XXVIII anonymisiert.

	Behandlungsgruppe	Vergleichsgruppe
Patientenzahl im 1. Jahr	12	7
Patientenzahl bei Abschluss	10	6
Durchschnittsalter	11,5	28
Alter: Minimum / Maximum	7 bis 16	10 bis 48
Geschlecht (m // w)	5 // 7	5 // 2

Tab. 2.2: Basisdaten der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe

## 2.3. Protokoll der Hyposensibilisierung

Ziel einer Kurzzeitimmunisierung ist es, Spritzprotokolle über das ganze Jahr zu vermeiden, stattdessen präseasonal 8-10 Injektionen zu verabreichen. Speziell für diese Zwecke wurde das Präparat Allergovit (80% Gräser 006, 20% Roggen 158) mit Gräser-Roggen-Depot-Allergoid (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek) entwickelt und von uns verwendet.

Durch die chemische Modifikation mit Polymerisation der Allergene sowie Adsorption an Aluminiumhydroxid entsteht ein Allergoid, dessen konformationsabhängige B-Zell-Epitope stark reduziert sind. Die klinische Verträglichkeit ist durch reduzierte IgE abhängige Nebenwirkungen wesentlich höher. Die T-Zell-Epitope sowie die Immunogenität bleiben dagegen bestehen. Auf diese Weise können schneller hohe kumulative Injektionsdosen und dadurch eine veränderte Präsentation der Allergene im Immunsystem erreicht werden. Die Schemata der Hyposensibilisierung können flexibler gestaltet werden und eine präseasonale Kurzzeit-Immuntherapie wird möglich.

Die Durchführung der Hyposensibilisierung erfolgte nach den Richtlinien des Herstellers in wöchentlichen Intervallen mit Verdopplung der Allergoiddosis von Injektion zu Injektion bei guter Verträglichkeit. Wir begannen mit einer subkutanen Applikation von 0,1 ml Allergoid der Stärke A (entsprechend 100 TE). Anschließend erfolgte bei guter Verträglichkeit die Verdopplung der Dosis auf 200 TE, dann wieder ungefähre Verdopplung (400, 800, 1500, 3000, 6000 TE) von Woche zu Woche. Traten unerwünschte Reaktionen auf, wurde die letzte Dosis für eine weitere Woche beibehalten. Nach Steigerung über mindestens sieben Wochen wurde so eine Zieldosis von 6000 TE (0,6 ml der Stärke B) erreicht.

Insgesamt sollte damit nach sieben Injektionen bei regelmäßiger Steigerung eine Gesamtdosis von 12000 TE erreicht werden. Bei Unverträglichkeiten oder Unregelmäßigkeiten im Protokoll wurde die Gesamtdosis auf bis zu 10 Injektionen aufgeteilt.

Begonnen wurde mit den Injektionen jeweils im Januar der Jahre 1997 bis 1999, um rechtzeitig vor Saisonbeginn im März/April die Injektionen beenden zu können (Abb. 2.1.).

Jeder Injektion folgte eine klinische Beobachtung von mindestens 30 Minuten, während der sofortige lokale oder systemische Reaktionen registriert werden konnten. Zu Hause aufgetretene Spätreaktionen wurden vor der nächsten Injektion abgefragt.

Vorraussetzung für eine effiziente Behandlung sind vor allem regelmäßige Abstände (etwa sieben Tage) zwischen den Injektionen. Bei Verzögerung um mehr als 14 Tage wurde die letzte bereits gegebene Dosis noch einmal injiziert, also auf die Verdopplung beim Wiedereinstieg verzichtet.

Bezüglich der Verträglichkeit der Immuntherapie wurde zwischen lokalen und systemischen Nebenwirkungen (jeweils wieder sofort oder verzögert) unterschieden und beurteilt, ob eine zusätzliche Behandlung mit antiallergischen Medikamenten aufgrund der Immuntherapie notwendig war.

Lokale Sofortreaktionen wurden nach dem Durchmesser der sich bildenden Quaddel an der Injektionsstelle in den Stärken 1 bis 3 bewertet:

- Stärke 1: bis 5 cm (1 Punkt)
- Stärke 2: 5-10 cm (2 Punkte)
- Stärke 3: >10 cm Durchmesser (3 Punkte)

Die Punkte während eines Immuntherapie-Zyklus wurden addiert.

Auch die systemischen Reaktionen wurden evaluiert. Sie wurden in

- Mild: Augenjucken, Niesreiz, Schnupfen, Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit (1 Punkt)
- Mäßig: Lidödeme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Urticaria ohne Kreislaufreaktion, Giemen, Asthmaanfall, generalisiertes Exanthem (2 Punkte)
- Schwer: Nebenwirkungen, welche eine Notfall-Therapie erforderten (3 Punkte)

unterteilt und wiederum die Punkte während des Zyklus der Injektionen addiert.

Ein weiteres Kriterium der Verträglichkeit ergab sich aus zusätzlicher antiallergischer Behandlung bei der Immuntherapie, welche jeweils bei der nächsten Injektion erfragt wurde.

## 2.4. Methodik

### 2.4.1. Klinische Verlaufsbeobachtung

Die klinischen Beobachtungen beruhen auf zweierlei Untersuchungsmethoden: Erstens wurden die Kinder nach der Saison ambulant in der Kinderklinik und Poliklinik der TU München untersucht und über ihre Allergie befragt. Zweitens wurden die Kinder und deren Eltern aufgefordert, während der Saison einen Patientenkalender zu führen, in dem sie ihre täglichen Beschwerden und den entsprechenden Medikamentenverbrauch vermerken sollten.

Parallel wurde ein Vergleich zu den Pollenflugdaten gezogen.

#### 2.4.1.1. Fragebogen nach der Saison

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, wurden die Kinder im Oktober zu einem ambulanten Termin in die Kinderklinik und Poliklinik der TU München einbestellt. In diesem Rahmen wurde mit den Kindern und dem begleitenden Elternteil ein Anamnesebogen ausgefüllt. Aufgrund mehrerer Fragekriterien wurde versucht, ein möglichst genaues Bild von den Beschwerden und dem Medikamentenverbrauch zu bekommen. Die entsprechenden Fragebögen befinden sich im Anhang (Abschnitt 7.1.).



Ein Element der Befragung war ein subjektiver Rückblick über die ganze Saison aus Sicht des Kindes und des begleitenden Elternteiles auf die Beschwerdebhäufigkeit und –intensität bezogen auf die einzelnen betroffenen Organsysteme sowie auf den Medikamentenverbrauch. Dabei konnten für jedes der folgenden Symptome aus jedem Organsystem zwischen 0 (keine Symptome) und 2 Punkten (starke Beschwerden) vergeben werden:

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

Zusätzlich sollte angegeben werden, welches Symptom am häufigsten vorhanden war und welches die stärkste Beeinträchtigung darstellte. Des Weiteren wurde erfragt, für welches Organsystem welche Medikation erforderlich war. Schließlich sollten Eltern und Kinder die Monate mit atopischen Beschwerden angeben. In einer Intervallskala wurde das Gesamtbefinden über die ganze Saison zusammengefasst, wobei Punkte zwischen 1 (sehr gut) und 10 (sehr schlecht) vergeben werden konnten. Der Punktwert des Vorjahres war dabei bekannt.

Parallel dazu wurde eine ärztliche Beurteilung ausgefüllt, wobei im Vergleich zum Vorjahr die ärztlichen Mitarbeiter der Studie anhand der Angaben aus dem Gespräch mit den Patienten und deren Eltern ein Profil bezüglich des Befindens der Patienten und des Medikamentenverbrauches erstellten.

All diese unterschiedlichen Aussagen wurden zu einem Symptom-Medication-Score (Tab. 2.3.) zusammengefasst.

Dieser Score wurde von uns selbst entworfen in Anlehnung an denjenigen von Pastorello et al. [60] bzw. Frank et al. [29]. Anders als in diesen Studien bewerteten wir jedoch die postsaisonale Befragung getrennt von der Evaluation der täglich ausgefüllten Patientenkalender.

Der Score wurde erstmals vor Beginn der SIT berechnet und dann jeden Herbst neu evaluiert. Die Bewertungen der einzelnen Elemente des Fragebogens im Symptom-Medication-Score sind in Tabelle 2.3. zusammengefasst.

Dieser so entstandene Score wurde mit den Pollenflugdaten in München (gemessen in der Dermatologischen Abteilung des Klinikums Innenstadt) verglichen. Dieses Verfahren wurde gewählt, um Schwankungen zwischen den Jahren durch unterschiedliche klimatische Verhältnisse in den beobachteten Jahren zu berücksichtigen.

- Selbsteinschätzung: Die Patienten geben sich selbst eine Note für ihr Befinden bezüglich der Pollinosis-Beschwerden während der Saison:  
Vergabe von Punkten zwischen 1 (sehr gut) und 10 (sehr schlecht)
  - Subjektive Beschwerden der einzelnen Organsysteme (Bewertung durch Patient):
    - Augen: Juckreiz, Tränenfluss, Rötung der Konjunktiven jeweils 0-2 Punkte
    - Nase: Niesreiz, Fließschnupfen, verstopfte Nase jeweils 0-2 Punkte
    - Lunge: Husten, Giemen, Asthma mit Atemnot jeweils 0-2 Punkte
    - Haut: Juckreiz, Exsudation, Ekzem jeweils 0-2 Punkte
  - Ärztliche Beurteilung des Medikamentenverbrauches:  
Festgesetzter Anfangswert vor Beginn der SIT von 8 Punkten (erste Evaluation)  
Bei jeder weiteren Evaluation Punktescore angleichen mit:
    - 2 Punkte: Medikamentenverbrauch sehr stark reduziert gegenüber dem Vorjahr
    - 1 Punkt: Medikamentenverbrauch reduziert gegenüber dem Vorjahr
    - 0 Punkte: Medikamentenverbrauch gleich geblieben
    - +1 Punkt: Medikamentenverbrauch gesteigert gegenüber dem Vorjahr
    - +2 Punkte: Medikamentenverbrauch sehr stark gesteigert gegenüber dem Vorjahr
  - Ärztliche Beurteilung des Befindens der Patienten:  
Festgesetzter Anfangswert vor Beginn der SIT von 8 Punkten (erste Evaluation)  
Bei jeder weiteren Evaluation Punktescore angleichen mit:
    - 2 Punkte: Befinden gegenüber dem Vorjahr sehr stark gebessert
    - 1 Punkt: Befinden gegenüber dem Vorjahr gebessert
    - 0 Punkte: Befinden gleich geblieben
    - +1 Punkt: Befinden gegenüber dem Vorjahr verschlechtert
    - +2 Punkte: Befinden gegenüber dem Vorjahr sehr stark verschlechtert
- Der Gesamtscore errechnet sich durch Addition aller Punkte zu einem Zeitpunkt.  
Er ergibt vor Beginn des ersten Immuntherapie-Zyklus Werte zwischen 17 (keine Beschwerden) und 50 Punkten.

Tab. 2.3.: Entstehung des Symptom-Medication-Scores aus den Einzelelementen der Befragung

### 2.4.1.2. Patientenkalender

In Ergänzung zu der retrospektiven Befragung nach der Saison führten die Kinder der Behandlungsgruppe während der Saison täglich einen Patientenkalender. Dabei sollten Beschwerden an

- Nase (Niesreiz, Fließschnupfen, verstopfte Nase)
- Augen (Juckreiz, Tränenfluss, Rötung)
- Lunge (Giemen, Husten, Asthma)
- Haut (Juckreiz, Exsudation, Ekzem)

mit ihrer Schwere von 0 bis 3 Punkten (0 = keine Beschwerden, 1 = leichte Beschwerden, 2 = mittelstarke Beschwerden, 3 = starke Beschwerden) eingetragen werden.

Zusätzlich sollten die eingenommenen Medikamente an jedem Tag aufgelistet werden. Dabei ergaben in unserer Evaluation

- lokale Alpha- und Betamimetika, lokale Antihistaminika, DNCG und Parasympatholytika

1 Punkt

- orale Antihistaminika 2 Punkte
- steroidhaltige Medikamente (inhalativ oder oral) 3 Punkte

Zur zusätzlichen Information wurden die Kinder gebeten, spezielle Tätigkeiten aufzulisten. Dabei kam es vor allem auf besondere körperliche Betätigungen oder besonders intensiven Pollenkontakt an. Dies ging jedoch nicht in den Punktescore ein.

Zur Auswertung wurden die Punktwerte der Beschwerden und des Medikamentenverbrauches für jeden Tag zusammengezählt und dann für das Jahr aufgerechnet: Durch diese Addition sollte erreicht werden, dass seltenen vergessenen Eintragungen über das Jahresmittel entsprechend weniger Einfluss gegeben wird und damit die Ungenauigkeit kleiner wird. Schließlich wurden die addierten Werte der Beschwerden bzw. des Medikamentenverbrauches pro Jahr durch die Gesamtzahl der Pollen pro Jahr dividiert. So fand wie bei der retrospektiven Befragung eine Korrelation zwischen Beschwerden bzw. Medikamentenverbrauch mit dem Pollenflug statt. Dadurch konnten Schwankungen zwischen den Jahren durch unterschiedliche Klimaverhältnisse ausgeglichen werden. Diese Werte waren dann von Jahr zu Jahr vergleichbar.

Anders als in den Vorauswertungen von S. Kapfer [35] berücksichtigten wir die Werte über die gesamte Saison hinweg und nicht nur in den Zeiten mit dem höchsten Pollenflug. Um eine direkte Korrelation mit dem Pollenflug herzustellen, dividierten wir den Score durch die Pollenmenge.

Im Gegensatz zur Studie von L. Giannarini et al. [32] spielten in unserem Patiententagebuch Medikamente eine wesentlich stärkere Rolle und wir werteten die einzelnen Medikamentenklassen unterschiedlich stark. Dies evaluierten wir eher analog zu der Studie von S. Walker et al. [75].

## 2.4.2. Prick-Test

Auch in der pädiatrischen Allergologie sind Haut-Tests eine übliche diagnostische Untersuchung, um Allergien zu bestätigen. Tatsächlich reagiert nach D. Ownby et al. [59] die Haut von Kleinkindern bezüglich Quaddelbildung und Erythembildung ähnlich auf Allergene wie diejenige von Erwachsenen. Allerdings fällt die Reaktion etwas weniger stark aus.

Da in unserer Studie Kinder sehr verschiedener Alterstufen und damit quantitativ unterschiedlicher Hautreaktionen eingeschlossen waren, ist bei der Bewertung des Prick-Testes vor allem ein intraindividuellem Vergleich der Ergebnisse eines einzelnen Kindes sinnvoll. Im Verlauf der dreijährigen Studie ergibt aber auch die Bildung eines Mittelwertes aller Kinder eine sinnvolle Tendenz bezüglich der Veränderungen der Hautreagibilität durch die SIT.

Insgesamt ist der Prick-Test eine Untersuchung mit hoher Spezifität, aber bei niedrigen Allergen-Konzentrationen ohne sehr hohe Sensitivität. Bei höheren Allergenkonzentrationen besteht jedoch eine hohe diagnostische Sicherheit, das heißt eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität (P. C. Bauer et al. [6]).

In unserem Fall führten wir den doppelblinden quantitativen Prick-Test mit NaCl 0,9% als Negativkontrolle, Gräsermischungen in verschiedenen Konzentrationen (Gräsermischung 500, 2500, 10000 und 40000 SBE/ml) als Testsubstanz und Histamin (0,1% und 1%) als Positivkontrolle durch. Die Untersuchung erfolgte jeweils nach der Pollensaison. Bei der Behandlungsgruppe führten wir eine zusätzliche Evaluation vor der Saison durch. In der Vergleichsgruppe wurde auf die Darstellung und Auswertung der Werte nach der 1. Immuntherapie verzichtet, da keine Werte aus dem Erwachsenenkollektiv erhoben wurden und somit die Vergleichsgruppe auf zwei Probanden verkleinert war.

Der Test wurde an den Volarseite beider Unterarme durchgeführt. 15 Minuten nach Einstich der Lanzette in die Prick-Lösung wurde die Lösung abgewischt, die Hautquaddel umkreist und auf Scotch-Tape übertragen. Anschließend erfolgte die planimetrische Auswertung der Quaddelfläche (in  $\text{mm}^2$ ) durch Mitarbeiter von Allergopharma. Für jede Allergenkonzentration sind Mehrfachbestimmungen durchgeführt worden, von denen jeweils der Median zur Auswertung weiter verwendet wurde.

In der Literatur finden sich zwei unterschiedliche Arten, wie ein Prick-Test ausgewertet werden kann:

- Die erste Möglichkeit ist die getrennte Auswertung der einzelnen Werte aus Haut-Testung mit Gräserlösungen verschiedener Konzentrationen und isoliert davon die Auswertung aus den Histaminquaddeln. Alle unterschiedlichen Werte werden jeweils im Verlaufe der SIT einzeln bewertet. Auf diese Art wurden die Daten zum Beispiel in der Arbeit von P. Z. Brewczynski et al. [13] oder von B. Gaglani et al. [31] ausgewertet. Dabei wird eine Änderung der Hautreaktivität in Form veränderter Reaktion auf die Histaminlösung (Positivkontrolle) nicht in das Ergebnis des Prick-Testes mit Allergenen einbezogen. Dies hat den Vorteil, dass man die veränderte Hautreaktivität (also die geänderte Größe der Histaminquaddel), zum Beispiel in Folge einer Immuntherapie, getrennt bewerten kann und damit auch deren Verlauf erkennt. Auf der anderen Seite ist es ein Nachteil, dass eine veränderte Hautreaktivität bei den Testungen mit Allergenlösungen falsche Werte vorspiegeln kann, die nichts mit der eigentlichen Reaktion auf das Allergen zu tun haben, sondern nur auf die allgemeine Hautreaktivität zurückzuführen sind.
- Die zweite Möglichkeit besteht in der Bildung eines Hautindex aus Testung der Allergene dividiert durch Histamin. Dies hat den Vorteil, dass die im Laufe der Zeit veränderte Hautreaktivität durch Bildung des Indexes mit der Positivkontrolle berücksichtigt wird. Auf der anderen Seite ist es ein Nachteil, dass durch gleichsinnige Veränderungen der Positivkontrolle

und der Gräser-Testung (zum Beispiel durch SIT) die Veränderung der Ergebnisse des Prick-Testes im Verlauf verringert oder gar verschleiert werden. Eine Literaturstelle zu dieser Methode ist die Arbeit von H. P. Zenner et al. [80].

Da es uns wichtiger erschien, möglichst alle Veränderungen getrennt evaluieren zu können, werteten wir nach der ersten Möglichkeit aus.

### 2.4.3. Rhinomanometrie

Bei jeder ambulanten Vorstellung im Herbst nach der Pollensaison wurde eine Messung des Atemstromes durchgeführt. Dieser wurde ohne Provokation, nach NaCl Nasenspray und nach Gräser-Provokation mit verschiedenen Konzentrationen bei tiefer Inspiration gemessen. Die Gräser-Provokationslösungen waren 1:10 verdünnt mit NaCl 0,9% (entspricht etwa 910 SBE/ml) und 1:1 verdünnt mit NaCl 0,9% (entspricht 5000 SBE/ml). Dabei wurde ein 6-Gräser Allergenextrakt von Allergopharma (vgl. Gebrauchs- und Fachinfo: Provokationstestlösung, 6-Gräser-Allergenextrakt 100000 SBE/vial. Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek) nach den Angaben des Herstellers verwendet.

Einerseits wurden Begleitsymptome wie Niesen, Nasensekretion sowie Rachen- und Augenjucken registriert. Auf der anderen Seite wurde mittels anteriorer Rhinomanometrie bei einem Luftstrom von 150 Pa der Flow (in  $\text{cm}^3/\text{sec}$ ) in den einzelnen Nasenlöchern und in beiden Nasenlöchern zusammen gemessen. Daraus konnte der Abfall des Atemstromes (in %) durch Provokation berechnet werden. Bei bereits starkem Abfall der Atemstromkurve bei 1:10 Verdünnung wurde die Untersuchung abgebrochen (wie in unserer Studie praktisch durchgehend). Bei einem bereits sehr niedrigen Flow ohne Provokation konnte diese gar nicht erst durchgeführt werden.

Die Rhinomanometrie wurde modifiziert durchgeführt nach den Untersuchungen von Pastorello et al. [60], wobei wir die unspezifische Provokation nicht durchführten, um das Bronchialsystem nicht bereits vor der spezifischen Provokation zu reizen.

### 2.4.4. Laboruntersuchungen

Wir gingen in unserer Studie davon aus, dass bei einer präseasonalen Kurzzeit-Immuntherapie bei Gräserpollen-Allergie Erfolgskontrollen jeweils am Ende der Pollensaison am aussagekräftigsten sein würden. Aus diesem Grund bestellten wir die Vergleichsgruppe auch nur zu diesem Zeitpunkt ein. Allerdings berücksichtigten wir dabei nicht, dass diese Erfahrungen in der Literatur vor allem auf Studien mit ganzjährigen Immuntherapien basierten, wie zum Beispiel bei C. Ebner et al. [18]. Auch weitere Literaturstellen bezüglich peripherer Monozyten-Zellkultur oder zur Messung von spezifischen Immunglobulinen [5, 69] führten ihre Messungen immer im Herbst nach der Pollensaison

durch. Im Verlauf unserer Studie erschien von H. P. Zenner et al. [80] eine Studie zur Kurzzeitimmuntherapie bei Gräserpollenallergie, bei der die Daten auch nur im Herbst evaluiert wurden. Allerdings wurden dort keine Interleukine und keine Leukozytenproliferation gemessen. Neben den klinischen Beurteilungen und dem Prick-Test wurde nur Wert auf die spezifischen Immunglobuline gelegt. Diesbezüglich zeigten sich aber signifikante Ergebnisse bei Evaluation im Herbst. Die Zusammenfassung von G. Rasp et al. in der Wiener Medizinischen Wochenschrift von 1999 [66], welche ebenfalls nach Beginn unserer Datensammlung veröffentlicht wurde, zeigte nach der Pollensaison einen Rückgang der laborspezifischen Effekte einer Immuntherapie. Dabei wurden die spezifischen Immunglobuline im Serum gemessen sowie in der Nasenschleimhaut das eosinophile kationische Protein und die Tryptase.

In der Behandlungsgruppe wurden zwar direkt nach Ende der Immuntherapie im Frühling die Laborwerte evaluiert, aber die Vergleichsgruppe nur im Herbst nach Ende der Pollensaison mitgemessen. Der Evaluationszeitpunkt im Herbst war bei der Studienplanung also der Wichtigere.

Nach Erhalt der Daten ergab sich jedoch das Problem, dass die Messungen im Herbst einen sehr geringen Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe und der Vergleichsgruppe zeigten. Als wir das Problem erkannten, war es für eine Korrektur zu spät. So können wir im Nachhinein nicht mehr sagen, ob die Methodik der Laboruntersuchungen schlecht gewählt war und kein Unterschied bezüglich der gemessenen Werte zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe bestand, oder ob nur der Zeitpunkt der Messungen falsch gewählt war. Letzteres erscheint allerdings bei einer Kurzzeitimmuntherapie ohne Erhaltungsphase während der Pollensaison nicht ganz unwahrscheinlich. Durch die Pollensaison könnten die Ergebnisse relativ stark beeinflusst werden. Eine zusätzliche Messung im Frühling hätte sicher Aufschluss gegeben.

#### 2.4.4.1. Gräserpezifisches IgE, IgG1 und IgG4

Allen Patienten und den Personen der Vergleichsgruppe wurde nach der klinischen Untersuchung 20 bis 30 ml Blut abgenommen. Aus diesem wurde (noch vor der Leukozytenseparierung) Serum abzentrifugiert, welches anschließend bis zur weiteren Verwendung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren wurde. Daraus wurden bei Allergopharma die gräserpezifischen IgE, IgG1 und IgG4 mittels ELISA (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek: Allergopharma 6 Gräser, Code gx901) gemessen. Diese gräserpezifischen Immunglobuline wurden gegen Ende der Studie in einem Ansatz gemeinsam bestimmt, um Ungenauigkeiten durch Laborfehler zu vermeiden.

Zur Bestimmung von IgE, IgG1 und IgG4 mussten die Seren jeweils mit Ultraculture verdünnt werden (IgE pur bis 1:10, IgG1 1:5 bis 1:500, IgG4 1:50 bis 1:1000). Die Referenzbereiche der ELISA Kits lagen bei 0,35-17,5 U/ml für IgE, 2,9-181 ng/ml für IgG1 und 1,64-104,8 ng/ml für IgG4.

Die spezifischen Immunglobuline waren mit relativ geringem Laboraufwand einfach zu bestimmen und zeigten dennoch sehr genau immunologische Veränderungen auf. Aus diesem Grund sind sie unserer Meinung nach ein hauptsächlicher Zielparameter dieser Studie. Dank der unproblematischen Bestimmungsmöglichkeiten sind sie auch in der Routine bereits zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle einer Immuntherapie zu verwenden.

Die Wichtigkeit der spezifischen Immunglobuline wird bereits in der Literatur von P. Z. Brewczynski et al. [13] beschrieben. Hierbei wurde spezifisches IgG gemessen, jedoch nicht unterteilt in IgG Unterklassen. E. Frank [28] zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg der spezifischen Immunglobuline, allerdings konnte sie keine Korrelation zur klinischen Verbesserung nachweisen. H. P. Zenner et al. [80] wiesen einen signifikanten Anstieg der spezifischen IgG4-Werte nach, jedoch keinen starken Abfall der IgE-Konzentrationen im Serum. Alle drei Autoren unterstreichen aber die Wichtigkeit der spezifischen Immunglobuline in der Verlaufsbeurteilung der SIT.

#### 2.4.4.2. Leukozytenstimulation

Die Studie umfasste, wie schon in den Vorarbeiten von S. Kapfer [35] und C. Frenzel [30] dargestellt, eine Leukozytenisolation und -stimulation. Dieses Vorgehen wurde bereits in den Forschungen von E. Lagging et al. [45] beschrieben.

Die Ansätze wurden alle in den Forschungslabors der Kinderklinik und Poliklinik der TU München bei den ersten drei Durchgängen von S. Kapfer und C. Frenzel und ab dem Durchgang 4 von mir selbstständig durchgeführt.

Der erste Schritt war die Leukozytenseparation. Von den Probanden wurde heparinisiertes Vollblut (20-30 ml) gewonnen und anschließend bei 1200 Umdrehungen/min über 5 - 10 min zentrifugiert, um Serum für die Bestimmung der spezifischen Immunglobuline zu gewinnen (Abschnitt 2.4.4.1.).

Das Blut wurde nach Entnahme des Serums mit dem verbliebenen Serum wieder vermischt und 2:1 mit Hanks Salzlösung (Hanks Salt Solution with 0,35 g/l NaHCO<sub>3</sub>; Seromed Biochrom KG) verdünnt, um dann eine Überschichtung über die Ficoll-Lösung (Ficoll Separating Isotonic Solution, Density: 1,077; Seromed Biochrom KG Berlin) durchführen zu können. Anschließend wurde erneut bei 2000 Umdrehungen/min für 20 Minuten zentrifugiert. Der dabei entstandene Ring aus mononukleären Zellen wurde abgesaugt, dann mit Hanks'scher Lösung und anschließend mit RPMI (RPMI Medium with 2,0 g/l NaHCO<sub>3</sub>, w/o  $\alpha$ -Glutamine; Biochrom KG) gewaschen. Daraufhin wurde die Zelllösung mit Medium auf insgesamt 1 ml verdünnt. Das Medium bestand aus 88 ml RPMI, 10 ml FCS (Fetal Calf Serum, Seromed Biochrom KG), 1ml Glutamin (L-Glutamine 200 mmol/l in PBS (Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> free) Boehringer Mannheim) und 1ml Penicillin-Streptomycin (Penicilin-Streptomycin Solution 10000 Units Penicillin and 10 mg Streptomycin in 0,9% NaCl; Sigma Chemical Co.). Aus der so entstandenen Lösung wurden dann nach Zugabe von Türk'scher Lösung in der Neubauer Zählkammer

mit 10facher Vergrößerung des Mikroskops die mononukleären Zellen gezählt. Anschließend erfolgte Verdünnen mit Medium, so dass auf einen Milliliter Medium 10-20 Millionen Leukozyten kamen, und Versetzen mit gleicher Menge 20%iger DMSO-Lösung (2 ml DMSO und 8 ml Medium) (DMSO: Dimethylsulfoxid  $C_2H_6OS$  Hybri Max 99%; Sigma-Aldrich Vertriebs GmbH). Dies führte zu einer Lösung, die pro Milliliter  $5-10 \cdot 10^6$  Leukozyten enthielt. Diese Zellen wurden somit in der 10%igen DMSO-Lösung wie folgt eingefroren: zuerst bei  $-20^\circ C$  für etwa 60 Minuten, anschließend in der Gasphase 30 cm über dem flüssigen Stickstoff (ca.  $-150$  bis  $-160^\circ C$ ) für einen Tag und schließlich im flüssigen Stickstoff selbst. Dieses möglichst schonende Einfrieren ermöglichte eine gute Haltbarkeit der Zellen bis zum endgültigen Stimulationsansatz. Die Stimulation wurde erst nach Erhalt der Zellen aller Patienten eines Durchgangs durchgeführt.

Im zweiten Schritt wurden die Zellen im Wärmebad wieder aufgetaut und mit Medium langsam bis zur 15fachen Menge verdünnt. Anschließend wurde die DMSO Lösung durch Vermischen mit RPMI und Ultraculture (Ultraculture General Purpose Serum-free Medium without  $\alpha$ -Glutamine; Bio-Whitaker A Cambrex Company, Walkersville, Maryland) herausgewaschen und jeweils anschließend abzentrifugiert. Die vitalen Zellen wurden mit Trypanblau (Trypan Blue Solution 0,4%; Sigma Chemical CO) angefärbt und unter dem Mikroskop gezählt. Die vorhandene Zellsuspension wurde mit Ultraculture Lösung (welche mit Penicillin/Streptomycin und Glutamin versetzt wurde) verdünnt, bis genau  $2 \cdot 10^6$  Zellen pro ml waren.

Danach wurden jeweils 100  $\mu$ l der so hergestellten Zellsuspension in je ein Well einer Zellkulturplatte pipettiert (entspricht somit 200000 vitale Zellen pro Well). Pro Well wurde zusätzlich 100  $\mu$ l Gräser- bzw. Allergoid-Stimulationslösung zugegeben. Zur Kontrolle legten wir jeweils einen sechsfachen Ansatz einer bestimmten Konzentration an. Zusätzlich wurden verschiedene Konzentrationen Gräser- bzw. Allergoidlösungen (zwischen 10 und 5000 PNU/ml), sowie Phl p5 (20  $\mu$ g/ml) und eine reine Nährlösung (Ultraculture) verwendet.

So kam es zu folgenden Lösungsansätzen, welche jeweils  $1 \cdot 10^6$  Zellen/ml enthielten:

- Kontrolle: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Ultraculture
- Phleum p5: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Phl p5 (20 $\mu$ g/ml)
- Gräserlösung 1: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserextrakt 5000 PNU/ml
- Gräserlösung 2: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserextrakt 1000 PNU/ml
- Gräserlösung 3: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserextrakt 100 PNU/ml
- Gräserlösung 4: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserextrakt 10 PNU/ml
- Allergoidlösung 1: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserallergoid 5000 PNU/ml
- Allergoidlösung 2: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserallergoid 1000 PNU/ml
- Allergoidlösung 3: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserallergoid 100 PNU/ml
- Allergoidlösung 4: 100  $\mu$ l Zellsuspension + 100 $\mu$ l Gräserallergoid 10 PNU/ml



Die Zellsuspensionen wurden für insgesamt 6 Tage mit den zu untersuchenden mononukleären Zellen im Brutschrank bei 36°C und Zuleitung von 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Dabei vermehrten sich die Leukozyten je nach Gräserlösung unterschiedlich stark.

Nach dieser Wachstumsphase wurden aus jedem Well 100 µl Überstand zur Interleukinbestimmung abpipettiert.

Die verbleibenden Zellen wurden mit radioaktiver Nährlösung versetzt. Dies hatte zum Ziel, die mononukleären Zellen radioaktiv zu markieren. Auf diese Art (nach Herauswaschen des radioaktiven Restmediums) ist die Proliferationsstärke der mononukleären Zellen direkt proportional zur gemessenen Radioaktivität des Substrates.

Im Detail beschrieben: Wir versetzten die verbleibenden 100µl in einem jeweils dreifachen Ansatz mit 75 µl Ultraculture und mit weiteren 25 µl radioaktiver Lösung ([Methyl-<sup>3</sup>H]-Thymidine Aqueous Solution 1 ml = 37 MBq specific activity 185 Bq/nmol, 5,0 Ci/mmol; Mersham Pharmacia Biotech), welche zuvor mit Ultraculture auf 0,62 MBq/ml verdünnt wurde.

Die so entstandene radioaktive Zellsuspension wurde erneut im Brutschrank über 16-20 Stunden inkubiert. Dadurch nahmen die mononukleären Zellen über die allgemeine Stoffwechselaktivität Radioaktivität auf. In einem Well wurde somit umso mehr Radioaktivität aufgenommen, je mehr lebendige Zellen vorhanden waren.

Mithilfe der Zellwaschmaschine Automask 2000 (Dynatech) konnten nach dieser zweiten Inkubationsphase die Zellen mitsamt intrazellulärer Radioaktivität auf eine feste Phase (ein Filterpapier) überbracht werden. Die freie Flüssigkeit inklusive der überschüssigen Radioaktivität, welche nicht von den Zellen gebunden wurde, wurde über die Zellwaschmaschine fachgerecht entsorgt. Die Radioaktivität der einzelnen Filterpapierblättchen wurde im β-Counter Minaxi (Tri Carb 4000 Series; United Technologies Packard) mit 5 ml Szintillationsflüssigkeit (Ultima Gold XR; Packard instrument company, Meriden CT) gemessen.

Die auf diese Art gemessene Radioaktivität entspricht der Menge, welche von den Lymphozyten innerhalb der 16-20 Stunden Inkubation über den Stoffwechsel aufgenommen werden konnte, da die freie Radioaktivität herausgewaschen wurde. Aus diesem Grund ist die gemessene Radioaktivität direkt proportional zur Proliferationsstärke der mononukleären Zellen: je mehr Leukozyten aktiv in der Zellkultur überlebt haben, desto mehr radioaktives Medium wurde aufgenommen und verstoffwechselt.

Aus den Ergebnissen der drei Messansätze wurde anschließend der Median herausgesucht, mit welchem die weiteren Berechnungen durchgeführt wurden.

### 2.4.4.3. Interleukinbestimmung

Wie oben beschrieben wurden nach der sechstägigen Inkubation die entsprechenden Überstände aus den unterschiedlichen Stimulationsmedien abgenommen. Daraus konnten die Interleukine bestimmt werden. Bei Allergopharma wurden mit einem Standard-Sandwich-ELISA (Standard kit Cytoscreen; Biosource international Camarillo CA) die Interleukine IL 4 (IL 4 ultrasensitive mit Sensitivität  $<0,27$  pg/ml) , IL 5 (IL 5 mit Sensitivität  $< 4$  pg/ml) und IFN  $\gamma$  (IFN  $\gamma$  mit Sensitivität  $<4$  pg/ml) photometrisch (Photometer Titertek Multiscan MCC 1340) bestimmt.

Es wurde jeweils eine Standardkurve mit 7 Standard-Lösungen und eine Negativkontrolle aufgetragen. Bei IL 4 reichten die Standard-Lösungen von 25,0 bis 0,39 pg/ml, bei IL 5 von 750 bis 11,7 pg/ml sowie bei IFN  $\gamma$  von 1000 bis 15,6 pg/ml. Innerhalb dieser Standardkurve wurde die gemessene Konzentration des Interleukins bestimmt.

Durch die Bestimmung der Interleukine wurde nicht nur die Aktivität der Th-Zellen beobachtet, sondern auch deren Sekretionspotential. Damit sollte bis zu einem gewissen Grad anhand des unterschiedlichen Interleukinprofils eine Unterscheidung zwischen Th1- und Th2-Zellen möglich sein. Die anderen mononukleären Zellen, welche weder IL 4, IL 5 noch IFN  $\gamma$  produzieren, wurden somit innerhalb der Zellkultur nicht beachtet.

## 2.5. Statistische Auswertung

Mithilfe des Programms „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) (erhältlich über eine Lizenz des Leibniz Rechenzentrums in München) wurden die Ergebnisse ausgewertet. Dies erfolgte auf Anraten des Institutes für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

Bei der Auswertung der Leukozytenproliferation und beim Pricktest wurde von den mehrfachen Ansätzen der Zentralwert (Median) verwendet.

Bezüglich des Signifikanzniveaus nahmen wir  $p<0,05$  als Signifikanzgrenze beziehungsweise bei strenger Signifikanz  $p<0,01$ .

Die Berechnungen erfolgten in Anlehnung an das Vorgehen von Walker et al. [74] mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben bei Vergleichen zwischen der Kontroll- und der Behandlungsgruppe und mit dem Friedmann-Test für verbundene Stichproben, wenn der Verlauf während der SIT berechnet werden sollte.

Die graphische Auswertung erfolgte entweder per Balken- und Liniendiagrammen oder über Boxplot.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Verlauf der spezifischen Immuntherapie und deren Verträglichkeit

Zuerst zum Verlauf und der Durchführbarkeit der systemischen Kurzzeit-Immuntherapie: Die Zieldosis wurde in dieser Studie (außer bei Abbruch des Zyklus) in allen Fällen erreicht. Somit wurde auch die Gesamtdosis von 12000 TE bei 100% im ersten Therapiejahr, 70% im zweiten Jahr und 80% der Patienten im dritten Therapiejahr erreicht. Obwohl den Probanden die Wichtigkeit regelmäßiger Spritzabstände nahegebracht wurde, waren Verzögerungen nicht zu verhindern. Sie kamen durch Erkältungen und einmal durch eine Operation zustande (Patient XVIII).

Der Verlauf der Immuntherapie bezüglich der Spritzabstände und der Nebenwirkungen ist in Tab. 3.1. dargestellt:

	Regelmäßige Abstände			Zusätzl. Behandlung bei IT			Beschwerden lokal			Beschwerden systemisch		
	1. IT	2. IT	3.IT	1. IT	2. IT	3. IT	1. IT	2. IT	3. IT	1. IT	2. IT	3. IT
IX	J	N/A	N	N	N	N	0	0	0	0	0	0
X	J	N	N	N	N	N	8	2	1	0	1	0
XII	N	N	J/A	N	N	N	0	0	0	9	0	6
XIII	N	J	N	N	N	N	9	0	2	0	0	0
XVI	N	J/A	J	N	N	N	4	0	0	0	0	0
XVIII	N	?	A	J	?	N	4	?	?	0	?	?
XIX	J	J	N	J	N	N	3	0	1	0	0	0
XX	J	N	N	N	N	N	8	0	1	0	0	0
XXI	N	N/A	N	N	N	N	2	0	1	1	0	0
XXII	J	J	N	N	N	N	0	0	2	0	0	0

J: ja                      A: Abbruch  
N: nein                    ?: nicht evaluierbar

Tab. 3.1.: Kriterien der Hyposensibilisierung

Als Nebenwirkungen gab es im zweiten und dritten Jahr weniger sofort aufgetretene Lokalreaktionen als im ersten Behandlungsjahr (im ersten Behandlungsjahr zeigte sich noch bei sieben Patienten im Verlauf der Injektionen mindestens eine Lokalreaktion, im zweiten Jahr bei einem und im dritten Jahr wieder bei sechs Patienten). Insgesamt traten keine gravierenden Reaktionen oder bleibenden Granulombildungen auf.

Während der gesamten Immuntherapie bestanden keine verzögerten Lokalreaktionen.

Im Hinblick auf systemische Reaktionen trat nur zweimal im ersten Therapiejahr (20% der Patienten) und je einmal im zweiten und dritten Therapiejahr (10% der Patienten) eine systemische Nebenwirkung auf: Patient X zeigte im zweiten Therapiejahr einmalig Niesanfalle auf eine Injektion, was einer milden Allgemeinreaktion entsprach. Bei den folgenden Injektionen kam dies nicht mehr

vor. Es war keine Dosisanpassung oder medikamentöse Intervention notwendig. Die Reaktionen im dritten Therapiejahr bei Patient XII waren systemische verzögerte Hautreaktionen (juckendes Exanthem über Tage anhaltend, jeweils entsprechend mäßiger Allgemeinreaktion). Auch sonst bestanden bei ihm Exantheme als Ausdruck seiner Allergie. Da das Exanthem ab der vierten Injektion des dritten Zyklus bei allen weiteren Injektionen auftrat, wurde die Behandlung nach der sechsten Injektion abgebrochen (Gesamtdosis 6000 TE), es war jedoch keine medikamentöse Intervention gegen das Exanthem nötig.

Eine medikamentöse Therapie für lokale oder systemische Reaktionen wurde nur während dem ersten Immuntherapiezyklus in zwei Fällen gegen lokale Reaktion benötigt. Im weiteren Verlauf waren keine Interventionen notwendig.

## 3.2. Veränderung in der klinischen Verlaufsbeobachtung

Die zwei Aspekte der klinischen Veränderungen wurden getrennt ausgewertet, wie sie auch getrennt evaluiert wurden: Einerseits die retrospektiv erhobenen Daten durch Befragungen mittels Erhebungsbogen, welche ebenfalls im Symptom-Medication-Score zusammengefasst wurden, und andererseits die parallel zur Saison erhobenen Daten des Patientenkalenders.

Von der Vergleichsgruppe (N = 7) konnten nur zwei Probanden zur klinischen Verlaufsbeobachtung herangezogen werden, da diese im gleichen Alterskollektiv waren wie die Patienten der Behandlungsgruppe. Aus diesem Grund wurden die Daten aus der Vergleichsgruppe nicht gesondert aufgeführt, da das Kollektiv, welches den Fragebogen ausgefüllt hat, zu klein erscheint, um daraus eindeutige Aussagen oder gar statistische Vergleiche ziehen zu können. Die Daten befinden sich jedoch im Anhang (Abschnitt 7.2.).

### 3.2.1. Symptom-Medication-Score

Der Fragebogen, welcher nach der Saison ausgefüllt wurde, untergliederte sich, wie im Methodikteil beschrieben (Abschnitt 2.4.1.1.), nach verschiedenen Kriterien:

Das allgemeine Befinden der Patienten – evaluiert anhand der Intervallskala von 1 (sehr gut) bis 10 (sehr schlecht) – verbesserte sich im Laufe der Jahre in der Behandlungsgruppe stark, so dass am Ende der SIT der Punktwert auf 46% des Anfangswertes abgefallen ist (Abb. 3.1.).

Vor der spezifischen Immuntherapie fühlten sich 70% der Kinder der Behandlungsgruppe eher schlecht (Punktwerte >5), nach der dreijährigen Behandlung nur noch 10%. Nach der SIT hatte keines

der Kinder der Behandlungsgruppe ein schlechteren Wert als 6, der Mittelwert liegt bei unter drei, also im besten Drittel der Intervallskala. Dies entspricht bei der Behandlungsgruppe (N = 10) einer signifikanten Verbesserung in der Selbsteinschätzung des Befindens anhand der Intervallskala ( $p < 0,001$ ).

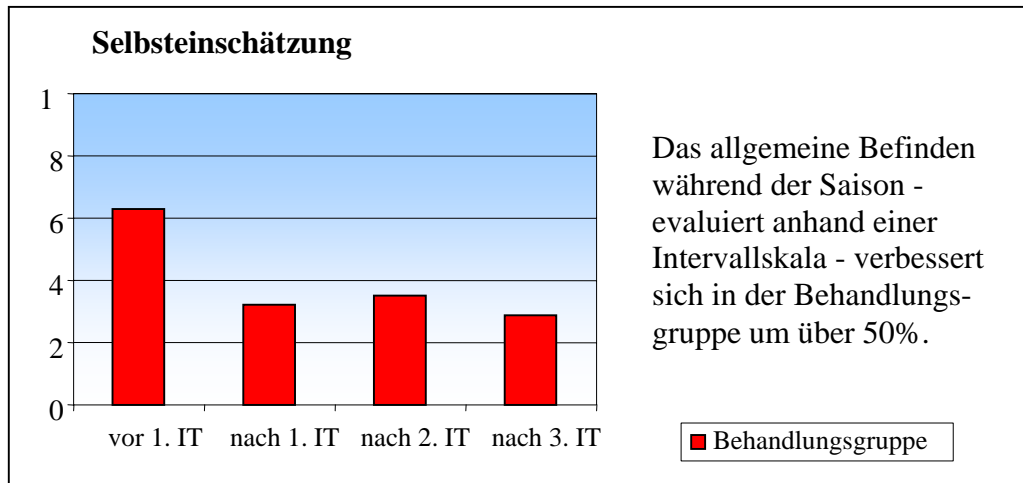


Abb. 3.1.: Selbsteinschätzung der Patienten im Verlauf der SIT anhand einer Intervallskala von 1 (sehr gut) bis 10 (sehr schlecht).

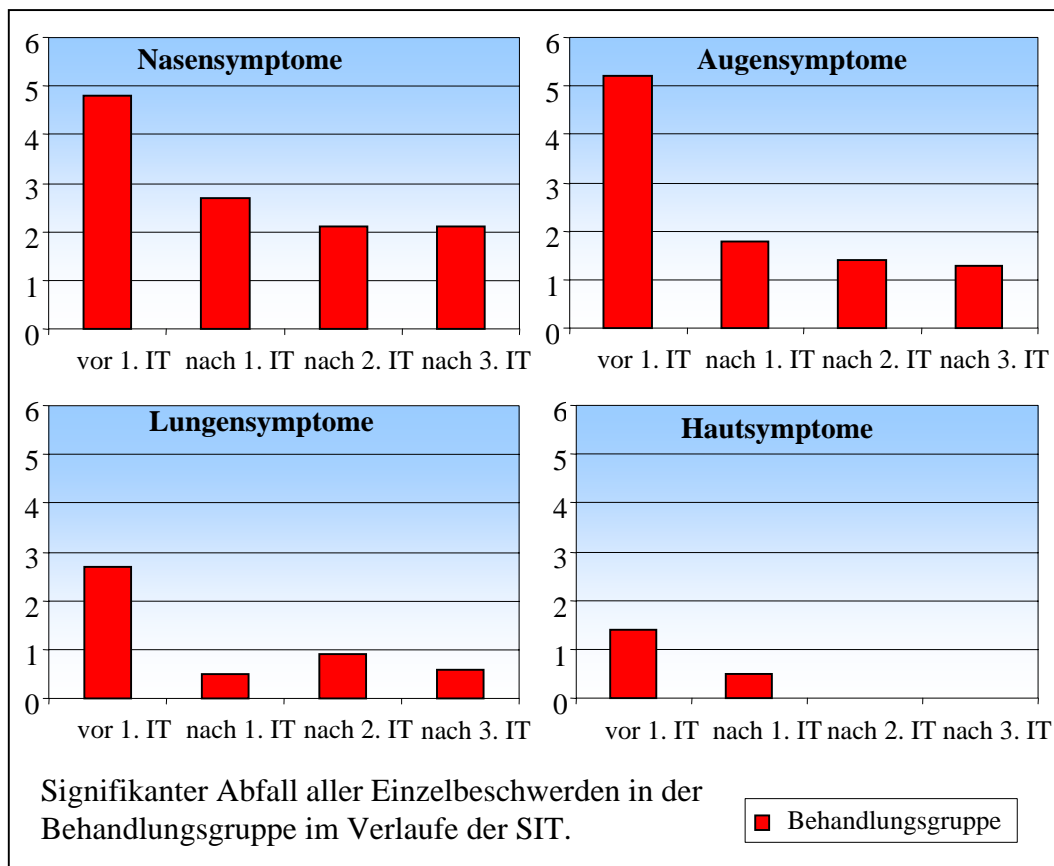


Abb. 3.2.: Einzelbeschwerden im Verlaufe der dreijährigen SIT.

In der Behandlungsgruppe zeigten die einzeln abgefragten Beschwerden im Verlauf der dreijährigen Therapie eine signifikante Verbesserung des jeweiligen Symptoms: Bezüglich der Nasensymptome  $p = 0,001$ , bei den Augensymptomen  $p < 0,001$ , bei den Symptomen der Lunge  $p = 0,008$ , bezüglich der Haut  $p = 0,01$ , wobei am Ende kein Patient der Behandlungsgruppe mehr Hautprobleme hatte. 20% der Behandlungsgruppe wurden beschwerdefrei in Bezug auf Augen- oder Nasensymptome. Bei der tieferen Etage, also den pulmonalen Beschwerden, wurden sogar 70% komplett beschwerdefrei (verglichen mit 20% vor der SIT).

Durch die jeweils im Herbst nach der Pollensaison durchgeführte ärztliche Evaluation des Beschwerdeverlaufes und des Medikamentenverbrauches konnten wir ebenfalls eine Verbesserung beobachten. Der Medikamentenverbrauch sank in der Behandlungsgruppe im Verlauf der Therapie. Innerhalb der Behandlungsgruppe verbesserten sich nach der 1. SIT 100% der behandelten Patienten bezüglich ihres Befindens und 80% bezüglich des Medikamentenverbrauches. Nach der 2. SIT gab es eine zusätzliche Verbesserung bei 80% bezüglich des Befindens und 90% bezüglich des Medikamentenverbrauches. Nach der letzten SIT letztendlich waren es 80% bezüglich des Befindens und 70% bezüglich des Medikamentenverbrauches.

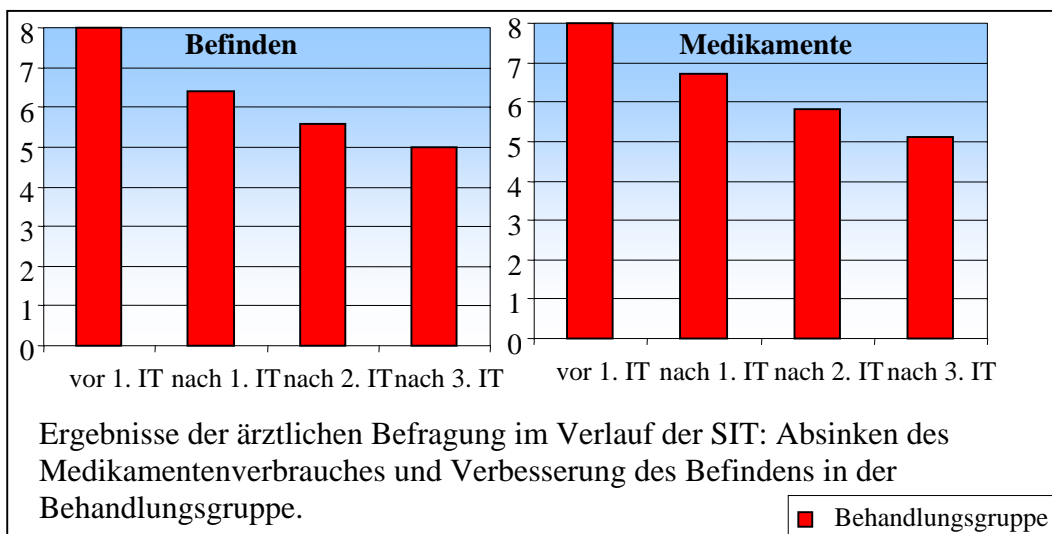


Abb. 3.3.: Ärztliche Beurteilung der Beschwerden und des Medikamentenverbrauches im Laufe der dreijährigen Therapie.

Sucht man nach einer Korrelation zwischen der subjektiven Selbsteinschätzung mittels Intervallskala und der objektiveren ärztlichen Beurteilung des Befindens, fand sich bei 8 der 10 behandelten Patienten eine komplette Übereinstimmung bezüglich der Verbesserungen bzw. Verschlechterungen. Nur bei Patient XIX und XXI zeigte sich jeweils nach der 2. SIT laut Selbsteinschätzung eine leichte Verschlechterung um 1 bzw. 2 Punkte, in der ärztlichen Beurteilung dagegen wurde jeweils eine leichte Verbesserung postuliert.

Um einen einheitlichen Score aus all den oben genannten Evaluationen zu bekommen, fassten wir die einzeln erfragten Werte zu dem bereits beschriebenen Symptom-Medication-Score (Tab. 2.3.) zusammen:

Dieser zeigte eine signifikante Abnahme im Verlauf der dreijährigen Therapie. So bestanden nach der SIT in der Behandlungsgruppe noch 49% der Anfangsbeschwerden. Die stärksten Veränderungen ergaben sich nach dem ersten Zyklus der SIT (also vom Jahr 1996 zum Jahr 1997) mit einem signifikanten Abfall der Beschwerden ( $p = 0,002$ ).

Um Veränderungen, welche nur durch eine reduzierte Pollenmenge zustande kommen, auszuschließen, wurde diese ebenfalls dargestellt. Es zeigte sich im Jahr nach der 1. SIT - also im Jahr des stärksten Abfalls im Symptom-Medication-Score - ein leichter Anstieg der Pollenflugmenge. In den zwei darauffolgenden Jahren wieder leichte Abnahme etwa auf das Ausgangsniveau.

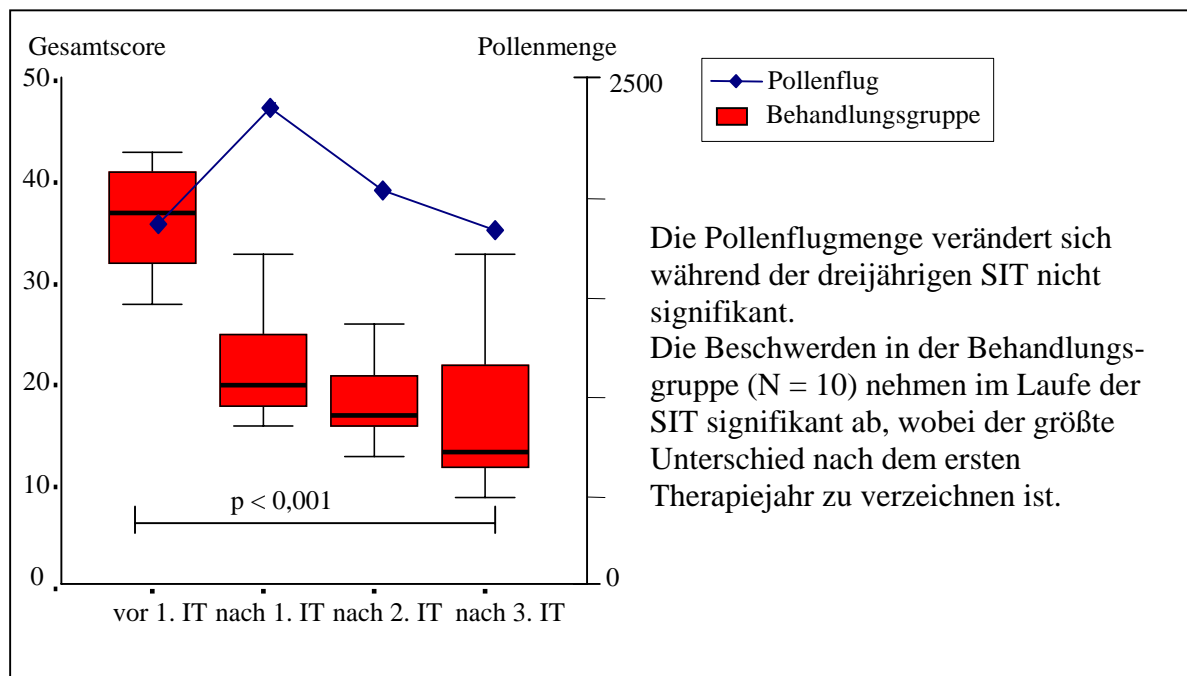


Abb. 3.4.: Symptom-Medication-Score in der Behandlungsgruppe bezogen auf die Pollenflugmenge

### 3.2.2. Auswertung der Patientenkalender

Hierbei handelt es sich um die tägliche Selbsteinschätzung der Patienten und deren täglichen Medikamentenverbrauch während der Pollensaison. Die Auswertung erfolgt nur vom zweiten zum dritten Behandlungsjahr, da die vorangehenden Daten bereits von C. Frenzel [35] und S. Kapfer [30] diskutiert wurden. Allerdings haben wir die ganze Saison ausgewertet und die Pollenflugmenge in das Ergebnis eingearbeitet.

Bei 60% der Patienten zeigte sich ein Abfall sowohl der Beschwerden (also eine Verbesserung) als auch ein Absinken des Medikamentenverbrauchs im dritten verglichen mit dem zweiten Jahr der SIT (allerdings nicht signifikant:  $p = 0,333$  für den Abfall der Beschwerden und  $p = 0,508$  für den Medikamentenverbrauch). Es gab jedoch auch einen Patienten, der trotz Vermehrung der Beschwerden weniger Medikamente verwendete als im Vorjahr (Patient IX). Patient X dagegen zeigte zwar einen leichten Anstieg der Beschwerden, aber einen sehr starken Anstieg des Medikamentenverbrauches. Die anderen 20% der Patienten beschrieben ebenfalls einen leichten Anstieg des Medikamentenverbrauches und der Beschwerden.

Insgesamt zeigt sich der Trend einer Verbesserung vom zweiten auf das dritte Behandlungsjahr, wobei sich sowohl das Befinden verbessert hat als auch der Medikamentenverbrauch abgesunken ist. Die Verbesserungen verfehlten jedoch die Signifikanz.

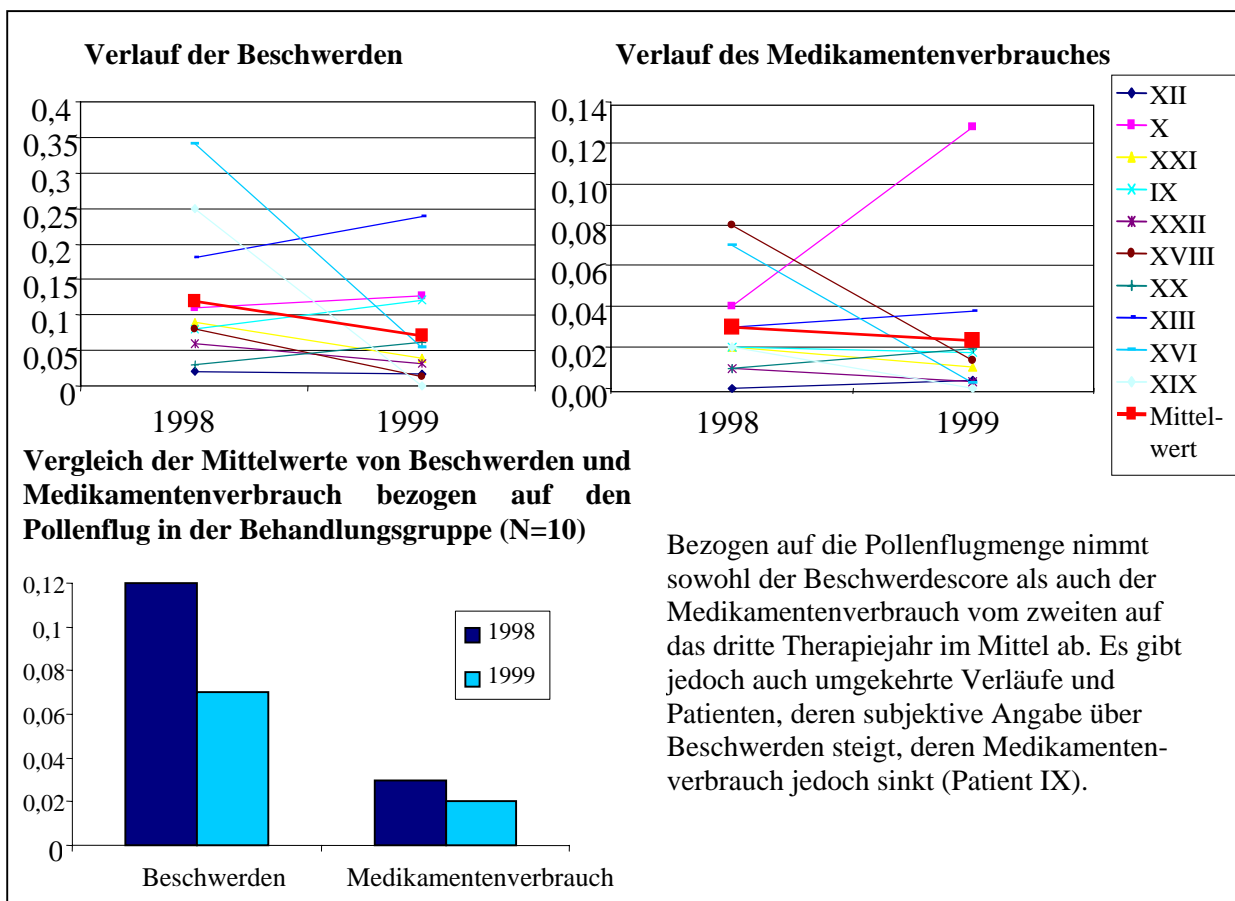


Abb. 3.5.: Auswertung der Patientenkalender



### 3.3. Ergebnisse des Prick-Testes

Wie bereits im Methodikteil beschrieben, werteten wir die Ergebnisse nach Testung mit Gräserlösungen und mit Histaminlösung getrennt voneinander aus.

Bei der Testung mit Gräserlösung 40000 SBE/ml zeigte sich insgesamt ein signifikanter Abfall der Hautreaktivität, wobei die Größe der Hautquaddel im Mittel auf 37 % abnahm. Der signifikante Abfall der Hautreaktivität in der Behandlungsgruppe (N = 10) konnte in der Vergleichsgruppe (N = 5) nicht dargestellt werden. Dort präsentierte sich ein knapp signifikanter Anstieg der Hautreaktivität auf Gräserpollen (Abb. 3.6.).

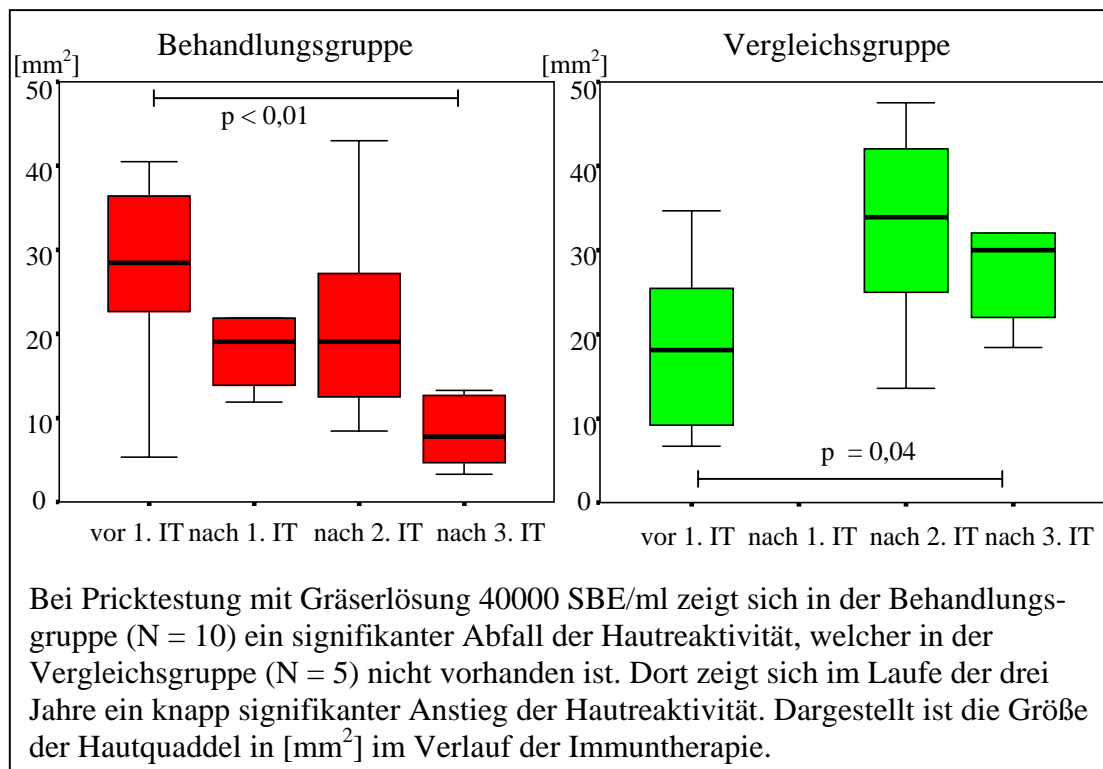


Abb. 3.6.: Größe der Hautquaddel nach Pricktestung mit Gräserlösung 40000 SBE/ml

Bei der Auswertung der niedrigeren Konzentrationen der Prick-Gräserlösungen (Gräserlösung mit 500, 2500 und 10000 SBE/ml) dagegen zeigte sich tendenziell in der Behandlungsgruppe eine Abnahme der Hautreaktivität im Verlaufe der drei Jahre, wobei sich jedoch keine Signifikanz ergab. Ebenso war auch der Verlauf der Testung mit Histamin 0,1% zu werten. In der Vergleichsgruppe war jeweils eher ein Anstieg der Hautreaktivität zu verzeichnen, welcher vom ersten bis zum letzten Durchgang reichte, aber ebenfalls nicht signifikant war. Die Ergebnisse hierzu sind in den Tabellen des Anhangs (Abschnitt 7.2.5) nachzulesen.

Wie bei den anderen Gräserlösungen zeigte sich auch bei der Testung mit Histamin 1% ein Absinken der Hautreaktivität in der Behandlungsgruppe (N = 10), welches allerdings nicht signifikant war. Wiederum war in der Vergleichsgruppe (N = 5) eher ein Anstieg als ein Absinken zu sehen (Abb. 3.7.).

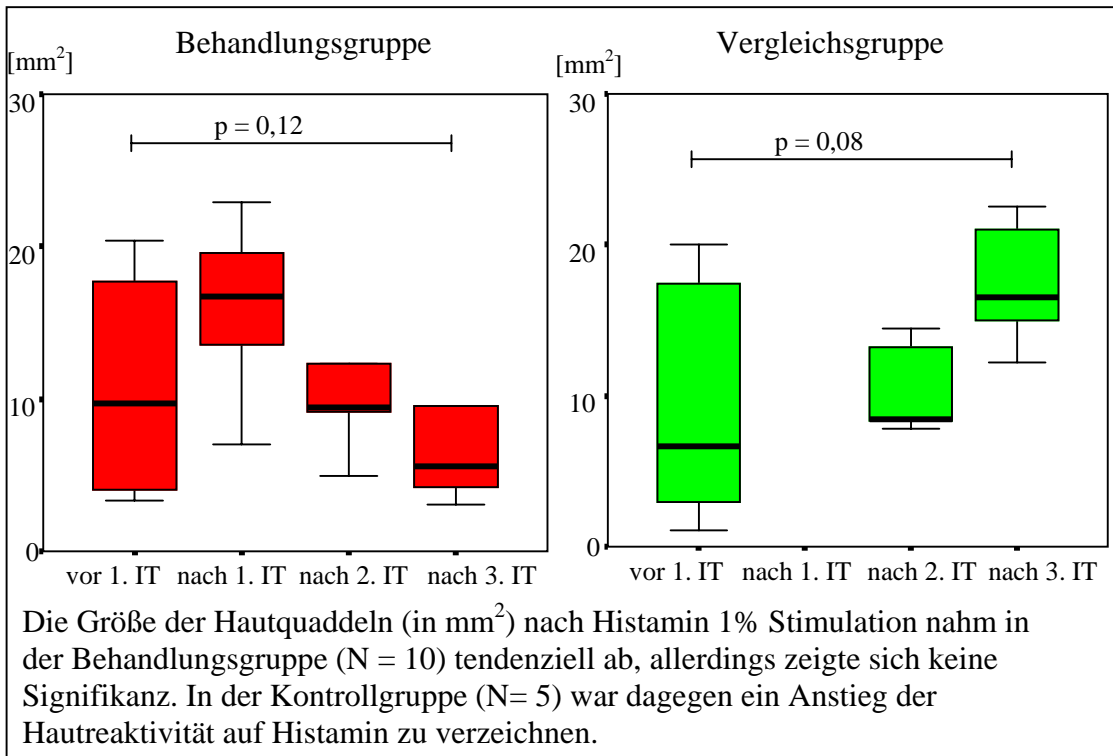


Abb. 3.7.: Größe der Hautquaddel nach Pricktestung mit Histaminlösung 1%

Bei den zusätzlich durchgeführten Messungen im Frühling (ohne Vergleichsgruppe) konnten wir ein ähnliches Ergebnis wie im Herbst erfassen mit tendenziellem Absinken der Hautreaktivität, allerdings wiederum ohne Signifikanzen. Da sie nicht mit der Vergleichsgruppe korreliert werden konnten, werden sie hier nicht graphisch dargestellt.

## 3.4. Rhinomanometrie

Insgesamt liegen nur sehr wenig Werte vor, da nur bei 4 Kindern der Behandlungsgruppe durchgehend eine nasale Allergenprovokation möglich war. In der pädiatrischen Vergleichsgruppe konnte sogar kein Patient durchgehend gemessen werden. Ursache dieses Problems war eine bereits vorbestehende Rhinitis oder eine zunehmende nasale Obstruktion durch NaCl.

Die Messdaten geben den Abfall des Flows in % an bei einem anfänglichen Luftstrom von 150 Pa im provozierten Nasenloch. Das bedeutet, dass je höher der Flow nach Allergenprovokation ist, desto weniger wird die nasale Schleimhaut durch das Allergen gereizt.

Aufgrund der kleinen Fallzahl ist keine sinnvolle statistische Auswertung möglich. Versucht man aus den wenigen vorhandenen Werten dennoch eine Aussage zu treffen, dann ist folgende Tendenz ersichtlich: Der Abfall des Flows bei anteriorer Rhinomanometrie durch nasale Provokation mit 1:10 verdünntem Allergen wurde im Laufe der SIT tendenziell geringer. Dies ist in Abb. 3.8. dargestellt:

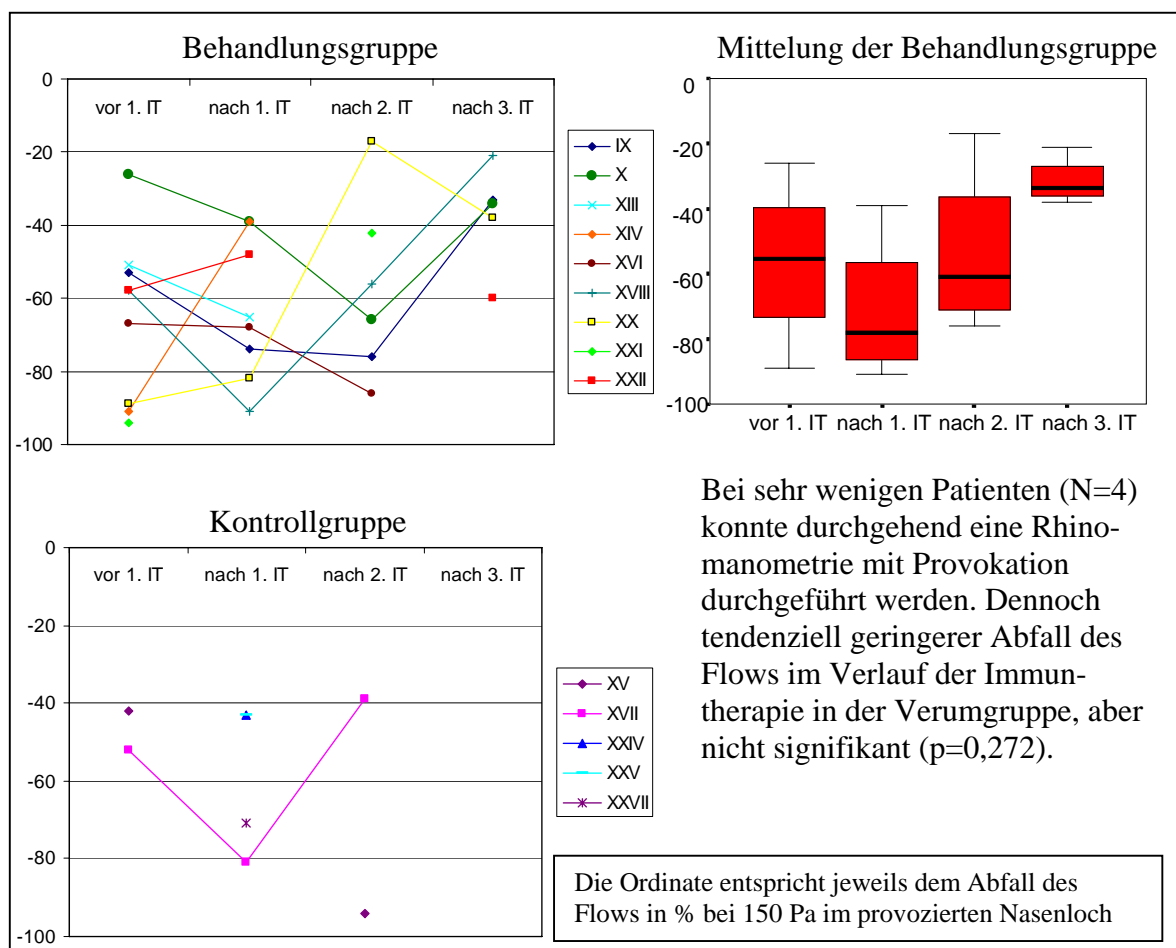


Abb. 3.8.: Ergebnisse der anterioren Rhinomanometrie

## 3.5. Messungen der spezifischen Immunglobuline IgE, IgG1 und IgG4

Wie bereits in mehreren Studien [13, 28] angeführt, sehen auch wir als immunologische Hauptzielparameter die gräser-spezifischen Immunglobuline: Speziell IgG als Indikator der normalen Th1-Immunantwort und IgE zur Abschätzung der allergischen Aktivität.

Betrachten wir zuerst IgG1 und IgG4, welche in der Behandlungsgruppe einen ähnlichen Verlauf zeigten: Sowohl IgG1, aber noch stärker ausgeprägt IgG4, stiegen von Frühling zu Frühling und von Herbst zu Herbst stetig an, wobei die im Frühling gemessenen Werte immer auf einem höheren Niveau lagen als die im Herbst evaluierten. Der größte Sprung war - ähnlich dem Beschwerdeverlauf - nach dem ersten Therapiejahr, also vom Herbst vor der SIT (D1) bis zum Herbst nach der ersten SIT (D3), zu bemerken (bei IgG1 Anstieg um Faktor 4,6, bei IgG4 sogar um Faktor 21). Im Verlaufe der drei Jahre ergab sich jeweils im Herbst ein signifikanter Anstieg der spezifischen IgG1 und IgG4 in der Behandlungsgruppe (N = 10) ( $p < 0,01$  bei IgG1 und IgG4). Vergleiche dazu Abb. 3.9.

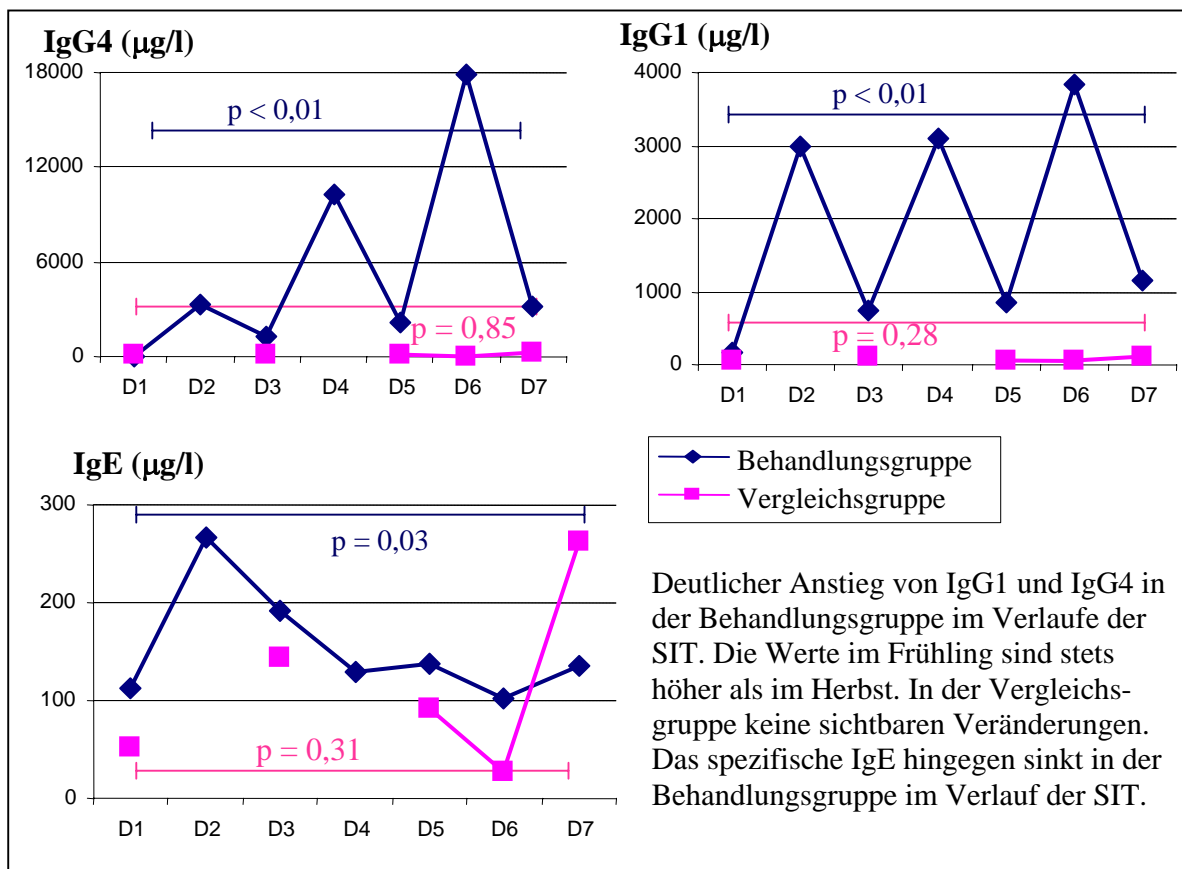


Abb.3.9.: Verläufe der gräser-spezifischen Immunglobuline IgE, IgG1 und IgG4 im Vergleich bei Behandlungs- und Vergleichsgruppe

Bei den insgesamt schon auf höherem Niveau liegenden Frühlingwerten zeigte sich für IgG4 auch ein signifikanter Anstieg mit  $p < 0,01$  dagegen für IgG1 im Frühling nur  $p = 0,5$  (Abb. 3.9.). Somit sind zwar die Frühlingwerte von gräser-spezifischem IgG auf einem höheren Niveau, aber der Unterschied im Verlaufe der SIT ist im Herbst signifikanter.

Bei der Vergleichsgruppe ( $N = 6$ ) dagegen konnten wir insgesamt keine signifikanten Veränderungen erfassen. Zwar stiegen die spezifischen IgG1 und IgG4 während der drei Jahre leicht an (je um einen Faktor 2 bei IgG1 und IgG4), aber es zeigten sich auch Schwankungen in beide Richtung (Abb. 3.9.).

Betrachtet man dagegen das gräser-spezifische IgE, so sieht man, dass die in der Behandlungsgruppe im Frühling gemessenen Werte insgesamt hoch signifikant abgefallen sind ( $p < 0,01$ ). Für den Herbst sanken die Werte nur signifikant ab ( $p = 0,03$ ). Wir fanden allerdings anfänglich einen sehr starken Anstieg von IgE vom Herbst vor der ersten SIT (D1) bis zum Frühling nach der ersten SIT (D2) und weniger ausgeprägt noch nach der ersten Saison (D3). Erst im weiteren Verlauf sanken die spezifischen IgE Werte. Insgesamt verhält sich das IgE also umgekehrt wie die spezifischen IgG Werte. Die IgG Werte zeigten im Herbst den größeren Unterschied, die IgE Werte dagegen im Frühling. Bei den gräser-spezifischen IgG Werten wurde ein Anstieg im Rahmen der SIT beobachtet, bei den IgE Werten dagegen ein Abfall.

In der Vergleichsgruppe bestand wieder kein signifikanter Unterschied zwischen den gräser-spezifischen IgE Werten. Die Ergebnisse schienen auch keiner eindeutigen Tendenz zu folgen. Nur im letzten Durchgang nach der Pollensaison zur dritten SIT fand ein starker Anstieg des IgE statt (Abb. 3.9.).

Um die Ergebnisse weiter zu verdeutlichen, bildeten wir Quotienten:

Das Verhältnis der von B-Zellen produzierten gräser-spezifischen IgG4 zu IgG1 zeigte einen kontinuierlichen und signifikanten Anstieg ( $p < 0,01$ ) sowohl der Herbst- als auch der Frühlingwerte. Dies liegt daran, dass im Verlauf der SIT IgG4 wesentlich stärker angestiegen ist als IgG1. Wie bereits bei den einzelnen Immunglobulinen beobachtet, ist dieser Quotient im Frühling, also direkt nach der SIT, wesentlich höher. Durch die Pollensaison werden die Werte, welche wir im Herbst messen konnten, negativ beeinflusst. Bei der Vergleichsgruppe hingegen war kein eindeutiger Verlauf zu erkennen (Abb. 3.10).

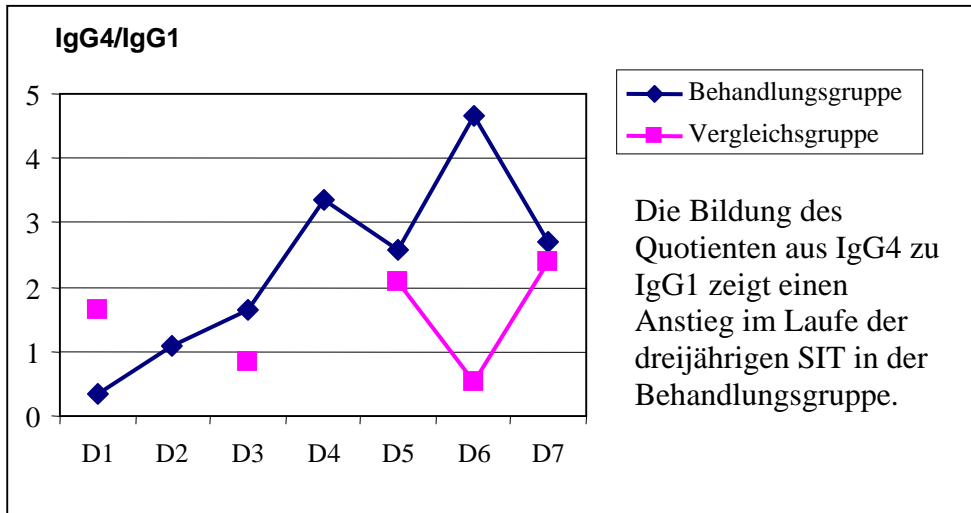


Abb. 3.10.: Verlauf des Quotienten von gräser-spezifischem IgG4 zu IgG1

Noch signifikanter werden die Ergebnisse, wenn man das Verhältnis aus den gräser-spezifischen IgG1 oder IgG4 zu den jeweiligen IgE Werten betrachtet: Diese beruhen - wie oben beschrieben - sowohl auf dem Anstieg der IgG Werte als auch auf dem Absinken des IgE. Immunologisch ist dieser Quotient im Rahmen der Immuntherapie ein wichtiger Marker, da sowohl IgE als auch IgG berücksichtigt werden. Wiederum waren die Werte im Frühling auf höherem Niveau als im Herbst. Wiederum zeigten die Quotienten der Herbstwerte den signifikanteren Unterschied als die Frühlingswerte ( $p < 0,01$  sowohl bei IgG4 / IgE als auch bei IgG1 / IgE im Herbst;  $p < 0,01$  bei IgG4 / IgE im Frühling und  $p = 0,05$  bei IgG1 / IgE im Frühling). Dies liegt daran, dass IgG1 und IgG4 den Verlauf der Quotienten dominieren, da sie offensichtlich den größeren Veränderungen unterliegen.

Nun zum Unterschied der Quotienten IgG / IgE zwischen der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe. Im Verlauf der dreijährigen Immuntherapie ergab sich bei etwa gleicher Ausgangsposition ein großer Unterschied bei den im Herbst gemessenen Werten (die Frühlingswerte können nicht verglichen werden, da sie in der Vergleichsgruppe nicht erhoben wurden). Nach der dreijährigen SIT zeigte die Behandlungsgruppe ( $N = 10$ ) einen 6,5fach höheren Quotienten aus IgG1/IgE, während die Vergleichsgruppe ( $N = 6$ ) bei einem etwa gleichbleibenden Quotienten blieb. Aufgrund der niedrigen Fallzahl genügte dies allerdings nicht zu einem signifikanten Unterschied ( $p = 0,23$ , vgl. Abb. 3.11.).

Dagegen war bei der Quotientenbildung aus IgG4/IgE nach dem dritten Therapiejahr der 34fache Wert in der Behandlungsgruppe ( $N = 10$ ) verglichen mit einem etwa gleich bleibenden Wert in der Vergleichsgruppe ( $N = 6$ ) ausreichend für ein hoch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,01$ , vgl. Abb. 3.11.). Bereits im zweiten Therapiejahr war auf diese Art bei dem Quotienten eine Signifikanz zu verzeichnen, wie in Abb. 3.11. dargestellt.

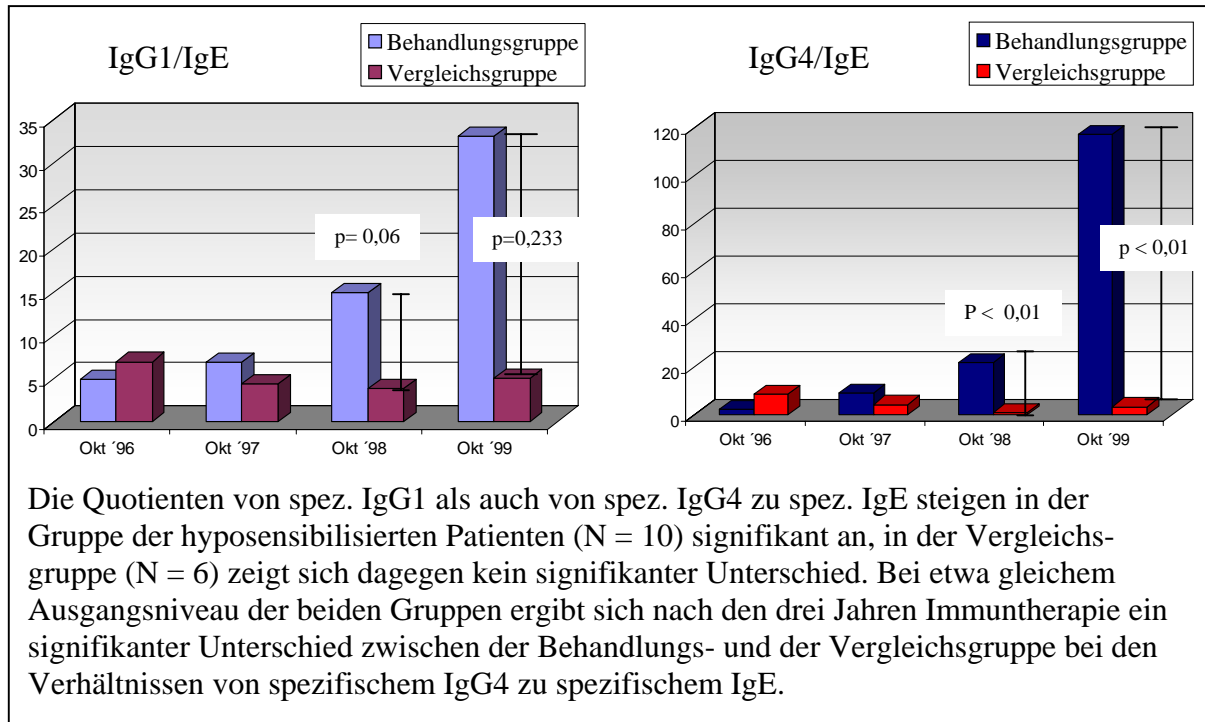


Abb. 3.11.: Vergleich zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe bezüglich der Quotienten aus gräserpezifischen IgG1 bzw. IgG4 und IgE.

## 3.6. Proliferationsmessungen

Wie schon beschrieben, wurden die Leukozyten nach deren Separation in verschiedenen konzentrierten Gräserlösungen bebrütet.

Um die Proliferation geeigneter beschreiben zu können sowie die Grundaktivität der Zellen zu berücksichtigen und so die Konzentration herauszufinden, welche am besten zur Stimulation geeignet ist, wurde ein Proliferationsindex gebildet. Dieser ist das Verhältnis der Proliferationsstärke in der spezifischen Stimulationslösung zu derjenigen in reiner Nährlösung. Dabei wurde die Stimulation über alle Durchgänge hinweg gemittelt. Die einzelnen gemittelten Proliferationswerte der unterschiedlichen Stimulationsmedien sind in Abb. 3.12. dargestellt.

Wir bemerkten im Laufe der Messungen, dass das Anlegen der Zellkultur mit Gräser- oder Allergoidlösung 5000 PNU/ml eine Depression der Leukozyten zur Folge hat. Deswegen ergänzten wir am unteren Ende der Konzentrationen nach dem dritten Durchgang die Zellkultur mit einer Gräser- und Allergoidlösung von 10 PNU/ml. Die ersten Werte existieren also zu diesen Konzentrationen nicht. Im weiteren Verlauf zeigten aber auch die in ihnen kultivierten Zellen eine starke Proliferation.

Wie man im Balkendiagramm 3.12. sehen kann, stellte die Phl p5 Lösung den stärksten Proliferationsreiz dar. Dicht gefolgt von Gräser- und Allergoidlösungen 100 PNU/ml und 10 PNU/ml. Die Gräser- und Allergoidlösungen mit 5000 PNU/ml hingegen führten zur beschriebenen Depression.

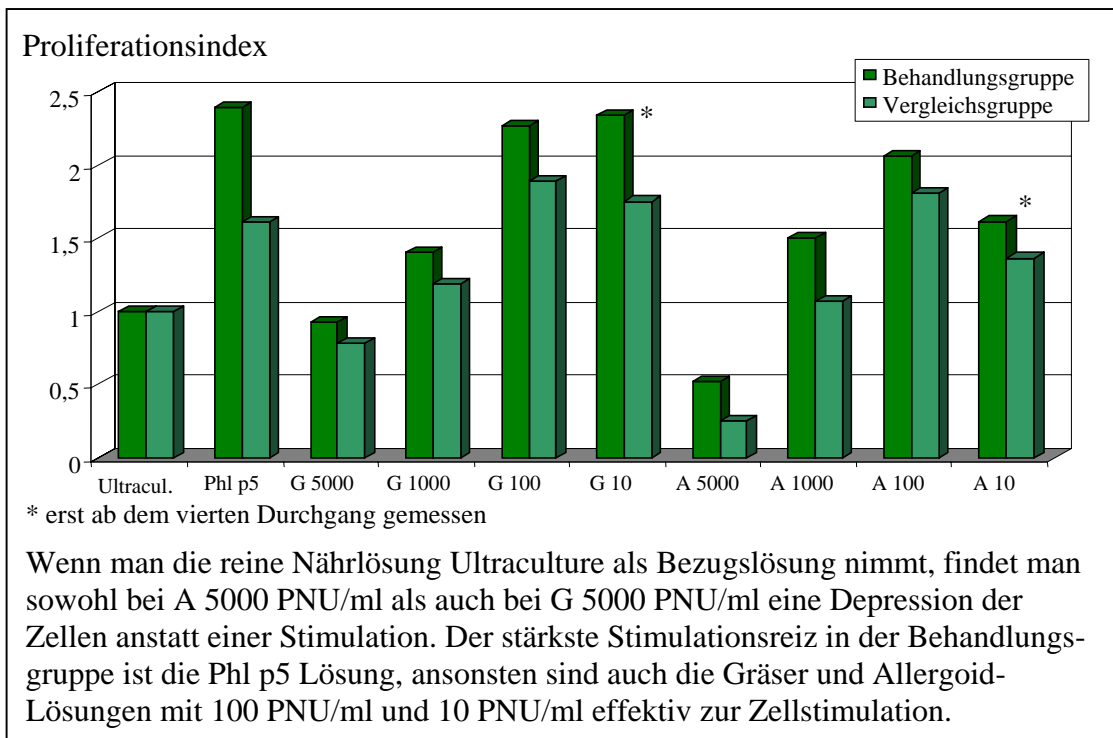
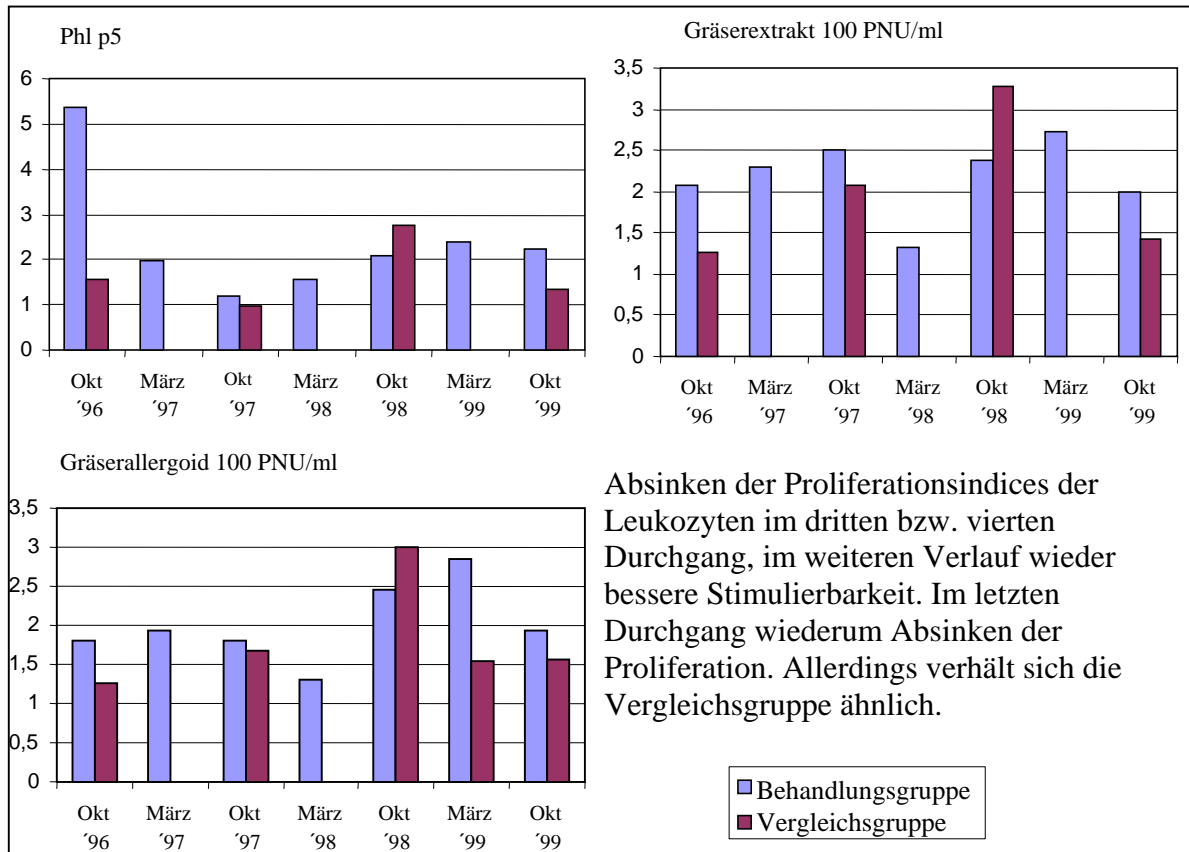


Abb. 3.12.: Darstellung der verschiedenen Konzentrationen zur Leukozytenstimulation in Bezug auf das Wachstum bei reiner Nährlösung

In Abb. 3.13. wird dieser Proliferationsindex im Verlauf der dreijährigen Immuntherapie getrennt für die Behandlungs- und Vergleichsgruppe für die drei effektivsten Nährmedien aufgetragen.

Vergleicht man die Mittelwerte der Proliferationsindices von der Behandlungs- mit der Vergleichsgruppe, so zeigt sich im Durchgang 2 bzw. 4 (also nach der ersten bzw. nach der zweiten Immuntherapie) und vor allem im Durchgang 3 (nach der ersten Saison) eine verminderte bis gleichbleibende Leukozytenproliferation. Diese entstand allerdings sowohl in der Therapie- als auch in der Vergleichsgruppe, soweit ein Vergleich zur Vergleichsgruppe stattfinden konnte. Im weiteren Verlauf stiegen dann die Proliferationsindices wieder an. Der letzte Durchgang (nach der Saison zur dritten Immuntherapie) zeigte wieder eine verminderte Proliferation, welche auch in der Interleukinproduktion gut nachvollziehbar ist (vergleiche Abschnitt 3.7.).





Absinken der Proliferationsindizes der Leukozyten im dritten bzw. vierten Durchgang, im weiteren Verlauf wieder bessere Stimulierbarkeit. Im letzten Durchgang wiederum Absinken der Proliferation. Allerdings verhält sich die Vergleichsgruppe ähnlich.

Abb. 3.13.: Proliferationsbeispiele der Leukozyten unter verschiedenen Stimulationsmedien

Insgesamt ließ sich kein signifikanter Verlauf der Leukozytenstimulation im Rahmen der SIT zeigen. Ebenfalls entstand kein konstanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe.

## 3.7. Interleukinmessungen

Hier wollen wir zuerst die im Herbst gemessenen Werte darstellen. Nach der ersten Saison erfolgte ein Rückgang der IFN  $\gamma$  Produktion, jedoch blieb die Produktion von IL 4 und IL 5 etwa gleich. Im weiteren Verlauf stiegen die IFN  $\gamma$  Werte an, während diejenigen von IL 4 und IL 5 leicht absanken. Der initiale Abfall der IFN  $\gamma$  Produktion ( $p = 0,01$ ) mit darauffolgendem Anstieg nach der 2. SIT ( $p = 0,01$ ) war auch in der Vergleichsgruppe zu sehen, allerdings waren dort weder Abfall noch Anstieg signifikant (Abb. 3.14.). Im Herbst nach der dritten Immuntherapie trat ein erneutes Absinken in beiden Gruppen auf, welches unten nochmals getrennt besprochen wird.

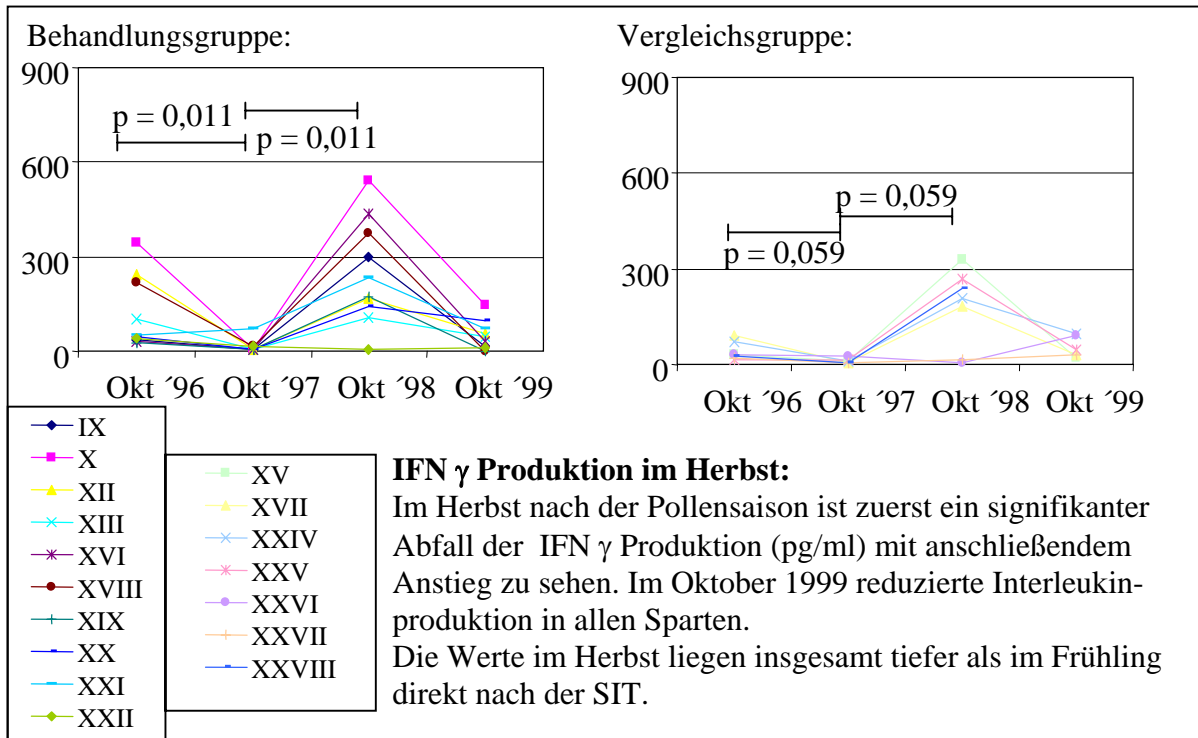


Abb. 3.14.: Vergleich der IFN  $\gamma$  Produktion nach Ansetzen der Zellkultur mit Phl p5 zwischen der Behandlungsgruppe (N = 10) und der Vergleichsgruppe (N = 6)

Bei IL 4 und IL 5 zeigten sich keine eindeutigen Verläufe. Der leichte Abfall nach der ersten und zweiten Immuntherapie musste insgesamt als etwa gleichbleibende Interleukinkonzentration im Verlauf der dreijährigen Immuntherapie gewertet werden. Dies entspricht auch ungefähr dem Verlauf, den die Vergleichsgruppe zeigte. Vergleiche dazu Abb. 3.15.

Zur Situation im letzten Durchgang: Wie oben beschrieben bestand eine vergleichsweise geringe Leukozytenproliferation (siehe Abschnitt 3.6.) und sehr niedrigere IFN  $\gamma$  Konzentration (Abb. 3.14.). Aber die IL 4 und IL 5 Werte waren relativ hoch (Abb. 3.15.). Zusätzlich fiel die sehr große Streubreite der Werte auf. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu den kontinuierlich weiter ansteigenden Werten der spezifischen Immunglobuline IgG1 und IgG4 und des kontinuierlichen Abfalls der IgE Werte.

Die im Herbst gemessenen Interleukinproduktionen zeigten - wie dargestellt in Abb. 3.14. und 3.15. - keinen Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe. Deshalb wurde auf eine Darstellung des Unterschiedes zwischen den beiden Gruppe verzichtet. So ist es schwierig, die Einflüsse der Immuntherapie von denjenigen durch allgemeine Schwankungen, durch die Saison, durch Laborprobleme oder durch Messfehler zu differenzieren. Wahrscheinlich wären die Frühlingmessungen direkt nach der Immuntherapie aussagekräftiger gewesen, aber da fehlen die Messdaten der Vergleichsgruppe.

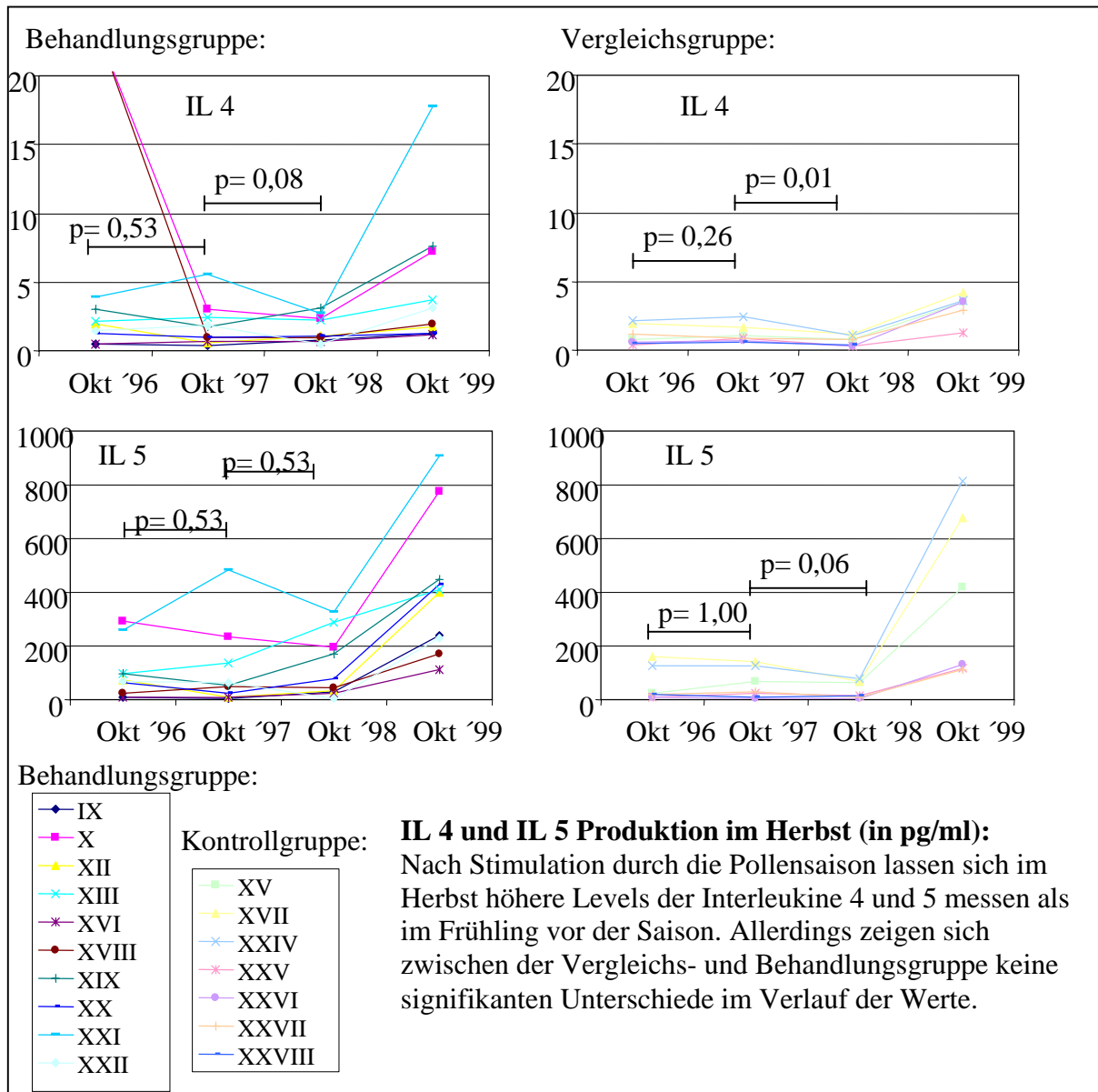


Abb. 3.15.: Vergleich der Interleukin 4 und Interleukin 5 Produktion nach Leukozytenproliferation mit Phl p5 zwischen Behandlungs- (N = 10) und Vergleichsgruppe (N = 6).

Nun zu den im Frühling gemessenen Werten, welche wie oben genannt nicht mit der Vergleichsgruppe korreliert werden können. Hier konnten wir bei IFN  $\gamma$  einen signifikanten Anstieg der gemessenen Werte erfassen ( $p < 0,01$ ). Bei der IL 4 und IL 5 Produktion ließ sich im Gegenzug ein Absinken im Laufe der Immuntherapie beobachten. Dies war jedoch so gering ausgeprägt, dass keine signifikanten Ergebnisse entstanden sind ( $p = 0,08$  bei IL 4 und  $p = 0,3$  bei IL 5). Hierzu bringt Abb. 3.16. die graphische Darstellung:

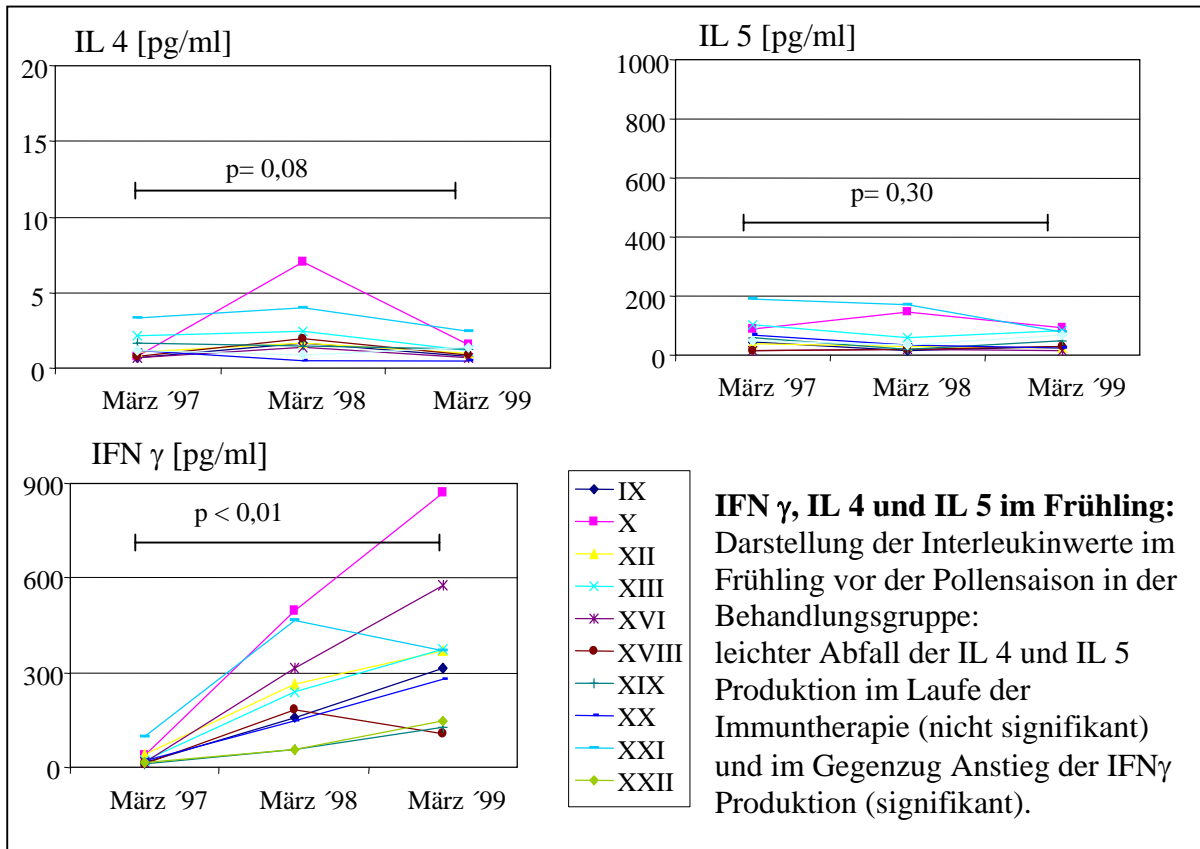


Abb. 3.16.: Vergleich der Interleukin 4, Interleukin 5 und Interferon  $\gamma$  Produktion in der Behandlungsgruppe im Frühling nach Leukozytenproliferation im Phl p5 Medium.

Zur Verdeutlichung der oben genannten Ergebnisse bei einerseits steigenden Interferon  $\gamma$  Werten im Verlauf der Immuntherapie und andererseits abfallenden Spiegeln an Interleukin 4 und 5 bildeten wir einen Stimulationsindex aus IFN  $\gamma$  /IL 4 und IFN  $\gamma$  /IL 5. Dabei sollte bei leicht abfallenden IL 4 und IL 5 Werten und bei leicht steigenden IFN  $\gamma$  Werten der Index um so stärker ansteigen.

Aufgrund des initialen Abfalls von IFN  $\gamma$  sank jedoch der Quotient im Durchgang 2 und 3 ab (Durchgang 2 wieder nur in der Behandlungsgruppe gemessen). Im weiteren Verlauf der Immuntherapie zeigte sich ein Anstieg, welcher vor allem durch zunehmendes IFN  $\gamma$  bedingt war (Abb. 3.17.).

Die Quotienten von IFN  $\gamma$  zu IL 4 und IFN  $\gamma$  zu IL 5 verhielten sich dabei äquivalent. Nur das Niveau der Werte war anders, wie graphisch in Abb. 3.17. zu sehen ist. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- (N = 10) und der Vergleichsgruppe (N = 6) im Sinne einer durch die spezifische Immuntherapie verursachten Veränderung im Verlauf der dreijährigen Therapie. Teilweise war der Index sogar in der Vergleichsgruppe höher, was vor allem auf niedrigere IL 4 und IL 5 Werte zurück zu führen war.

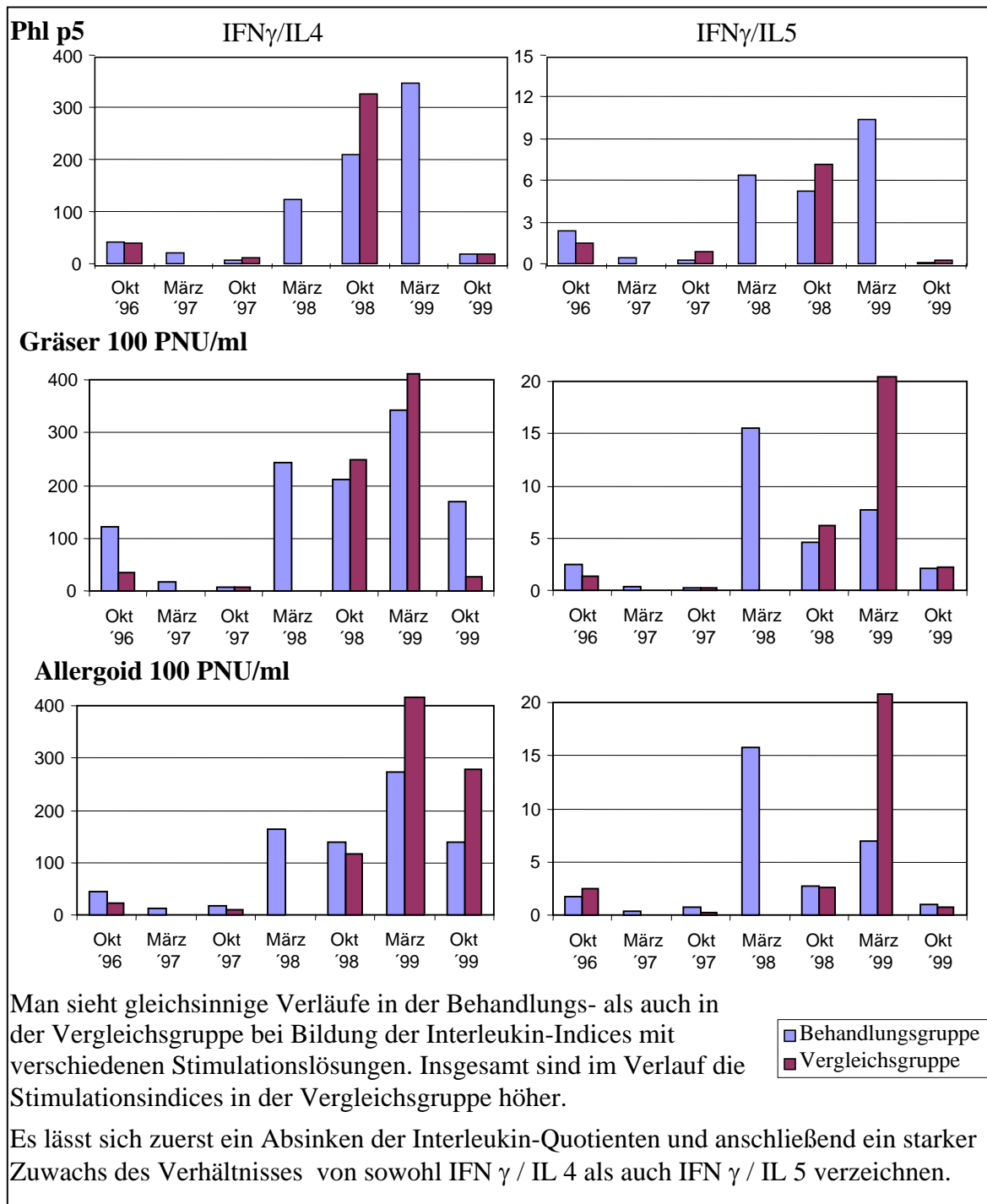


Abb. 3.17.: Vergleich der Interleukin-Indices IFN  $\gamma$  / IL 4 und IFN  $\gamma$  / IL 5 bei verschiedenen Gräserlösungen zur Stimulation

Der im letzten Durchgang (Oktober 1999) beobachtete starke Abfall entsprach dem oben bereits beschriebenen Anstieg von IL 4 und IL 5 bei gleichzeitigem Abfall von IFN  $\gamma$  und abfallenden Werten der Leukozytenproliferation. Dadurch war der Quotient bei einigen Patienten nicht nur niedriger, sondern nicht mehr messbar.

Die statistische Auswertung ergab in der Behandlungsgruppe nach Stimulation mit Phl p5 Lösung einen hoch signifikanten Anstieg beider Interleukin-Indices bei den im Frühling gemessenen Werten (jeweils  $p < 0,01$ ). Zwischen der ersten Messung im Herbst 1996 und der Messung im Herbst 1998 bestand ebenfalls ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,01$  für beide Indices). Allerdings zeigte sich beides auch in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,01$  für IFN  $\gamma$ /IL 4 und  $p = 0,03$  für IFN  $\gamma$ / IL 5).

Nach Bebrütung mit Gräserlösung 100 PNU/ml und Allergoidlösung 100 PNU/ml konnten wir ebenfalls signifikante Werte erfassen: Im Frühling in der Behandlungsgruppe waren jeweils signifikante Anstiege mit  $p < 0,01$  bei beiden Stimulationsindices und beiden Stimulationslösungen zu sehen. Dies wurde durch einen starken Anstieg vor allem nach der zweiten Immuntherapie verursacht. Im Herbst nach Bebrütung mit Gräserlösung 100 PNU/ml fand sich in der Behandlungsgruppe wieder  $p < 0,01$ , in der Vergleichsgruppe dagegen bei IFN  $\gamma$  /IL 4  $p = 0,01$ , IFN  $\gamma$  /IL 5 sogar wieder  $p < 0,01$ . Nach Bebrütung mit Allergoidlösung 100 PNU/ml zeigte sich im Herbst bei IFN  $\gamma$  /IL 4  $p < 0,01$  in der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe und bei IFN  $\gamma$  /IL 5  $p = 0,04$  in der Behandlungsgruppe,  $p < 0,01$  in der Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend kann also auch durch die Bildung von Interleukinindices kein konstanter oder gar signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe herausgearbeitet werden, der auf die Immuntherapie zurückzuführen ist. Auch hier sieht man, dass die im Frühling gemessenen Werte in der Behandlungsgruppe den stärkeren Unterschied zeigten.

## 4. Diskussion der Ergebnisse

Die beiden Hauptparameter dieser Studie sind einerseits der Vergleich der klinischen Verbesserungen mit der Reduktion der Hautreagibilität im Prick-Test und andererseits der Vergleich der klinischen Verbesserungen mit den spezifischen Immunglobulinen IgE, IgG1 und IgG4.

Die weiteren Laborparameter liefern teilweise Werte mit eingeschränkter Beurteilbarkeit. Teils kann keine Parallele zur Vergleichsgruppe gezogen werden, teils gab es labortechnische Unstimmigkeiten. Dies bedeutet aber auf der anderen Seite auch, dass sich diese wenig aussagekräftigen Laborparameter nicht für eine Routinediagnostik zur Verlaufsbeurteilung einer subkutanen Kurzzeitimmuntherapie eignen.

### 4.1. Klinische Verlaufsbeobachtung

#### 4.1.1. Spezifische Immuntherapie und deren Verträglichkeit

Da sich im Schnitt bei der Hälfte der Patienten in einer Saison mindestens einmalig eine lokale Hautreaktion auf die SIT zeigte und auch bei ein bis zwei der Patienten pro Zyklus eine leichte bis mäßige systemische Reaktion auftrat, ist eine strenge Indikationsstellung der Immuntherapie erforderlich. Allerdings waren die systemischen Reaktionen entweder ein generalisiertes Exanthem (Patient XII) oder Niesanfalle (Patient X) und damit nicht vital bedrohlich. Außerdem war in keinem Fall eine notfallmäßige Behandlung der unerwünschten Nebenwirkungen notwendig. Aus diesem Grund sind die Nebenwirkungen auf der anderen Seite auch nicht zu überschätzen.

Bereits Eng et al. [23] hat in seiner Studie bei 7-16 jährigen Kindern und dem gleichen Präparat nachgewiesen, dass die SIT letztendlich gut verträglich ist. Es zeigten sich weder bei uns, noch in der oben genannten Studie schwere systemische Nebenwirkungen.

#### 4.1.2. Bewertung durch Befragung nach der Saison

Wie oben beschrieben, bestand die Vergleichsgruppe nur aus zwei Kindern. Die fünf erwachsenen Probanden konnten nicht in die klinischen Beobachtungen einbezogen werden, da sie nicht bereit waren, klinisch evaluiert zu werden. Aus diesem Grund wurden ihre Daten nur für den Prick-Test und

die immunologischen Vergleiche verwendet. Da mit einer Gruppe von zwei Kindern kein statistisch aussagekräftiger Vergleich möglich ist, verzichteten wir darauf. Einzig konnten Einzelbeobachtungen erfolgen, welche in der Vergleichsgruppe ein leicht abfallendes Symptommiveau und einen leicht reduzierten Medikamentenverbrauch zeigten. Diese entsprachen jedoch keinen eindeutigen Veränderungen, sondern eher einem konstanten Niveau. Wir besprechen in dieser Arbeit deshalb nur die klinischen Verbesserungen der Behandlungsgruppe, ohne auf die Vergleichsgruppe Bezug zu nehmen.

Die signifikante Verbesserung der subjektiven Einschätzung des Befindens über die gesamte Pollensaison bestätigt die gute Wirkung der Immuntherapie. Dadurch kann - rein subjektiv - ein Zugewinn an Lebensqualität postuliert werden.

Auch alle subjektiv bewerteten Beschwerdescores der einzelnen und verschiedenen Organsysteme nahmen kontinuierlich ab. Besonders erfreulich ist, dass durch die SIT die pulmonale Problematik signifikant reduziert wurde. Dadurch kann dem gefürchteten Etagenwechsel nicht nur vorgebeugt werden, sondern es können auch etwaige Symptome der „unteren Etage“ verbessert, beziehungsweise rückgängig gemacht werden. Auch in den Studien von Klimek et al. [43], Adkinson et al. [2] sowie in der PAT Studie von Möller et al. [49] konnte belegt werden, dass der gefürchtete Etagenwechsel zum chronischen Asthma nach SIT seltener stattfindet.

Ebenso bestand in der ärztlichen Beurteilung nach der Pollensaison eine sichtbare Verbesserung des Befindens und vor allem auch eine Reduktion des Medikamentenverbrauches. Vergleicht man die subjektiven Einschätzungen der Patienten mit den objektiveren ärztlichen Beurteilungen zeigte sich eine gute Übereinstimmung.

Nach Bildung eines Symptom-Medication-Scores konnten wir einen signifikanten Abfall des Scores in der Behandlungsgruppe unter der SIT erfassen.

Es ist noch einmal zu betonen, dass der von uns entwickelte Symptom-Medication-Score durch Erhebung sowohl aus ärztlicher Beurteilung als auch durch retrospektive Abschätzung der Eltern und deren Kindern entstanden ist. So kam es zu einem vielschichtigen Score, der auch bei Fehleinschätzung in einem der Unterpunkte insgesamt noch realistische Werte lieferte. Aus diesem Grund erscheint der Symptom-Medication-Score ein geeigneter Parameter zu sein, um die klinischen Verbesserungen darstellen zu können.

Der Abfall des Scores in der Behandlungsgruppe auf 50% im Verlauf der dreijährigen SIT entspricht nach Angaben der Eltern und der Kinder einem großen Zuwachs an Lebensqualität: Nicht nur, dass die tägliche Medikamenteneinnahme reduziert werden konnte, es sanken auch die Beschwerden trotz reduzierter Medikamenteneinnahme ab. Dies rechtfertigt subjektiv gesehen eindeutig die langwierige (drei Jahre) und invasive (subkutane) Therapie.



Demgegenüber waren in der Vergleichsgruppe keine eindeutigen Veränderungen des Symptom-Medication-Scores zu verzeichnen. Tendenziell zeigte sich ein eindeutiger Unterschied zwischen dem Verlauf der Behandlungsgruppe und demjenigen der Vergleichsgruppe. Diese Tendenz ist trotz der kleinen Zahlen deutlich zu sehen. Zusätzlich scheint der Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe bereits nach dem ersten Behandlungsjahr vorzuliegen.

In der Behandlungsgruppe muss berücksichtigt werden, dass der Score im ersten Therapiejahr am stärksten abfiel (auf etwa 60% des Anfangswertes) und sich im weiteren Verlauf bei geringem Abfall stabilisierte. Das bedeutet aber umgekehrt, dass in den folgenden Jahren der direkt sichtbare oder spürbare Erfolg nachließ und damit auch die subjektive Bereitschaft zu Compliance bezüglich weiterer Immuntherapie. Es wäre also eine verkürzte Immuntherapie zu überlegen. Aus immunologischer Sicht bestehen nur wenig Erfahrungen mit kürzeren Protokollen. So gibt es zum Beispiel Studien von E. Frank et al. [28], von H. Zenner et al. [80] oder von L. Klimek et al. [43]. Dabei wurde jeweils eine Kurzzeit-Immuntherapie über ein Jahr - das heißt einmalig mit sieben präseasonalen Injektionen - mit gutem klinischen Erfolg durchgeführt. Allerdings fehlen Langzeitbeobachtungen, welche die erste Pollensaison überdauern.

Ebenso sind die Erfahrungen aus der Studie von R. Movérare [52] nach dreijähriger oder von D. Wilson [76] nach zweijähriger Immuntherapie zu werten, welche jeweils signifikante Erfolge ohne Langzeitbeobachtungen beschreiben. Eine weitere interessante Arbeit ist die Metaanalyse von Klimek et al. [43]. Auch sie konnte eindeutige klinische Verbesserung durch eine Immuntherapie belegen. Sie unterscheidet jedoch leider nicht zwischen den verschiedenen Schemata der Immuntherapie (präseasonale und ganzjährige Protokolle) und kann die Reduktion der Beschwerden nicht mit der Dauer der Immuntherapie korrelieren. Auch hier sind keine Langzeitbeobachtungen beschrieben.

Langzeitvergleiche werden nur in wenigen Studien durchgeführt. Ein Beispiel ist diejenige von S. Durham et al. [17], welche gute längerfristige Erfolge nach drei- bis vierjähriger Gräser-Immuntherapie anführt. Diese wurde allerdings mit einem ganzjährigen Schema und damit monatlichen Injektionen durchgeführt. Walker et al. [74] vergleicht eine dreijährige mit einer vierjährigen SIT, Durham et al. [17] dagegen eine drei- bis vierjährige mit einer siebenjährigen Therapie. Beide Studien zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Therapiezeiten.

Andererseits existiert eine (sehr frühe, 1984 veröffentlichte) Studie von JF Price et al. [64], welche einen direkten Rückfall der Symptome nach Ende der IT beschreibt.

Es gibt jedoch auch erste Langzeitergebnisse. In der Follow-up Studie von Eng et al. [22] zeigten sich nicht nur direkte Verbesserungen der Beschwerden nach einer dreijährigen Kurzzeit-SIT (gleiches Schema und Protokoll wie bei uns), sondern es konnte zusätzlich sechs Jahre nach Beendigung der SIT eine signifikante klinische Verbesserung verglichen mit einer Kontrollgruppe bestätigt werden.

Zusammenfassend scheint bei präseasonaler Immuntherapie die dreijährige Therapiezeit eine Dauer zu sein, die einen Mittelweg aus immunologischer Umorientierung und Patientencompliance sowie Nebenwirkungen durch die SIT darstellt. Kürzere Protokolle scheinen zu wenig Langzeiteffekt zu haben, längere Therapiezeiten scheinen keine weitere Stabilisierung bzw. keine weiteren Verbesserungen zu geben.

Die vorliegende Studie bestätigt den direkten Erfolg einer SIT bei Kindern. Es liegt sowohl eine signifikante Verringerung der Symptome und als auch eine Reduktion des Medikamentenverbrauches vor. Dabei rechtfertigt der Gewinn an Lebensqualität die kleinen Risiken. Über die Dauer des Erfolges kann jedoch keine gesicherte Aussage gemacht werden. Auch andere Studien konnten den Erfolg einer SIT bei Kindern nachweisen, wie beispielsweise die Studie von Eng et al. [23] in der Monatsschrift *Kinderheilkunde* oder die PAT-Studie von Möller et al. [49].

### 4.1.3. Bewertung durch Patientenkalender

Das erste Therapiejahr und der Unterschied zum zweiten Therapiejahr wurde in den Arbeiten von S. Kapfer [35] und C. Frenzel [30] bereits diskutiert und zeigt einen Abfall sowohl des Medikamentenverbrauches als auch der Beschwerden durch die Immuntherapie. Wie oben bereits erwähnt bestand auch vom zweiten auf das dritte Therapiejahr erneut ein Abfall sowohl der Beschwerden und auch des Medikamentenverbrauches. Signifikant waren die Veränderungen allerdings nicht. Ein Vergleich zur Vergleichsgruppe war nicht möglich, da diese die Kalender nicht ausgefüllt hat.

Sowohl der Patientenkalender wie auch der Symptom-Medication-Score zeigen, dass zu Beginn der Immuntherapie die größte Abnahme der Beschwerden erfolgt, während sich in den folgenden Jahren eine Stabilisierung der Beschwerden auf niedrigem Niveau ergibt. Die Ergebnisse der retrospektiven Analysen nach der Saison werden durch den Patientenkalender gut gespiegelt. Die Bedeutung des Symptom-Medication-Scores als valide und einfache Evaluationsmethode konnte bestätigt werden. Bezüglich der Patientencompliance ist eine retrospektive Analyse per Fragebogen sicher leichter akzeptierbar als das tägliche Führen des Patientenkalenders. Auf der anderen Seite hat der Patientenkalender den positiven Nebeneffekt, dass sich die Kinder und deren Eltern häufiger über die Beschwerden Gedanken machen und deren Veränderungen stärker wahrnehmen – hier durch die SIT wahrscheinlich die klinischen Verbesserungen.

## 4.2. Prick-Test

Der Prick-Test unterstützt in unserer Studie die klinischen Beobachtungen des Beschwerderückgangs und des geringer werdenden Medikamentenverbrauchs. In der Therapiegruppe nahm die individual-spezifische Hautreagibilität sowohl auf Histamin als auch auf Gräser im Verlauf der SIT ab. Die Reaktion auf die höchste Gräserkonzentration, nämlich auf Gräserlösung 40000 SBE/ml, zeigte die eindeutigsten Veränderungen und den größten Unterschied im Laufe der SIT. Hier war innerhalb der drei Jahre eine signifikante Abnahme der Hautreagibilität zu sehen.

Es besteht aber eine hohe interindividuelle Variabilität der Hautreaktivität, welche ein Problem der Prick-Testung und insbesondere der Vergleichbarkeit von Studien darstellt. Allerdings konnten wir die Berechtigung des Hauttestes in der Allergiediagnostik bestätigen. Insbesondere der Verlauf der individuellen Allergiegeschichte ist gut zu beobachten. Problematisch ist einzig die quantitative Beurteilung einzelner Werte. Aus diesem Grund betrachteten wir auch nur die intraindividuellen Verläufe, keine Absolutwerte und keinen interindividuellen Einzelvergleich.

In der Vergleichsgruppe wurde die Reduktion der Hautreaktivität nicht in gleichem Maße beobachtet. Allgemein entstanden dort geringere Reaktionen in Form kleinerer Hautquaddeln welche ggf. auch durch das andere Alterskollektiv zu begründen sind. Zusätzlich sahen wir in der pädiatrischen Vergleichsgruppe bei der klinischen Beobachtung, dass das Ausmaß der allergischen Beschwerden etwas niedriger war. Auch dies könnte eine Rolle spielen und die Erklärung für den Unterschied liefern. Die endgültige Interpretation der geringeren Reaktion der Vergleichsgruppe muss aber Spekulation bleiben.

Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass die Abnahme der Hautreagibilität durch die Immuntherapie ausgelöst wurde. Dass sich durch die Therapie nicht nur die spezifische Reaktion auf die verschiedenen Gräserkonzentrationen verändert, sondern dass das ganze Immunsystem ummoduliert wird, zeigt sich dadurch, dass auch die Reaktion auf Histamin abnahm. Der initiale leichte Anstieg der Hautreaktivität auf Histamin kann im Rahmen der immunologischen Umorientierung interpretiert werden. Gegebenenfalls ist eine Parallele zwischen dem initialen Anstieg der Histaminreaktion und dem initialen Anstieg von gräser-spezifischem IgE nach der ersten Immuntherapie zu sehen. Dieser ist nicht nur in unseren Daten zu beobachten, sondern ebenfalls in der Literatur zum Beispiel von E. Frank [28] beschrieben. Insgesamt ist der im Verlauf gefundene Abfall der Hautreagibilität aber sicher höher zu bewerten, als ein kurzfristiger, vorübergehender Anstieg.

Nach der Theorie ist zu erwarten, dass die allgemeine Hautreagibilität zum Beispiel auch auf Histamin abfällt, aber nicht so stark wie die spezifische Hautreagibilität auf die hyposensibilisierte Substanz (Gräser).

Andere Studien zum Prick-Test stammen zum Beispiel von Brewczynski et al. [13] bzw. von Zenner et al. [80], wobei sich jeweils deutlich ein Abfall der Quaddelgröße und damit der Hautreagibilität im Verlauf einer SIT zeigte. Bei beiden Studien konnte der initiale Anstieg der Hautreaktivität auf Histamin nicht gesehen werden. Allerdings wurde bei Brewczynski et al. [13] eine ganzjährige Immuntherapie durchgeführt. Dabei ist es fraglich, ob während einer Erhaltungsdosis eine vergleichbare Hautreagibilität vorliegt wie nach kurzfristiger, hochdosierter Immuntherapie. Bei Zenner et al. [80] wurde zwar eine präseasonale Immuntherapie durchgeführt, wir wissen aber die genauen Zeitpunkte der Evaluationen nicht.

Die einzige aktuelle Studie, welche bei Prick-Testung eine unterschiedliche Reaktion je nach Alterskollektiv beschreibt, ist die von Ownby et al. [59]. Sie zeigte bei Säuglingen und kleinen Kindern eher niedrigere Antworten auf Prick-Testungen als bei Erwachsenen. Die Kinder waren jedoch wesentlich kleiner (jünger als fünf Jahre) als in unserer Studie.

### 4.3. Rhinomanometrie

In der Literatur finden sich einige Studien, welche den Effekt einer SIT anhand nasaler Provokationsmethoden nachvollziehen konnten. Signifikante Ergebnisse finden sich zum Beispiel bei J. Bousquet et al. [12]. Eine Methacholine Provokation führten Pichler et al. [61] durch.

Diese Studien wurden allesamt an Erwachsenen durchgeführt. Hier scheint ein relevanter Unterschied zu Kindern vorzuliegen. In unserer Studie konnte aufgrund einer - klinisch zwar selten signifikanten, aber dennoch im Moment der Rhinomanometrie sichtbaren - nasalen Obstruktion nur in den wenigsten Fällen eine nasale Allergenprovokation durchgeführt werden, sodass kein Verlauf und erst recht keine statistische Bewertung möglich erscheint. Nur vier Probanden haben durchgehend in allen Untersuchungen an einer Provokation teilgenommen. Bei drei der vier Probanden zeigte sich nach der letzten Immuntherapie weniger nasale Obstruktion durch die Allergenprovokation als vor der Durchführung der SIT. Ob dies jedoch Zufall ist, muss offen bleiben.

Somit ist die nasale Provokation mit Gräserlösung ein schlechter Parameter zur Verlaufskontrolle und letztendlich auch zur Allergiediagnostik in der Pädiatrie, da das in seinen Ausmaßen kleinere und unausgereifte atopische Immunsystem wesentlich häufiger zu relevanter Obstruktion neigt als dies im Erwachsenenalter der Fall ist. Zusätzlich ist eine sehr gute Kooperation der Probanden auch bei unangenehmer Untersuchung notwendig.

Das heißt, dass wir unsere Ergebnisse nicht mit den Aussagen des Parameters Rhinomanometrie aus den Studien mit erwachsenen Probanden vergleichen können. Wir dürfen aber festhalten, dass wir unter Immuntherapie keine Reduktion des Atemstromes bei Allergenprovokation finden konnten,

sondern eher einen leichten Anstieg, so dass unsere Ergebnisse einem klinischen Erfolg der Immuntherapie auch nicht widersprechen, sondern diesen tendenziell unterstützen.

## 4.4. Gräser-spezifische IgE, IgG1 und IgG4

Die spezifischen Immunglobuline waren der Hauptindikator der Studie. Die Veränderungen ihres Niveaus im Verlauf der SIT sind ein direktes Maß für die immunologischen Veränderungen. Man erhält auf diese Weise Daten, die den direkten Erfolg einer Immuntherapie aufzeigen können und damit mit den klinischen Erhebungen verglichen werden können. Mit diesen signifikanten Ergebnissen ist es uns nicht nur gelungen, immunologische Veränderungen darzustellen, sondern auch einen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlungs- und Vergleichsgruppe zu zeigen. Diese Differenz stützt die Qualität der erfassten Daten. Die spezifischen Immunglobuline belegen also, dass eine Umorientierung von Th1 zu Th2 Zellen in der Behandlungsgruppe stattgefunden hat, in der Vergleichsgruppe jedoch nicht.

Wir haben gemessen, dass während der dreijährigen Immuntherapie das gräser-spezifische IgE nach einem anfänglichen Anstieg absank, dass sich aber ein wesentlich stärkerer Anstieg von gräser-spezifischem IgG1 und IgG4 zeigte.

Durch Bildung des Quotienten aus IgG4 bzw. IgG1 zu IgE haben sich die Veränderungen sogar noch verdeutlicht, was sowohl auf den Anstieg der IgG Werte als auch auf den Abfall von IgE zurückzuführen ist. Dass die IgG4 Synthese noch stärker ansteigt als die IgG1 Synthese, wird durch Bildung des Quotienten IgG4 zu IgG1 bestätigt: Er stieg signifikant.

In mehreren Studien wurde eine Umstimmung der Immunantwort von IgE zu IgG nachgewiesen, wie zum Beispiel bei Zenner et al. [80] nach einer einjährigen prä-saisonalen Kurzzeit-Immuntherapie. Auch dort zeigte sich ein signifikanter Anstieg von IgG4 nach einer SIT, allerdings kein nennenswerter Abfall von IgE. IgE wurde allerdings während der Saison gemessen, also weniger als ein Jahr nach Beginn der SIT. Ein initialer Anstieg von spezifischem IgE könnte also einen längerfristigen Abfall der IgE Synthese überdecken. Dieser initiale Anstieg wurde nicht nur von uns, sondern auch in anderen Studien wie zum Beispiel von Ohashi et al. [58] nachgewiesen. Dort konnte bei einer mehrjährigen SIT gegen Hausstaubmilben bei Kindern nach einem initialen Anstieg ein Abfall des spezifischen IgE sowie ein Anstieg des IgG4 gezeigt werden. Dieser ging mit einem kontinuierlichen Abfall von IL 4 einher. Genauso beschreibt E. Frank in einer Multicenterstudie [28] einen initialen Anstieg des spezifischen IgE nach dem ersten Zyklus der SIT, der erst im weiteren Verlauf zu einem signifikanten Abfall wechselte.

Unsere Ergebnisse entsprechen somit in diesem Bereich vollständig den in der Literatur beschriebenen Veränderungen im Rahmen einer SIT. Allerdings konnten wir den Erfolg und die immunologische Wirksamkeit auch im Kindesalter bestätigen. Die Wirkung der Immuntherapie beruht wohl in einer Umorientierung des Immunsystems. Dies konnten wir vor allem durch die spezifischen Immunglobuline nachweisen. Ein Grund für die Umorientierung der Zellen wird dabei sowohl der andere Aufnahmeweg des Allergens als auch die höhere Dosierung sein.

Die Veränderungen der spezifischen Immunglobuline korrelieren mit den positiven Ergebnissen, welche in Bezug auf die klinischen Verlaufsbeobachtungen und den Prick-Test dargestellt werden konnten.

## 4.5. Leukozytenstimulation

Bei der Evaluation der optimalen Konzentration der Stimulationslösung zeigte sich im mittleren Bereich eine maximale Proliferationstendenz der PBMC. Zu hohe Gräser- bzw. Allergoidkonzentrationen in der Leukozytenkultur (Gräser 5000 PNU/ml bzw. Allergoid 5000 PNU/ml) führten zur Depression der Zellen und sollten deshalb unserer Meinung nach nicht ausgewertet werden. Aus diesem Grund wurden ab dem 4. Durchgang (März 1998, nach der 2. SIT) zusätzlich niedrigere Gräser- und Allergoidlösungen mit 10 PNU/ml ausprobiert.

Durch eine höhere Proliferation von T-Zellen in einer Stimulationslösung sollte sich der Unterschied zwischen der Therapie- und der Vergleichsgruppe im Laufe der SIT vergrößern. Somit wäre diejenige Stimulationslösung am besten geeignet, die Verbesserungen durch eine SIT zu zeigen, welche die höchste Proliferationsrate hat. Dies war in unserer Studie Phl p5 (20 µg/ml), als auch Gräser- und Allergoidlösung 100 PNU/ml.

Unsere Ergebnisse bei der Leukozytenstimulation und Interleukinproduktion (bis auf IFN  $\gamma$ ) entsprechen nicht den bereits publizierten Daten im Verlauf einer Immuntherapie. Dafür sind folgende Gründe zu diskutieren:

1. Der Zeitpunkt der Bestimmung der Leukozytenproliferation und der Interleukine erscheint im Frühling sinnvoller als im Herbst, vor allem auf Grund der Lücke in der Immuntherapie im Rahmen eines Kurzzeitprotokolls. Im Nachhinein zeigt sich, dass die Messungen nach der Saison (Herbstmessungen) offensichtlich relativ stark durch die Pollensaison selbst beeinflusst werden und damit weniger über die Immuntherapie aussagen als die Frühlingswerte. Es bleibt zu untersuchen, ob dieser Effekt bestehen bleibt, wenn eine SIT mit Erhaltungsphase während der Saison durchgeführt wird, oder wenn man gegen ein anderes, perenniales Allergen wie zum Beispiel Hausstaubmilben hyposensibilisiert.

In der Literatur werden die Werte meistens im Herbst evaluiert, weshalb wir - leider, wie sich im Nachhinein herausstellt – genauso verfahren sind. Zwar haben wir die Behandlungsgruppe im Frühling und im Herbst erfasst, die Vergleichsgruppe aber nur im Herbst. Der Fehler wurde in unserer Studie erst zu spät erkannt und war dann nicht mehr korrigierbar.

Aus diesem Grund haben wir die Herbstwerte und nicht die aussagekräftigeren Frühlingswerte mit der Vergleichsgruppe korreliert. Somit ist eine gesamthafte Beurteilung schlechter möglich. Dieses Problem gilt in gleichem Maße auch für die Interleukinbestimmung (Abschnitt 4.6.).

2. Die Proliferationsmessungen und Zytokinbestimmungen unterliegen einer gewissen Ungenauigkeit in der Laborarbeit, da sich diese kompliziert gestaltete. Mehrere Pipettier- und Verdünnungsschritte, Pipettiermengen im Mikroliterbereich sowie Unterschiede im exakten Probenentnahmezeitpunkt können zu Messungenauigkeiten führen. Zusätzlich mussten bei den Durchgängen über die drei Jahre hindurch unterschiedliche Reagenzien und Allergenlösungen verwendet werden. Unserer Meinung nach bleibt es ebenfalls unklar, ob die stimulierten mononukleären Zellen die gegen Ende zugesetzte Radioaktivität immer gleich stark verstoffwechselt haben.

Nach J. W. Upham et al. [73] ist die T-Zell-Reaktivität zu Allergenen nur in „serum-freiem Medium“ sichtbar, da ansonsten die Reaktivität gegenüber dem Allergen durch die Stimulation des Serums maskiert wird. Diese Studie kam leider erst nach Beginn unserer Arbeit heraus. Wir verwendeten beim Einfrieren der Zellen und beim Auftauen fetales Kälberserum in der Nährlösung. Während der eigentlichen Proliferationsphase diente hingegen nur Glutamin als Nährstoff. Das fetale Kälberserum wurde zuvor herausgewaschen. Ob allerdings noch proliferationswirksame Reste vorhanden waren, ist nicht sicher. Es wäre ebenfalls denkbar, dass das fetale Kälberserum beim Einfrieren und Auftauen bereits zu einem relevanten Wachstum geführt hat. Dadurch könnte eine dauerhafte und unspezifische Stimulation der PBMC stattgefunden haben, deren Quantifizierung im Vergleich zur Stimulation durch die Gräserallergene im Nachhinein nicht mehr möglich ist.

Zusätzlich muss in Betracht gezogen werden, dass die Wirksamkeit der Immuntherapie mit Allergoiden wesentlich von der Präsentation der Allergoide innerhalb des Immunsystems abhängt. Eine Präsentation des Allergens durch Makrophagen und dendritische Zellen führt vermehrt zur Stimulation von T-Zellen, wie von Fiebig und Kahlert [27] beschrieben. Durch die Isolation der PBMC werden die antigenpräsentierenden Zellen ggf. deaktiviert. Vielleicht geht auch dadurch ein Teil des Stimulationseffektes der Allergene in vitro verloren.

3. Die Kurzzeit-Immuntherapie mit Allergovit bei Kindern hat nicht zu signifikanten Veränderungen der Leukozytenproliferation und der Interleukinproduktion geführt. Dies würde bedeuten, dass der immunologische Effekt der SIT zu schwach war, um diese Veränderungen einzuleiten. Dem spricht jedoch entgegen, dass wir klinisch eine gute Wirkung im Sinne einer Reduzierung der Beschwerden und des Medikamentenverbrauches nachweisen konnten sowie eine verringerte

Hautreaktivität im Prick-Test auf Gräserallergene und auf Histamin zu sehen war. Ebenfalls konnten wir bei den spezifischen Immunglobulinen IgG1, IgG4 und IgE eine deutliche Veränderung im Laufe der SIT darstellen. Dies macht diese Hypothese unwahrscheinlich.

Aufgrund oben genannter Punkte ist es fraglich, in wie weit die Beurteilung bzw. Bewertung der Leukozytenproliferation möglich ist. In unserer Studie verhielten sich die Behandlungsgruppe, wie auch die Vergleichsgruppe im Verlauf dieser Untersuchung identisch. Es konnte somit keine Beeinflussung durch die Immuntherapie festgestellt werden. Wir verzichten aufgrund oben genannter Diskussionspunkte auf die ausführliche Interpretation der Messresultate und verwenden nur Tendenzen dieser Ergebnisse. Mit diesen Tendenzen lassen sich methodisch gesichertere Werte, wie diejenigen der spezifischen Immunglobuline, stützen.

Insgesamt finden sich bei der Durchsicht der verschiedenen Literaturarbeiten sehr unterschiedliche Erfolge bei der Messung der Leukozytenproliferation und in geringerem Maße auch der Interleukinproduktion.

Unserer Meinung nach ist damit die Messung einer Proliferation mononukleärer Zellen für die Routinediagnostik zu aufwändig und zu störanfällig, um daraus Rückschlüsse auf eine Therapie oder die Erfolge einer Therapie ziehen zu können. Eine Stimulation von isolierten Subgruppen von T-Zellen (allerdings nur in serum-freiem Medium) wäre wahrscheinlich genauer, aber für den Alltag nicht nur zu aufwändig, sondern auch zu kostenintensiv.

## 4.6. Interleukinbestimmung

Die Diskussionspunkte 1. bis 3., welche bei der Leukozytenproliferation beschrieben wurden, gelten in gleichem Maße auch für die Interleukinbestimmung.

Auch hier existieren nur Herbstwerte der Vergleichsgruppe, was zu bedauern ist. Auch hier gelten die methodischen Probleme, da die Interleukine mit dem gleichen Ansatz gemessen wurden wie die Leukozytenproliferation. Die validierte Messung per ELISA kann die vorherigen Ungenauigkeiten nicht aufheben.

Zusätzlich zu den oben genannten methodischen und labortechnischen Problemen könnten Stressfaktoren, wie zum Beispiel Nahrungsmangel während der Proliferationsphase, zu einer erhöhten IL 5 Produktion führen. Ob das zugefügte Glutamin als einziges Nährmittel während der siebentägigen Wachstumsphase ausreichend war, bleibt fraglich.

Ein weiteres Problem ist die Dauer der Wachstumsphase der PBMC in der Gräserstimulationslösung. Sind sechs Tage eine vernünftige Dauer? In der Literatur werden die verschiedensten Zeitspannen



zwischen ein bis zwei Tagen bei van Bever et al. [8] und sieben Tagen bei C. Ebner [21] beschrieben. Sie fanden nach ein bis zwei Tagen den maximalen Wert von IL 4, obwohl IL 4 oft unter der Nachweisgrenze war. Nach sieben Tagen konnten sie keine signifikanten Unterschiede in der Interleukinproduktion durch eine SIT finden. E. Lagging [45] dagegen zeigte in ihrer Studie, dass der Unterschied in der Interleukinproduktion (IFN  $\gamma$  / IL 5 Ratio) zwischen Atopikern und einer gesunden Vergleichsgruppe nach drei und fünf Wochen dauernder Zellkultur am stärksten voneinander abweicht. Sie wechselte aber wöchentlich das Medium, um Nahrungsmangel zu vermeiden.

Des Weiteren erscheinen in unserer Studie die Ergebnisse des letzten Durchgangs nicht glaubhaft. Auffallend ist die sehr große Streuung der Werte: Sie variieren fast um einen Faktor 10. Deshalb ist auch eine Mittelwertbildung nicht mehr sinnvoll. Aus den Proliferationswerten findet sich allerdings keine direkte Ursache für die Unglaubhaftigkeit der Interleukinwerte. Die Proliferationen sinken zwar - wie oben beschrieben - leicht ab, aber wir konnten keine direkte Depression sehen. Das würde dafür sprechen, dass nicht die absolute Zahl der Leukozyten reduziert ist, sondern deren Qualität oder Funktion verändert ist.

Im Folgenden soll wieder versucht werden, aus den Ergebnissen Tendenzen zu erkennen und diese mit den anderen Daten dieser Studie zu korrelieren.

Initial zeigt sich ein Abfall aller Interleukinkonzentrationen im Durchgang 2 und 3, welcher auf eine Anergiephase schließen lässt. Anschließend steigt IFN  $\gamma$  im Verlauf der dreijährigen Immuntherapie signifikant an. Der Abfall der IL 4 und IL 5 Werte kann ebenfalls dargestellt werden, allerdings nicht signifikant. Bei dieser Betrachtung wird jedoch der letzte Durchgang nicht beurteilt (siehe oben). So können wir vor allem anhand des IFN  $\gamma$  Anstiegs einen Switch von einem Th2 orientierten Leukozytenprofil zu einem Th1 orientierten Profil postulieren. Noch deutlicher werden die Veränderungen, wenn man die Verhältnisse von IFN  $\gamma$  zu IL 4 bzw. IL 5 betrachtet. Dabei sieht man wiederum nach einem initialen Abfall (entsprechend der Anergiephase) einen starken Anstieg der Verhältnisse, wobei sie bei dem Quotienten IFN  $\gamma$  / IL 4 am ausgeprägtesten ausgefallen sind.

Wie schon erwähnt, sollte aufgrund der vermutlich starken Saisonabhängigkeit dieser Parameter in zukünftigen Studien die Vergleichsgruppe vor allem bei den Messungen im Frühling (nach der Kurzzeit-Immuntherapie) mitgemessen werden. Wiederum erscheint für die Praxis die Interleukinbestimmung zu aufwändig und zu ungenau, um in die Routinediagnostik und die Verlaufskontrollen einbezogen zu werden.

## 5. Zusammenfassung

Anhand dieser prospektiven Vergleichsstudie an Kindern sollte die Effektivität einer spezifischen Immuntherapie mit Gräser-Roggen-Depot-Allergoid bestätigt werden. Die dreijährige Kurzzeit-Immuntherapie bestand jeweils aus sieben bis zehn präseasonalen subkutanen Injektionen des Depot-Allergoides Allergovit (80% Gräser 006, 20% Roggen 158).

Eingeschlossen in die Studie wurden zwölf Kinder im Alter zwischen 7 und 16 Jahren mit Rhinoconjunctivitis bei Gräser-Roggen-Allergie. Davon erhielten zehn Kinder die spezifische Immuntherapie. Zwei Kinder mit äquivalenten Ein- und Ausschlusskriterien, verzichteten freiwillig auf die Immuntherapie und waren in der Vergleichsgruppe. Dort wurden zusätzlich fünf erwachsene Probanden aufgenommen. So sind die immunologischen Ergebnisse und die Veränderungen im Prick-Test als kontrollierte Daten zu werten. Da die Therapieform im Erwachsenenalter bereits gut belegt ist, war es aus unserer Sicht ethisch nicht vertretbar, eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie durchzuführen.

Die Immuntherapie bewirkte einen signifikanten Rückgang der Beschwerden, aber auch einen geringeren Bedarf zusätzlicher Medikamente. Der Symptom-Medication-Score, welcher beide oben genannten Kriterien erfasst, sank nach der spezifischen Immuntherapie auf 49% des Ausgangsniveaus ab ( $p < 0,01$ ). Der während der gesamten Pollensaison geführte Patientenkalender zeigte ebenfalls einen Abfall sowohl der Beschwerden als auch des Medikamentenverbrauchs. Die klinischen Verbesserungen, welche zu einem Anstieg der Lebensqualität der Kinder führten, waren in unserer Studie in vollem Umfang konkordant mit den Ergebnissen der Prick-Testung, welche eine Abnahme der Hautreaktivität auf Gräserallergene und auf Histamin bestätigte ( $p < 0,01$  bei Testung mit Gräserlösung 40000 SBE/ml).

Die immunologische Wirksamkeit der SIT konnte durch einen signifikanten Abfall des gräser-spezifischen IgE ( $p = 0,03$ ) und einen Anstieg der gräser-spezifischen IgG1 ( $p < 0,01$ ) und IgG4 ( $p < 0,01$ ) im Serum belegt werden. Diese Hauptparameter der Studie sind ein eindeutiger Beleg dafür, dass immunologische Veränderungen durch die SIT stattgefunden haben, welche einer Umorientierung von Th2- zu Th1-Zellen entsprechen. Der tendenzielle Anstieg von IFN  $\gamma$  spricht auch hierfür.

Die verwendete Methodik zur Leukozytenproliferation und Interleukinbestimmung scheint in dieser Form nicht geeignet zu sein, die Verläufe im Rahmen einer Kurzzeit-Immuntherapie nachzuweisen. Daher entpuppten sich die Proliferationsmessungen der mononukleären Zellen sowie die Bestimmung der Interleukine IL 4, IL 5 und IFN  $\gamma$  als nicht zufriedenstellend. Bei zukünftigen Studien mit einer präseasonalen Kurzzeit-Immuntherapie sollte nach den Ergebnissen dieser Arbeit vermehrt Wert auf die im Frühling gemessenen Werte gelegt werden. Offensichtlich wird in der Pollensaison ein Teil der

immunologischen Veränderungen wieder verschleiert bzw. kurzzeitig bis zur nächsten SIT aufgehoben. Dies könnte sich bei fehlender Erhaltungstherapie, also einer Kurzzeit-Immuntherapie, als besonders wichtig herausstellen. Dennoch gibt es genug Daten, die zeigen, dass trotz Beendigung einer Immuntherapie nach drei Jahren langfristig klinische Verbesserungen zu erreichen sind.

In dieser Studie fanden wir einfach zu bestimmende Verlaufsparemeter, die sowohl den Verlauf der Therapie als auch deren Erfolg gut darstellen. Die Evaluation der Beschwerden (auch einzelner Organsysteme), welche retrospektiv nach der Saison erfolgen kann, spiegelt indirekt die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten wieder. Sowohl der Prick-Test (im intraindividuellen Vergleich) als auch die Messung der spezifischen Immunglobuline IgE, sowie IgG1 und IgG4 im Serum sind für die Evaluation des Therapieverlaufes gut verwertbar.

Als ungeeignet können wir den nasalen Provokationstest bei Kindern bestätigen. Er wird von den pädiatrischen Patienten nur wenig akzeptiert und ist zu störanfällig auf leichte Rhinitis im engen kindlichen Nasopharyngeal- und Bronchialsystem.

Die vorliegende Studie zeigt daher, dass eine signifikante klinische Verbesserung der allergischen Rhinoconjunctivitis bei Kindern durch eine dreijährige präseasonale subcutane Immuntherapie mit Gräser-Roggen-Depot-Allergoid erreicht wird. Sie wird durch eine Abnahme der Reaktivität im Prick-Test und durch signifikante Veränderungen in den spezifischen Immunglobulinen IgE (Abfall), IgG1 und IgG4 (Anstieg) belegt.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ak	Antikörper
APC	Antigen presenting cells
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
Cpm	Counts per minute
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNCG	Di-Natrium-Cromoglicinsäure
FCS	Fetales Kälberserum
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL 4	Interleukin 4
IL 5	Interleukin 5
IT	Immuntherapie
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells
PNU/ml	Eiweiß-Stickstoff-Einheiten pro Milliliter (Protein-nitrogen-units)
SBE	Standardisierte biologische Einheiten
SIT	Spezifische Immuntherapie
Tab.	Tabelle
TGF $\beta$	Transforming Growth Factor Beta (Wachstumsfaktor)
TE	Therapeutische Einheiten (verwendet als Bezeichnung für Einheiten bei Hyposensibilisierungslösungen)
Th-Zellen	T-Helfer Zellen
T-R	T-Regulator Zellen
U/ml	Units pro Milliliter
Vgl.	Vergleiche

### 6.2. Literaturverzeichnis

1. Adkinson N. F.:  
Immunotherapy for allergic rhinitis [Editorials].  
N Engl J Med 341 (1999) 522-524

2. Adkinson N. F., Eggleston P. A., Eney D., Goldstein E.O., Schuberth K. C., Bacon J. R., Hamilton R. G., Weiss M. E., Arshad H., Meinert C. L., Tonascia J., Wheeler B.:  
A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children.  
N Engl J Med 336 (1997) 324-331
3. Akdis C. A., Blaser K.:  
Review article: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy.  
Allergy 55 (2000) 522-530
4. Bagley C. J., Lopez A. F., Vadas M. A.:  
New frontiers for IL-5.  
J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 725-728
5. Baskar S., Hamilton R. G., Norman P. S., Ansari A. A.:  
Grass Immunotherapy Induces Inhibition of Allergen-Specific Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Proliferation.  
Int Arch Allergy Immunol 112 (1997) 184-190
6. Bauer P.C., Mitsch A., Costabel U.:  
Optimale diagnostische Konzentrationen von Prick- und Intrakutantestlösungen verschiedener Baum- und Kräuterpollen sowie Schimmelpilze.  
Allergologie 18 (1995) 560-567
7. Bellinghausen I., Metz G., Enk A. H., Christmann S., Knop J., Saloga J.:  
Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects.  
Eur J Immunol 27 (1997) 1131-1139
8. van Bever H. P., Vereecke I. F., Bridts C. H., de Clerck L. S., Stevens W. J.:  
Comparison between the in vitro cytokine production of mononuclear cells of young asthmatics with and without immunotherapy (IT).  
Clin Exp Allergy 28 (1998) 943-949
9. Blaser K.:  
Immunologische Grundlagen der spezifischen Allergen-Immunotherapie.  
Allergologie 20 (1997) 307-308
10. Borish L., Rosenwasser L. J.:  
Update on cytokines.  
J Allergy Clin Immunol 97 (1996) 719-734
11. Bousquet J., Becker W. M., Hejjaoui A., Chanal I., Lebel B., Dhivert H., Michel F. B.:  
Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts.  
J Allergy Clin Immunol 88 (1991) 43-53

12. Bousquet J., Maasch H., Martinot B., Hejjaoui A., Wahl R., Michel F. B.:  
Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass pollen allergoids.  
II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy.  
J Allergy Clin Immunol 82 (1988) 439-446
13. Brewczynski P. Z., Kroon A. M.:  
Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen.  
Allergologie 22 (1999) 411-420
14. Cools M., van Bever H. P., Weyler J. J., Stevens W. J.:  
Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen.  
Allergy 55 (2000) 69-73
15. Daser A., Herz U., Werfel T., Köttgen E., Renz H.:  
Mechanismen der T-Zell-Aktivierung in der allergischen Entzündung.  
Allergologie 19 (1996) 166-170
16. Durham S. R., Till S. J.:  
Immunologic changes associated with allergen immunotherapy.  
J Allergy Clin Immunol 102 (1998) 157-164
17. Durham S. R., Walker S. M., Varga E-M., Jacobson M. R., O'Brien F., Noble W., Till S. J., Hamid Q. A., Nouri-Aria K. T.:  
Long-Term clinical Efficacy of Grass-Pollen Immunotherapy.  
N Engl J Med 341 (1999) 468-475
18. Ebner C., Siemann U., Bohle B., Willheim M., Wiedermann U., Schenk S., Klotz F., Ebner H., Kraft D., Scheiner O.:  
Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses 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
19. Ebner C.:  
Immunologische Wirkmechanismen bei spezifischer Immuntherapie: Zukunftsaspekte für die Behandlung der Typ-1 Allergie.  
Wien med Wschr 149 (1999) 438-441
20. Ebner C.:  
Immunological mechanisms operative in allergen-specific immunotherapy.  
Int Arch Allergy Immunol 119 (1999) 1-5
21. Ebner C.:  
Systemic immune response to specific immunotherapy.  
Clin Exp Allergy 28 (1998) 781-783

- 22.Eng P. A., Reinhold M., Gnehm H. P. E.:  
Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children.  
*Allergy* 57 (2002) 306-312
- 23.Eng P. A., Gnehm H. E., Joller-Jemelka H. I.:  
Klinische und immunogene Wirkung der präseasonalen Hyposensibilisierung bei Kindern mit  
Pollinosis.  
*Monatsschr Kinderheilkd* 142 (1994) 616-622
- 24.Fiebig H.:  
Spezifische Immuntherapie mit Allergoiden.  
*Apotheker Journal* 18 (1996) 6-11
- 25.Fiebig H.:  
Immunologische Aspekte der spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung)  
Teil I: Die Steuerung der IgE-Synthese.  
*Allergo Journal* 4 (1995) 336-339
- 26.Fiebig H.:  
Immunologische Aspekte der spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung).  
Teil II: Die Umorientierung der T-Helferzellfunktion.  
*Allergo Journal* 4 (1995) 377-382
- 27.Fiebig H., Kahlert H.:  
Hyposensibilisierung mit Allergoiden: Frühe, gezielte, effektive und nebenwirkungsarme  
Umstimmung des Immunsystems.  
*Wien med Wschr* 149 (1999) 447-450
- 28.Frank E.:  
Multicenterstudie zur Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit einer  
Hyposensibilisierungs-Behandlung mit Allergoid-Depot mit Kurzzeit-Dosierungsschema  
(Allergovit Gräser-/Roggenpollen).  
*Allergologie* 10 (1987) 23-30
- 29.Frank E., Joppich B., Distler A., Cromwell O.:  
Kurz- und mittelfristige Erfolgskontrolle nach dreijähriger Hyposensibilisierung mit  
Gramineenpollen-Depot-Allergoid (Allergovit).  
*Allergologie* 19 (1996) 277-281
- 30.Frenzel C.:  
Lymphozytentransformationstest, Zytokinbestimmung und quantitativer Hautpricktest als  
Untersuchungsmethode im Verlauf einer präseasonalen spezifischen Immuntherapie mit einem  
Depot-Allergoid.  
Dissertation aus der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (2003)

31. Gaglani B., Borish L., Bucher Bartelson B. L., Buchmeier A., Keller L., Nelson H. S.:  
Nasal immunotherapy in weed-induced allergic rhinitis.  
Ann Allergy Asthma Immunol 79 (1997) 259-265
32. Giannarini L., Maggi E.:  
Decrease of allergen-specific T-cell response induced by local nasal immunotherapy.  
Clin Exp Allergy 28 (1998) 404-412
33. Hirsch Th., Sähn M., Leupold W.:  
Double blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D. pt.) in children.  
Pediatr Allergy Immunol 8 (1997) 21-27
34. Jeannin P., Lecoanet S., Delneste Y., Gauchat J-F., Bonnefoy J-Y.:  
IgE Versus IgG4 Production can Be Differentially Regulated by IL-10.  
J Immunol 160 (1998) 3555-3561
35. Kapfer S.:  
In-vitro Bestimmung von Interleukin-5, Interferon- $\gamma$  sowie IgG4 und IgG1 als Monitorparameter in Korrelation mit dem klinischen Verlauf während der ersten zwei Jahre einer präseasonalen Immuntherapie mit einem Gräser-Allergoid.  
Dissertation aus der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (2001)
36. Kapsenberg M. L., Hilkens C. M. U., Jansen H. M., Bos J. D., Snijders A., Wierenga E. A.:  
Production and Modulation of T-Cell Cytokines in Atopic Allergy.  
Int Arch Allergy Immunol 110 (1996) 107-113
37. Kay A. B.:  
Allergy and allergic diseases; First of Two Parts.  
N Engl J Med 344 (2001) 30-37
38. Kay A. B.:  
Allergy and allergic diseases; Second of Two Parts: Allergic Diseases and their Treatment.  
N Engl J Med 344 (2001) 109-113
39. Kimura M., Tsuruta S., Yoshida T.:  
IL-4 production by PBMCs on stimulation with mite allergen is correlated with the level of serum IgE antibody against mite in children with bronchial asthma.  
J Allergy Clin Immunol 105 (2000) 327-332
40. Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Klimek L., Kühr J., Kunkel G., Lepp U., Niggemann B., Rakoski J., Renz H., Saloga J., Simon J.:  
Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen.  
Dtsch Arztebl 100 (2003) 284-288



41. Klimek L., Dormann D., Jarman E.R., Cromwell O., Riechelmann H., Reske-Kunz A. B.:  
Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis.  
Clin Exp Allergy 29 (1999) 1326-1335
42. Klimek L., Reske-Kunz A. B., Saloga J.:  
Theorien zur Wirkweise der Hyposensibilisierung.  
Wien med Wschr 149 (1999) 415-420
43. Klimek L., Malling H. J.:  
Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei allergischer Rhinokonjunktivitis:  
Metaanalyse zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen.  
HNO 47 (1999) 602-610
44. Lack G., Nelson H. S., Amran D., Oshiba A., Jung T., Bradley K. L., Giclas P. C., Gelfand E. W.:  
Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- $\gamma$  production in CD4+ T cells.  
J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 530-538
45. Lagging E., van Hage-Hamsten M., Grönneberg R., Elfman L., Härfast B.:  
Cytokine production in PBMC from allergics and non-allergics following in vitro allergen stimulation.  
Immunol Lett 60 (1998) 45-49
46. Longo G., Barbi E.:  
Clinical Efficacy of Grass-pollen Immunotherapy [Correspondence].  
N Engl J Med 342 (2000) 58-59
47. Lord C. J. M., Lamb J. R.:  
TH2 cells in allergic inflammation: a target of immunotherapy.  
Clin Exp Allergy 26 (1996) 756-765
48. Malling H.-J.:  
WHO-Positionspapier (Kurzfassung) - Allergen-Immuntherapie: therapeutische Impfstoffe für allergische Krankheiten.  
Wien med Wschr 149 (1999) 410-414
49. Möller C., Dreborg S., Ferdousi H. A., Halken S., Host A., Jabobsen L., Koivikko A., Koller D. Y., Niggemann B., Norberg L. A., Urbanek R., Valovirta E., Wahn U.:  
Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study).  
J Allergy Clin Immunol 109 (2002) 251-256

50. Movérare R., Elfman L., Björnsson E., Stalenheim G.:  
Changes in cytokine production in vitro during the early phase of birch-pollen immunotherapy.  
Scandinavian Journal of immunology 52 (2000) 200-206
51. Movérare 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
52. Movérare R., Elfman L., Björnsson E., Stalenheim G.:  
Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells following birch pollen immunotherapy.  
Immunol Lett 73 (2000) 51-56
53. Munoz-Bellido F. J., Monteseirin F. J., Escribano M. M., Delgado J., Velazquez E., Conde J.:  
Effect of seasonal exposure to pollen on nonspecific interleukin-4, interleukin-5, and interferon-  
gamma in vitro release by peripheral blood mononuclear cells from subjects with pollinosis.  
Allergy 53 (1998) 420-425
54. Nelson H. S.:  
The use of standardized extracts in allergen immunotherapy.  
J Allergy Clin Immunol 106 (2000) 41-45
55. Nelson H. S., Oppenheimer J., Buchmeier A., Kordash T. R., Freshwater L. L.:  
An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy  
to timothy grass.  
J Allergy Clin Immunol 97 (1996) 1193-1201
56. Nicklas R. A., Bernstein I. L., Blessing-Moore J., Fineman S. M., Gutman A. A., Lee R. E., Li J.  
T., Berger W. E., Spector S. L.:  
Practice parameters for allergen immunotherapy.  
J Allergy Clin Immunol 98 (1996) 1001-1011
57. Nurse B., Puterman A.S., Haus M., Berman D., Weinberg E.G., Potter P.C.:  
PBMCs from both atopic asthmatic and nonatopic children show a Th2 cytokine response to house  
dust mite allergen.  
J Allergy Clin Immunol 106 (2000) 84-91
58. Ohashi Y., Nakai Y., Tanaka A., Kakinoki Y., Washio Y., Kato A., Masamoto T., Yamada K.,  
Hayashi M.:  
Serologic study of the Working Mechanisms of Immunotherapy for children with perennial allergic  
Rhinitis.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 124 (1998) 1337-1346
59. Ownby D. R., Adinoff A. D.:  
The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children.  
J Allergy Clin Immunol 94 (1994) 662-665

60. Pastorello E. A., Pravettoni V., Incorvaia C., Mambretti M., Franck E., Wahl R., Zanussi C.:  
Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever.  
*Allergy* 47 (1992) 281-290
61. Pichler C. E., Marquardsen A., Sparholt S., Løwenstein H., Bircher A., Bischof M., Pichler W. J.:  
Specific immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus and D. farinae results in decreased bronchial hyperreactivity.  
*Allergy* 52 (1997) 274-283
62. Platts-Mills T. A. E., Mueller G. A., Wheatley L. M.:  
Future directions for allergen immunotherapy.  
*J Allergy Clin Immunol* 102 (1998) 335-343
63. van der Pouw Kraan C. T. M., Aalberse R. C., Aarden L. A.:  
IgE production in atopic patients is not related to IL-4 production.  
*Clin Exp Immunol* 97 (1994) 254-259
64. Price J. F., Warner J. O., Hey E. N., Turner M. W., Soothill J. F.:  
A controlled trial of hyposensitization with adsorbed tyrosine Dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma: in vivo aspects.  
*Clin Allergy* 14 (1984) 209-219
65. Prinz J.:  
Immunologische Grundlagen allergischer Erkrankungen. Vom Verständnis zu neuen therapeutischen Strategien.  
*Allergologie* 16 (1993) 126-133
66. Rasp G., Klimek L.:  
Kurzzeit-Immuntherapie – ein Überblick über aktuelle Ergebnisse.  
*Wien med Wschr* 149 (1999) 403-409
67. Romagnani S.:  
Human TH1 and TH2 cells. Functional properties, mechanisms of development and role in diseases.  
*Allergologie* 19 (1996) 175-179
68. Romagnani S.:  
The Th1/Th2 paradigm.  
*Immunol Today* 18 (1997) 263-266
69. Secrist H., Chelen C. J., Wen Y., Marshall J. D., Umetsu D. T.:  
Allergen Immunotherapy Decreases Interleukin 4 Production in CD4+ T Cells from Allergic Individuals.  
*J Exp Med* 178 (1993) 2123-2130

70. Soderlund A., Gabrielsson S., Paulie S., Hammarstrom M. L., Rak S., Troye-Blomberg M.:  
Allergen induced cytokine profiles in type I allergic individuals before and after immunotherapy.  
*Immunol Lett* 57 (1997) 177-181
71. Tankersley M. S., Butler K. K., Butler W. K., Goetz D. W.:  
Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment.  
*J Allergy Clin Immunol* 106 (2000) 840-843
72. Umetsu D. T., DeKruyff R. H.:  
T<sub>H1</sub> and T<sub>H2</sub> CD4<sup>+</sup> cells in human allergic diseases.  
*J Allergy Clin Immunol* 100 (1997) 1-6
73. Upham J. W., Holt B. J., Baron-Hay M. J., Yabuhara A., Hales B. J., Thomas W. R., Loh R. K. S.,  
O'Keeffe P. T., Palmer L., Le Souef P. N., Sly P. D., Burton P. R., Robinson B. W. S., Holt P. G.:  
Inhalant allergen-specific T-cell reactivity is detectable in close to 100% of atopic and normal  
individuals: covert responses are unmasked by serum-free medium.  
*Clin Exp Allergy* 25 (1995) 634-642
74. Walker S. M., Varney V. A., Gaga M., Jacobson M. R., Durham S. R.:  
Grass pollen immunotherapy: Efficacy and safety during a 4-year follow-up study.  
*Allergy* 50 (1995) 405-413
75. Walker S. M., Pajno G. B., Lima M. T., Wilson D. R., Durham S. R.:  
Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: A randomized, controlled trial.  
*J Allergy Clin Immunol* 107 (2001) 87-93
76. Wilson D. R., Nouri-Aria K. T., Walker S. M., Pajno G. B., O'Brien F., Jacobson M. R., Mackay I.  
S., Durham S. R.:  
Grass pollen immunotherapy: Symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils  
and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season.  
*J Allergy Clin Immunol* 107 (2001) 971-979
77. Witteman A. M., Stapel S. O., Perdok G. J., Sjamsoedin D. H. S., Jansen H. M., Aalberse R. C.,  
van der Zee J. S.:  
The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: A  
quantitative study with purified major allergens.  
*J Allergy Clin Immunol* 97 (1996) 16-25
78. Wood R. A., Phipatanakul W., Hamilton R. G., Eggleston P. A.:  
A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests and RASTs in the diagnosis of cat allergy.  
*J Allergy Clin Immunol* 103 (1999) 773-779
79. Würtzen P. A., van Neerven R. J. I., Arnved J., Ipsen H., Sparholt S. H.:  
Dissection of the grass allergen-specific immune response in patients with allergies and control  
subjects: T-cell proliferation in patients does not correlate with specific serum IgE and skin

reactivity.

J Allergy Clin Immunol 101 (1998) 241-249

80. Zenner H. P., Baumgarten C., Rasp G., Fuchs T., Kunkel G., Hauswald B., Ring J., Effendy I., Behrendt W., Frosch P. J., Przybilla B., Brunner F. X., Merk H. F., Kapp A., Schnitker J., Wolf H.: Short-term immunotherapy: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis.

J Allergy Clin Immunol 100 (1997) 23-29

## 6.3. Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1.: Darstellung der untersuchten Testparameter

Tab. 2.2.: Basisdaten der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe

Tab. 2.3.: Entstehung des Symptom-Medication-Scores aus den Einzelelementen der Befragung

Tab. 3.1.: Kriterien der Hyposensibilisierung

## 6.4. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1.: T-Zellen, deren Zytokinmuster und die Rückkopplung durch Interleukine

Abb. 1.2.: Immunglobulin-Produktion durch B-Zellen

Abb. 2.1.: Zeitachse

Abb. 3.1.: Selbsteinschätzung der Patienten im Verlauf der SIT anhand einer Intervallskala von 1 (sehr gut) bis 10 (sehr schlecht)

Abb. 3.2.: Einzelbeschwerden im Verlaufe der dreijährigen SIT

Abb. 3.3.: Ärztliche Beurteilung der Beschwerden und des Medikamentenverbrauches im Laufe der dreijährigen Therapie

Abb. 3.4.: Symptom-Medication-Score in der Behandlungsgruppe bezogen auf die Pollenflugmenge

Abb. 3.5.: Auswertung der Patientenkalender

Abb. 3.6.: Größe der Hautquaddel nach Pricktestung mit Gräserlösung 40000 SBE/ml

Abb. 3.7.: Größe der Hautquaddel nach Pricktestung mit Histaminlösung 1%

Abb. 3.8.: Ergebnisse der anterioren Rhinomanometrie

Abb. 3.9.: Verläufe der gräserpezifischen Immunglobuline IgE, IgG1 und IgG4 im Vergleich bei Behandlungs- und Vergleichsgruppe

- Abb. 3.10.: Verlauf des Quotienten von gräserpezifischem IgG4 zu IgG1
- Abb. 3.11.: Vergleich zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe bezüglich der Quotienten aus gräserpezifischen IgG1 bzw. IgG4 und IgE
- Abb. 3.12.: Darstellung der verschiedenen Konzentrationen zur Leukozytenstimulation in Bezug auf das Wachstum bei reiner Nährlösung
- Abb. 3.13.: Proliferationsbeispiele der Leukozyten unter verschiedenen Stimulationsmedien
- Abb. 3.14.: Vergleich der IFN  $\gamma$  Produktion nach Ansetzen der Zellkultur mit Phl p5 zwischen Behandlungs- (N = 10) und Vergleichsgruppe (N = 6)
- Abb. 3.15.: Vergleich der Interleukin 4 und Interleukin 5 Produktion nach Leukozytenproliferation mit Phl p5 zwischen Behandlungs- (N = 10) und Vergleichsgruppe (N = 6).
- Abb. 3.16.: Vergleich der Interleukin 4, Interleukin 5 und Interferon  $\gamma$  Produktion in der Behandlungsgruppe im Frühling nach Leukozytenproliferation im Phl p5 Medium
- Abb. 3.17.: Vergleich der Interleukin-Indices IFN  $\gamma$  / IL 4 und IFN  $\gamma$  / IL 5 bei verschiedenen Gräserlösungen zur Stimulation

# 7. Anhang

## 7.1. Studienbögen

Die gesondert für diese Studie entwickelten Bögen wurden vor Beginn der Studie ausgefüllt und dann im Verlauf der drei Jahre immer im Frühling, also nach der Therapie aber vor der Saison, und nach der Pollensaison ausgefüllt.

**Vom Arzt auszufüllen**Studienbogen für eine kontrollierte Studie mit Depot-Allergoid

Studien-Nummer: 95-02

Pat.-Initialen:.....

Studien-Ort: München

Pat.-Nummer: .....

Alter: ..... Jahre

Geschlecht: weibl. ( ) / männl. ( )

Einschlußkriterien

(ja) (nein)

- Patienten beiderlei Geschlechts ( ) ( )
- Alter 6 bis 17 Jahre ( ) ( )
- eine mindestens 2-3jährige Anamnese einer saisonalen durch  
Gräserpollen ausgelösten Rhinitis. ( ) ( )
- keine vorausgegangene Hyposensibilisierung mit Gräserpollen ( ) ( )
- positiver Hauttest und/ oder positives nasales Provokationsergebnis  
auf Gräserpollen ( ) ( )

Ausschlußkriterien

(ja) (nein)

- Beschwerden durch andere relevante, z.B. perenniale, Allergene ( ) ( )
- schwere perenniale/ saisonale asthmatische Symptome ( ) ( )
- generalisiertes Ekzem ( ) ( )
- vasomotorische, medikamentöse oder andere Rhinitisformen ( ) ( )
- rezidivierende fieberhafte Infekte und Entzündungen des Respirationstraktes ( ) ( )
- Nasenpolypen ( ) ( )
- irreversible Sekundärveränderungen des Reaktionsorgans (Emphysem,  
Bronchiektasen und andere) ( ) ( )
- aktive Lungen- und Augentuberkulose ( ) ( )
- multiple Sklerose ( ) ( )
- Autoimmunerkrankungen, Immundefekte (auch immunsuppressive  
Behandlung), immunkomplexinduzierte Immunopathien ( ) ( )
- Herz-Kreislauf-Insuffizienz ( ) ( )



Studien-Nr.: 95-02

Pat.-Init./ -Nr.: .....

	(ja)	(nein)
- sonstige schwere Erkrankungen an Herz, Kreislauf, Lunge, Niere, Leber oder Nervensystem	( )	( )
- maligne Erkrankungen	( )	( )
- psychische Störungen	( )	( )
- gleichzeitige $\beta$ -Blocker-Behandlung	( )	( )
- gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern	( )	( )
- Gegenanzeigen gegen Adrenalinbehandlung	( )	( )
- Schwangerschaft	( )	( )
- Teilnahme an anderen klinischen Studien während oder 4 Wochen vor dieser Studie	( )	( )
- unkooperativer Patient	( )	( )

Die Anwendung folgender Medikamente muß zum Termin der „vor-Therapie“-  
Untersuchungen mindestens zurückliegen:

systemische Corticosteroide	7 Tage	( ) ( )
topische Corticosteroide	2 Wochen	( ) ( )
Cromoglykat	3 Tage	( ) ( )
abschwellende Nasentropfen	1 Tag	( ) ( )
Antihistaminika	2-5 Tage	( ) ( )
Ausnahme: Astemizol	6 Wochen	( ) ( )
Antidepressiva und andere Medikamente mit antiallergischen Wirkungskomponenten	3 Wochen	( ) ( )

Der Patient ist nur in die Studie aufzunehmen, wenn alle Kreuze innerhalb der „ja“-Kästchen bei den Einschlußkriterien bzw. den „nein“-Kästchen bei den Ausschlußkriterien erscheinen.

Der Patient wurde von mir über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt und gab seine schriftliche Einwilligung ( ).

.....  
(Datum)

.....  
(Unterschrift des Studienarztes)

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

**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: .....

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

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

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Hautteste

Test-Substanz:

Prick-Test-Ergebnis:  
(mm Durchmesser oder Tape-Aufzeichnung)

Phys. NaCl-Lösung .....

0,1% -ige Histamin-Lösung .....

getestete Allergene:

6-Gräser .....

Birke .....

Erle .....

Hasel .....

Milbe I .....

Milbe II .....

Pilze I .....

Pilze II .....

Katze .....

.....

**Vor Beginn der Therapie**

I. Blutabnahme

Die erste Abnahme ist vor Beginn der Therapie erforderlich. Es werden 10-30 ml Blut für die Ermittlung der immunologischen Parameter benötigt.

Datum der ersten Abnahme: .....

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Quantitativer Pricktest vor der Therapie

(Bitte Prickreaktionen mit Klebefolie hier dokumentieren)

Datum: .....

Bitte Numerierung und Pricktest auf den Armen durchführen und nach 15 Min. die entstandenen **Quaddeln** mit einem Hautmarker (oder dünnem Filzschreiber) umzeichnen und mit Hilfe von Klebefolie die ummalten Hautreaktionen **plus** dazugehöriger Numerierung abziehen und auf die entsprechende Patientenbogenseite aufkleben.

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

**Ergebnisse der durchgeführten Provokationsteste vor der Therapie**

(Bitte hier dokumentieren oder anheften)

Datum: .....

	Atemstrom (cm <sup>3</sup> / s bei 150 Pa)		
	li	re	li + re
Vor Provokation			
15 Min. nach Provokation			
Veränderung (+/- %)			

Niesen (Anzahl der Nieser in den 15 Min. nach Provokation) .....

 Sekretion (subjektive Einschätzung:  $\emptyset$  = keine Sekretion,  
 + = leicht; ++ = mittel; +++ = stark)

.....

Rachenjucken ( $\emptyset$  = nicht vorhanden; + = vorhanden) .....Augenjucken ( $\emptyset$  = nicht vorhanden; + = vorhanden) .....

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Nebenreaktionen während der **Einleitungsbehandlung** mit Allergovit

Inj. Nr.	Datum	Stärke (Flasche)	Dosis (ml)	lokal sofort (Stärke)	lokal verzögert (Stärke)	systemisch (Stärke und Symptom)	andere Symptome	Zusammenhang mit Therapie wahrscheinl.?	
								Ja	nein
<i>Klassifizierung siehe unten Reaktionsbeginn * oder **</i>									
1	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
3	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
4	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
5	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
6	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
7	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
(8)	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
(9)	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
(10)	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
(11)	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )

**Klassifizierung der Reaktionen:**Lokalreaktionen:

ohne Berücksichtigung  
von Rötung und Juckreiz  
an der Einstichstelle

Stärke 1 = Schwellung bis 5 cm  
Stärke 2 = Schwellung 5-10 cm  
Stärke 3 = Schwellung über 10 cm

Systemische Reaktionen:**Stärke 1** = milde Allgemeinreaktion:

Augenjucken **1a** / Niesreiz **1b** / Schnupfen **1c** / Husten **1d** /  
Kopfschmerzen **1e** / Müdigkeit **1f**

**Stärke 2** = mäßige Allgemeinreaktion:

Lidödem **2a** / Übelkeit **2b** / Erbrechen **2c** / Diarrhoe **2d** /  
Urticaria ohne Kreislaufbeteiligung **2e** / Giemen **2f** / Asthmaanfall **2g** /  
generalisiertes Erythem **2h** / generalisierter Pruritus **2i** / Ekzem **2k**

**Stärke 3** = schwere Allgemeinreaktion:

Notfall-Therapie erforderlich (siehe auch Gebrauchsinformation)

\* Sofortreaktion mit **Beginn** der Reaktion innerhalb 30 Min. nach Injektion\*\* verzögerte Sofortreaktion mit **Beginn** der Reaktion frühestens 30-60 Min. nach Injektion

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Nebenreaktionen während der **Fortsetzungsbehandlung**  
(letzte Injektion spätestens 2 Wochen vor Beginn der Pollenflugzeit)

Inj. Nr.	Abstand in Wochen	Datum	Stärke (Flasche)	Dosis (ml)	lokal sofort (Stärke)	lokal verzögert (Stärke)	systemisch (Stärke und Symptom)	andere Symptome	Zusammenhang mit Therapie wahrscheinl.?	
									Ja	nein
<i>Klassifizierung siehe unten Reaktionsbeginn * oder **</i>										
1	+ 2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
2	3	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
3	4	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
4	4	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
5	4	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	( )	( )

**Klassifizierung der Reaktionen:**Lokalreaktionen:

ohne Berücksichtigung von Rötung und Juckreiz an der Einstichstelle

Stärke 1 = Schwellung bis 5 cm  
Stärke 2 = Schwellung 5-10 cm  
Stärke 3 = Schwellung über 10 cm

Systemische Reaktionen:**Stärke 1** = milde Allgemeinreaktion:

Augenjucken **1a** / Niesreiz **1b** / Schnupfen **1c** / Husten **1d** /  
Kopfschmerzen **1e** / Müdigkeit **1f**

**Stärke 2** = mäßige Allgemeinreaktion:

Lidödem **2a** / Übelkeit **2b** / Erbrechen **2c** / Diarrhoe **2d** /  
Urticaria ohne Kreislaufbeteiligung **2e** / Giemen **2f** / Asthmaanfall **2g** /  
generalisiertes Erythem **2h** / generalisierter Pruritus **2i** / Ekzem **2k**

**Stärke 3** = schwere Allgemeinreaktion:

Notfall-Therapie erforderlich (siehe auch Gebrauchsinformation)

\* Sofortreaktion mit **Beginn** der Reaktion innerhalb 30 Min. nach Injektion\*\* verzögerte Sofortreaktion mit **Beginn** der Reaktion frühestens 30-60 Min. nach Injektion

+ Erste Injektion der Fortsetzungsbehandlung ca. 2 Wochen nach der letzten Injektion der Grundbehandlung verabreichen



Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Zusätzliche symptomatische Behandlung während der Hyposensibilisierung

1. Medikamentös ? ja ( ) nein ( )

Wenn ja, bitte eintragen:

Datum	Bei welcher		Medikation	
	Dosis	Art	Dosierung	Dauer
.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....

2. Sonstige Maßnahmen: .....

.....

.....

Andere Krankheitseinflüsse ? ja ( ) nein ( )

wenn ja, welche ? .....

.....

.....  
Datum.....  
(Unterschrift)

Prüf-Nr.: 95-02

Pat:-Initialen/ -Nr.: .....

Abschließende Beurteilung des Therapieverlaufs

Konnten regelmäßige Abstände zwischen den Injektionen eingehalten werden ?

ja ( ) nein ( )

Wenn nein, warum nicht ? .....

War eine Dosismodifikation nötig ?

ja ( ) nein ( )

Mußte die Behandlung abgebrochen werden ?

ja ( ) nein ( )

Wenn ja, bitte ausführliche Begründung:.....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Raum für weitere Mitteilungen: .....

.....  
.....  
.....  
.....

Prüf-Nr.: 95-02

- 12 -

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

2. Blutabnahme

Die 2. Abnahme ist nach der Therapie/ vor Beginn der Pollensaison erforderlich.  
Es werden 10-30 ml Blut für die Ermittlung der immunologischen Parameter benötigt.

Datum der 2. Abnahme: .....

Prüf-Nr.: 95-02

- 13 -

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Quantitativer Pricktest **nach der Therapie (vor Saison)**

(Bitte Prickreaktionen mit Klebefolie hier dokumentieren)

Datum: .....

Prüf-Nr.: 95-02

Pat.-Initialen/ -Nr.: .....

Bitte Patiententagebücher einsammeln !

**Klinische Symptomatik nach der Pollensaison**

Welche Beschwerden bestanden während dieser Pollenflugzeit ?

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

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

Studien-Nr.: 95-02

Pat.-Init./ -Nr.: .....

**Ärztliche Beurteilung nach der Pollensaison**

Gegenüber der vorherigen Pöllensaison 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	( )	Keine Medikamente	( )		
Ungewiß	( )				

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

.....

.....

.....

.....

.....

## 7.2. Tabellen und Abbildungen

Die römischen Ziffern beziehen sich jeweils auf die anonymisierten Patienten

### 7.2.1. Pollenflug

	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Pollenflug
1996	0	6	167	1160	260	184	28	1805
1997	0	0	439	1311	392	232	0	2374
1998	0	10	383	785	293	453	52	1976
1999	0	0	608	688	376	82	28	1782

Die Zahlen entsprechen der Pollenimmission eines Monats, beziehungsweise derjenigen auf das Jahr aufsummiert, pro m<sup>3</sup> (Quelle: Dermatologische Abteilung des Klinikum Innenstadt)

### 7.2.2. Klinische Daten

	Fragebogen				ärztliche Beurteilung			Medikamentenverbrauch		
	Selbsteinschätzung				Befinden					
	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT
IX	7	3	2	2	2	2	2	1	2	2
X	6	4	6	2	2	4	2	4	4	2
XII	5	2	2	5	1	1	4	1	2	3
XIII	8	5	5	6	5	2	4	5	2	3
XIV	7	5	5		1	3		2	2	
XVI	4	3	2	2	1	1	2	2	2	2
XVIII	5	3	4	2	1	4	2	2	2	2
XIX	6	3	4	2	1	2	2	1	1	2
XX	9	3	3	2	1	2	2	1	2	2
XXI	8	3	5	5	1	2	2	1	2	3
XXII	5	3	2	1	1	2	2	1	2	2
XV	4	3		3	2		2	3		2
XVII	6	5		3	2		2	3		2

- Selbsteinschätzung: Intervallskala mit Werten jeweils zwischen 1 (sehr gut) und 10 (sehr schlecht)
- Ärztliche Beurteilung: Befinden oder Medikamentenverbrauch hat sich stark verbessert (1), verbessert (2), ist gleichbleibend (3), hat sich verschlechtert (4) oder ist nicht mehr beurteilbar (5).

Subjektive Beschwerden laut Fragebogen:

	Augen				Nase				Lunge				Haut			
	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT
IX	6	0	0	1	6	3	1	1	4	0	0	0	4	1	0	0
X	4	2	2	1	6	4	4	1	4	2	2	2	0	0	0	0
XII	6	1	0	1	6	1	2	6	0	0	0	0	2	0	0	0
XIII	6	4	3	4	6	6	3	5	2	2	1	3	0	0	0	0
XIV	4	2	3		4	3	2		1	1	1		0	0	0	
XVI	4	3	0	2	2	3	1	0	2	0	3	1	0	0	0	0
XVIII	2	1	0	0	4	2	2	1	5	0	2	0	0	0	0	0
XIX	6	4	2	0	4	2	2	0	3	0	1	0	6	4	0	0
XX	6	2	1	1	6	3	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0
XXI	6	0	4	1	6	1	2	5	5	1	0	0	2	0	0	0
XXII	6	1	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
XV	4	3	3	3	4	4	4	5	4	2	1	0	0	0	0	1
XVII	6	6	6	1	0	0	0	5	0	2	1	0	0	0	0	0

Punktevergabe vgl. Methodikteil (Abschnitt 2.4.1.1.)

Gesamtscore:

Gesamt	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT	Verhältnis[%]
IX	43	20	14	13	0,30
X	36	28	32	22	0,61
XI	35	16	13	22	0,63
XIII	38	33	26	33	0,87
XIV	32	24	23	23	0,72
XVI	28	22	16	13	0,46
XVIII	32	19	21	14	0,44
XIX	41	25	18	9	0,22
XX	39	20	16	12	0,31
XXI	43	17	21	20	0,47
XXII	29	18	16	12	0,41
XV	32	26	25	23	0,72
XVII	28	27	26	22	0,79

Punktevergabe vgl. Abschnitt 2.4.1.1.

### 7.2.3. Patientenkalender

1998	März	April	Mai	Juni	Juli	August	Sept	Summe	Verhältnis
Pollen	0	10	383	785	293	453	52	1976	
Beschwerden IX	28	100	32	0	0	0	0	160	0,08
X		3	76	126	6	0	0	211	0,11
XI		0	15	18	0	0	0	33	0,02
XIII		0	138	116	94	12	0	360	0,18
XVI		64	124	150	180	152	0	670	0,34
XVIII		0	116	50	0	0	0	166	0,08
XIX		0	214	154	124	0	0	492	0,25
XX		4	58	4	0	0	0	66	0,03
XXI		10	126	31	3	0	0	170	0,09
XXII		0	58	66	0	0	0	124	0,06
Mittelwert	2,8	18,1	95,7	71,5	40,7	16,4	0	245,2	0,12
Medikamente IX	14	16	0	0	0	0	0	30	0,02
X		4	26	46	2	0	0	78	0,04
XI		0	0	0	0	0	0	0	0,00
XIII		0	0	0	32	30	0	62	0,03
XVI		16	31	30	30	27	0	134	0,07
XVIII		0	93	57	0	0	0	150	0,08
XIX		0	17	15	0	0	0	32	0,02
XX		0	8	10	0	0	0	18	0,01
XXI		0	44	0	0	0	0	44	0,02
XXII		0	8	8	0	0	0	16	0,01
Mittelwert	1,4	3,6	22,7	16,6	6,4	5,7	0	56,4	0,03

1999	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Summe	Verhältnis
Pollen	0	0	608	688	376	82	28	1782	
Beschwerden IX	41	122	53	0	0	0	0	216	0,12
X	0	41	34	85	47	19	0	226	0,13
XII	0	0	9	22	0	0	0	31	0,02
XIII	0	46	224	156	0	0	0	426	0,24
XVI	0	0	16	25	44	10	0	95	0,05
XVIII	0	0	24	0	0	0	0	24	0,01
XIX	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
XX	0	0	32	76	0	0	0	108	0,06
XXI	0	0	47	21	0	0	0	68	0,04
XXII	0	12	28	16	0	0	0	56	0,03
Mittelwert	4,1	22,1	46,7	40,1	9,1	2,9	0	125	0,07
Medikamente IX	0	20	11	0	0	0	0	31	0,02
X	0	18	26	56	93	34	0	227	0,13
XII	0	0	0	7	0	0	0	7	0,00
XIII	0	3	34	30	0	0	0	67	0,04
XVI	0	0	3	2	0	0	0	5	0,00
XVIII	0	0	24	0	0	0	0	24	0,01
XIX	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
XX	0	0	9	26	0	0	0	35	0,02
XXI	0	0	8	10	0	0	0	18	0,01
XXII	0	0	4	2	0	0	0	6	0,00
Mittelwert	0	4,1	11,9	13,3	9,3	3,4	0	42	0,02

Punktevergabe über den Monat aufsummiert; Wertung wie in Abschnitt 2.4.1.2. beschrieben

## 7.2.4. Rhinomanometrie

Abfall des Atemstromes in % bei einem Luftstrom von 150 Pa nach Provokation mit Gräserlösung  
1:10 verdünnt mit NaCl 0,9%

	vor 1. IT	nach 1. IT	nach 2. IT	nach 3. IT
IX	-53	-74	-76	-33
X	-26	-39	-66	-34
XII	-88			
XIII	-51	-65		
XIV	-91	-39		
XVI	-67	-68	-86	
XVIII	-58	-91	-56	-21
XIX		-74		
XX	-89	-82	-17	-38
XXI	-94		-42	
XXII	-58	-48		-60
XV	-42		-94	
XVII	-52	-81	-39	
XXIV		-43		
XXV		-43		
XXVII		-71		

## 7.2.5. Prick Test

Histamin 0,1% (Angaben: Quaddelgröße in mm<sup>2</sup>)

Histamin 0,1%	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	9,45	2,06	11,35	3,90	13,02	6,03	2,74
X	1,14	6,30	5,20	7,64	8,76	6,81	1,58
XII	3,52	3,81	1,40	10,69	0,00	4,00	3,13
XIII	1,19	3,84	0,00	10,62	4,31	4,41	1,13
XIV	3,02	1,32	5,06	9,86	8,54		
XV	0,00		3,66		3,57		6,26
XVI	1,10	7,02	4,69	10,65	7,11	8,40	10,03
XVII	3,01		6,48		5,40		5,45
XVIII	3,23	2,73	4,23	17,88	6,42	6,13	5,05
XIX	1,43	3,94	4,18	12,93	6,29	4,45	3,22
XX	3,63	6,60	3,17	8,08	14,70	0,00	0,00
XXI	2,35	5,17	6,26	9,46	4,70	2,81	2,72
XXII	0,86	1,13	3,29	7,52	7,36	3,17	2,74
XXIV	3,29						3,74
XXV	3,42						4,80
XXVI					5,25		4,50
XXVII	3,39				6,96		7,31
XXVIII	5,90				7,43		

Histamin 1% (Angaben: Quaddelgröße in mm<sup>2</sup>)

Histamin 1%	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	18,25	15,31	16,87	20,88	32,18	18,30	5,47
X	9,52	17,82	22,92	22,51	12,31	10,73	5,68
XII	9,81	18,01	14,18	20,32	7,33	14,78	5,48
XIII	3,83	29,88	7,93	28,31	11,10	7,48	4,23
XIV	12,20	10,76	10,97	36,60	7,65		
XV	1,12		14,06		8,45		12,18
XVI	8,29	15,11	19,58	42,18	4,96	10,25	26,27
XVII	3,81		17,41		8,36		22,51
XVIII	17,72	11,42	22,70	24,14	17,36	20,33	21,05
XIX	15,23	13,89	16,46	20,45	9,31	7,65	3,09
XX	20,42	15,10	13,58	27,52	9,12	7,41	3,42
XXI	4,07	19,58	18,60	28,54	9,52	6,23	8,64
XXII	3,31	8,66	7,05	19,52	9,36	5,66	9,52
XXIV	2,96						16,43
XXV	9,51						16,67
XXVI					13,19		21,01
XXVII	20,07				7,77		14,99
XXVIII	17,43				14,46		



Gräserlösung 500 SBE/ml (Angaben: Quaddelgröße in mm<sup>2</sup>)

G 500 SBE/ml	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	3,77	0,00	1,26	1,62	3,12	2,97	0,00
X	0,95	0,00	5,90	8,29	6,24	1,71	5,25
XI	1,67	0,00	0,00	1,46	2,02	1,10	4,18
XII	0,00	2,40	0,00	1,64	2,49	3,01	1,47
XIII	0,97	0,00	0,92	8,88	3,92		
XIV	0,00		4,37		3,57		14,33
XV	0,07	0,00	0,00	3,08	2,56	0,00	0,00
XVI	0,00		1,68		2,26		7,46
XVII	2,76	0,00	5,95	5,19	8,55	2,36	1,87
XVIII	1,12	0,00	0,45	2,04	2,49	2,46	3,27
XIX	2,38	1,90	3,62	3,56	6,56	1,44	1,55
XX	0,00	1,16	1,78	5,06	1,89	2,88	1,29
XXI	0,56	0,00	1,72	1,81	5,48	2,02	1,10
XXII	0,86						7,78
XXIII	0,53						8,63
XXIV					6,65		7,77
XXV	2,85				14,04		11,67
XXVI	4,88				10,82		

Gräserlösung 2500 SBE/ml (Angaben: Quaddelgröße in mm<sup>2</sup>)

G 2500 SBE/ml	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	6,94	0,51	3,09	1,12	7,33	2,74	0,00
X	6,18	5,53	9,05	15,47	13,44	9,44	4,86
XI	4,70	6,17	4,23	9,93	5,51	6,03	2,94
XII	9,21	8,82	8,32	5,06	3,43	1,83	2,84
XIII	4,53	1,87	8,83	9,81	9,23		
XIV	3,19		18,50		6,25		11,78
XV	0,00	0,50	2,91	7,45	6,45	1,66	4,47
XVI	2,34		10,27		10,25		10,96
XVII	7,30	4,57	18,87	11,42	13,10	13,84	32,72
XVIII	9,23	0,53	3,44	10,84	11,86	1,65	3,28
XIX	9,28	3,04	10,23	12,59	17,27	1,89	1,87
XX	4,98	3,22	7,09	11,51	5,01	2,46	1,87
XXI	4,41	1,89	6,13	8,76	9,09	2,23	1,19
XXII	2,29						7,25
XXIII	3,66						13,88
XXIV					10,93		8,08
XXV	5,74				17,14		15,32
XXVI	15,39				11,40		

Gräserlösung 10000 SBE/ml (Angaben: Quaddelgröße in mm<sup>2</sup>)

G 10000 SBE/ml	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	5,04	1,34	7,24	7,54	10,58	9,18	4,20
X	9,83	8,37	13,84	16,92	21,54	13,03	13,55
XI	17,34	10,81	39,30	11,26	16,52	8,50	8,41
XII	3,79	14,82	13,65	20,22	9,23	7,00	6,09
XIII	12,17	8,42	15,45	22,92	13,21		
XIV	3,82		16,42		8,64		26,15
XV	4,95	3,33	3,81	12,70	9,36	4,28	2,10
XVI	0,69		13,58		5,28		14,20
XVII	38,35	6,98	22,23	18,15	18,82	26,84	26,77
XVIII	17,59	9,91	8,58	18,38	13,26	4,02	2,91
XIX	15,47	6,97	11,27	17,43	18,19	4,90	3,15
XX	5,38	11,08	8,71	17,68	7,54	3,62	2,77
XXI	9,56	8,82	11,13	12,99	9,42	4,34	2,82
XXII	7,17						15,35
XXIII	14,54						22,14
XXIV					20,22		15,35
XXV	27,11				23,88		49,68
XXVI	29,06				29,79		

Gräserlösung 40000 SBE/ml (Angaben: Quaddelgröße in mm<sup>2</sup>)

G 40000 PNU/ml	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	22,61	6,17	12,08	9,13	19,43	14,63	5,23
X	31,53	22,65	35,39	29,70	36,08	17,85	13,25
XII	61,79	30,41	20,54	26,32	17,20	36,34	12,38
XIII	25,34	25,12	20,29	33,60	18,70	8,83	4,69
XIV	29,32	12,79	16,52	42,58	25,62		
XV	9,21		36,26		33,86		50,58
XVI	5,38	8,48	14,43	16,03	12,20	6,74	12,70
XVII	6,69		23,55		13,58		18,43
XVIII	40,44	28,09	35,01	37,40	43,01	37,68	36,39
XIX	23,87	13,53	13,93	33,44	27,15	6,76	9,58
XX	36,39	11,29	17,77	27,65	26,41	8,08	6,04
XXI	5,90	12,96	11,82	25,93	8,40	3,63	4,27
XXII	35,03	3,73	21,81	16,19	12,50	9,47	3,25
XXIV	12,92						22,00
XXV	23,49						31,43
XXVI					24,99		28,60
XXVII	25,43				42,07		32,05
XXVIII	34,64				47,57		

## 7.2.6. Spezifische Immunglobuline

## Spezifisches IgE (in µg/l)

IgE	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	4,6	6,2	6,2	6,7	7,7	4,1	4,3
X	23	162,5	138,5	36	83,5	33,6	82,6
XII	95	166,6	81,8	40,1	33,1	38,4	34,6
XIII	101,8	160,8	132	33,8	79,2	29	116,4
XVI	0,8	1,4	1,8	0,8	0,8	0,8	1
XVIII	228,7	407,3	445	312,7	317,8	270,5	357,1
XIX	175,2	421,2	381,6	391,2	294,5	368,2	245,5
XX	196,3	784,3	412,3	391,9	221,8	200,4	172,3
XXI	181,9	268,3	126,5	40,1	221,5	40,1	291,1
XXII	117,8	281	199	34	125,5	31	40,6
XV	23		135,6		93,8		36,2
XVII	144,7		671,5		407		1419,6
XXIV	0,1		2,2		2,4	2,6	2,4
XXV	43,2		58,1		34,6	26,9	28,1
XXVI	10,1		14,4		7,7	6	8,2
XXVII	25,7		29,5		19	18,2	
XXVIII	114,5		102,2		77,3	83	77,8

## Spezifisches IgG1 (in µg/l)

IgG1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	53,8	136,8	105,6	99,6	86,4	167,6	74
X	123,4	5678	994	4812	1058	5488	1564
XI	31,4	948	172,2	3936	800	2008	638
XIII	65,4	1698	414	2580	452	5560	244
XVI	17,2	46,6	25	101,8	46,8	274,6	115
XVIII	28	1462	194,4	1688	136,4	181,6	36,2
XIX	57,6	2570	1134	3112	1104	2430	886
XX	442	8498	994	3034	708	1860	886
XXI	31,2	1698	764	2602	800	5344	1160
XXII	792	7004	2722	8860	3294	15058	5934
XV	10		19,6		15,6		76,2
XVII	148		109,2		89,2		340
XXIV	34		36		32	32	32
XXV	50		390		162	152	162
XXVI	34		34		36	34	70
XXVII	52,4		83,2		41,6	54,8	
XXVIII	62,4		47,2		28,4	68,8	54,8

## Spezifisches IgG4 (in µg/l)

IgG4	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	58	298	163	380	129	620	362
X	96	3762	620	12900	1940	16600	3350
XII	62	1140	240	1800	995	7150	2955
XIII	74	6600	173,4	17800	2550	27400	3050
XVI	3,2	56	37,2	242	36	1560	776
XVIII	34,8	5250	4980	3850	3095	1550	498
XIX	157	5000	4200	49200	8000	67500	7500
XX	33,5	4000	425	6900	965	9900	3600
XXI	48	2000	712	5950	1040	22000	5500
XXII	18	4500	825	4250	3243	24000	3650
XV	3,2		14		12,8		5,6
XVII	450		392		690		1485
XXIV	45		51		1	26	38
XXV	8		8		7	8	1
XXVI	2		2		1	2	2
XXVII	1		1		1	1	
XXVIII	128,3		125,2		133,5	144,6	221

## Quotient von spezifischem IgG1/IgE

IgG1/IgE	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	11,70	22,06	17,03	14,87	11,22	40,88	17,21
X	5,37	34,94	7,18	133,67	12,67	163,33	18,93
XII	0,33	5,69	2,11	98,15	24,17	52,29	18,44
XIII	0,64	10,56	3,14	76,33	5,71	191,72	2,10
XIV	0,87	11,54	2,51	14,68	1,46		
XVI	21,50	33,29	13,89	127,25	58,50	343,25	115,00
XVIII	0,12	3,59	0,44	5,40	0,43	0,67	0,10
XIX	0,33	6,10	2,97	7,96	3,75	6,60	3,61
XX	2,25	10,84	2,41	7,74	3,19	9,28	5,14
XXI	0,17	6,33	6,04	64,89	3,61	133,27	3,98
XXII	6,72	24,93	13,68	260,59	26,25	485,74	146,16
XV	0,43		0,14		0,17		2,10
XVII	1,02		0,16		0,22		0,24
XXIV	340,00		16,36		13,33	12,31	13,33
XXV	1,16		6,71		4,68	5,65	5,77
XXVI	3,37		2,36		4,68	5,67	8,54
XXVII	2,04		2,82		2,19	3,01	
XXVIII	0,54		0,46		0,37	0,83	0,70

## Quotient von spezifischem IgG4/IgE

IgG4/IgE	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	12,61	48,06	26,29	56,72	16,75	151,22	84,19
X	4,17	23,15	4,48	358,33	23,23	494,05	40,56
XII	0,65	6,84	2,93	44,89	30,06	186,20	85,40
XIII	0,73	41,04	1,31	526,63	32,20	944,83	26,20
XIV	0,88	10,84	7,05	70,80	6,05		
XVI	4,00	40,00	20,67	302,50	45,00	1950,00	776,00
XVIII	0,15	12,89	11,19	12,31	9,74	5,73	1,39
XIX	0,90	11,87	11,01	125,77	27,16	183,32	30,55
XX	0,17	5,10	1,03	17,61	4,35	49,40	20,89
XXI	0,26	7,45	5,63	148,38	4,70	548,63	18,89
XXII	0,15	16,01	4,15	125,00	25,84	774,19	89,90
XV	0,14		0,10		0,14		0,15
XVII	3,11		0,58		1,70		1,05
XXIV	450,00		23,18		0,42	10,00	15,83
XXV	0,19		0,14		0,20	0,30	0,04
XXVI	0,20		0,14		0,13	0,33	0,24
XXVII	0,04		0,03		0,05	0,05	
XXVIII	1,12		1,23		1,73	1,74	2,84

## Quotient von spezifischem IgG4 zu IgG1

IgG4/IgG1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	1,08	2,18	1,54	3,82	1,49	3,70	4,89
X	0,78	0,66	0,62	2,68	1,83	3,02	2,14
XI	1,97	1,20	1,39	0,46	1,24	3,56	4,63
XIII	1,13	3,89	0,42	6,90	5,64	4,93	12,50
XIV	1,02	0,94	2,81	4,82	4,14		
XVI	0,19	1,20	1,49	2,38	0,77	5,68	6,75
XVIII	1,24	3,59	25,62	2,28	22,69	8,54	13,76
XIX	2,73	1,95	3,70	15,81	7,25	27,78	8,47
XX	0,08	0,47	0,43	2,27	1,36	5,32	4,06
XXI	1,54	1,18	0,93	2,29	1,30	4,12	4,74
XXII	0,02	0,64	0,30	0,48	0,98	1,59	0,62
XV	0,32		0,71		0,82		0,07
XVII	3,04		3,59		7,74		4,37
XXIV	1,32		1,42		0,03	0,81	1,19
XXV	0,16		0,02		0,04	0,05	0,01
XXVI	0,06		0,06		0,03	0,06	0,03
XXVII	0,02		0,01		0,02	0,02	
XXVIII	2,06		2,65		4,70	2,10	4,03

## 7.2.7. Leukozytenproliferation

## PBMC mit Ultraculture Lösung (in cpm)

Ultraculture	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	1434,00	2543,00	4410,00	20007,30	10356,40	4594,00	12185,50
X	7496,00	4372,00	4347,00	23967,00	12890,30	4767,90	9820,30
XII	1048,00	2644,00	1432,00	11462,40	6292,20	5804,30	13537,30
XII	1793,00	4314,00	2281,00	13720,00	15837,70	13344,70	12411,30
XIV	2279,00	4339,00	2768,00	9103,40	3195,60		
XV	2915,00		8300,00		14067,30		15028,70
XVI	2681,00	4475,00	1601,00	15769,30	10083,00	6030,70	14525,20
XVII	3911,00		4021,00		7721,70		12514,10
XVIII	106,00	3026,00	9717,00	9172,50	18696,40	4614,40	10156,60
XIX	1035,00	2540,00	1678,00	8244,40	5691,00	4480,60	10109,30
XX	742,00	3129,00	5688,00	9444,50	5438,10	7913,20	16952,80
XXI	4751,00	3913,00	14465,00	29302,80	19314,20	20815,40	11641,50
XXII	4428,00	5564,00	8191,00	14956,10	98,70	11979,00	1363,00
XXIV	8730,00		4518,00		3094,90	3203,00	11962,40
XXV	2486,00		7398,00		9531,10	9288,10	6732,70
XXVI	5656,00		3549,00		122,40	13172,30	6640,10
XXVII	2608,00		7460,00		179,10	9834,00	6528,70
XXVIII	7291,00		4942,00		6982,30	4972,50	

## PBMC unter Stimulation mit Phl p5 20 µg/ml (in cpm)

Phl p5	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	2744,00	7989,00	337,00	20402,50	24074,50	15159,80	12304,40
X	12013,00	6206,00	4922,00	25369,80	29846,20	21801,40	27513,20
XII	7681,00	5373,00	2010,00	13576,90	9511,20	13748,70	17148,70
XII	9254,00	8852,00	5198,00	21419,20	21575,90	17159,30	17892,10
XIV	3981,00	4754,00	5827,00	13152,40	15292,80		
XV	5599,00		8036,00		21099,60		14474,50
XVI	2911,00	5539,00	2920,00	25068,30	16176,10	14311,10	15137,70
XVII	10430,00		7483,00		20160,60		15150,20
XVIII	3530,00	5756,00	10885,00	11741,80	17089,90	16240,80	9475,10
XIX	1020,00	7352,00	3174,00	24351,80	33405,00	9962,80	20838,00
XX	959,00	5471,00	1619,00	16446,40	11699,80	11919,10	18220,10
XXI	1850,00	5398,00	11654,00	35724,80	22756,50	18010,30	17179,10
XXII	2757,00	11128,00	10366,00	28849,80	168,40	21188,10	12612,10
XXIV	10483,00		4856,00		18016,20	7812,80	13886,30
XXV	6395,00		5706,00		8632,30	7742,70	9456,30
XXVI	6356,00		3979,00		194,50	12140,80	6949,60
XXVII	1614,00		5987,00		1016,10	12964,70	15213,70
XXVIII	6974,00		539,00		8087,10	7413,70	

## PBMC unter Stimulation mit Gräserlösung 5000 PNU/ml (in cpm)

G 5000 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	696,00	3770,00	1163,00	8050,50	8822,10	5628,10	2232,50
X	7766,00	3150,00	2271,00	17660,20	10192,70	10636,20	5280,90
XI	1669,00	2480,00	641,00	5152,30	2710,30	4776,10	1488,10
XII	892,00	3245,00	1308,00	11949,20	1119,80	16724,30	5625,00
XIV	1585,00	1685,00	1197,00	3834,90	7632,20		
XV	1084,00		1500,00		3416,20		291,00
XVI	1181,00	3388,00	1199,00	11502,10	7933,00	4262,10	2001,30
XVII	2390,00		2001,00		4679,40		1230,90
XVIII	427,00	1420,00	1916,00	4186,50	6412,80	4622,70	1026,90
XIX	6165,00	2681,00	800,00	9535,50	23425,40	3297,10	2089,60
XX	623,00	3261,00	2686,00	8486,10	7466,70	3856,80	1715,20
XXI	1300,00	2282,00	2646,00	16398,50	7913,90	5795,80	1097,30
XXII	956,00	8508,00	4441,00	14792,30	173,10	10234,20	8776,20
XXIV	3745,00		1730,00		9814,70	4873,00	5151,70
XXV	3510,00		1638,00		5555,10	1850,50	802,10
XXVI	2884,00		1343,00		497,40	3664,00	1550,40
XXVII	602,00		1968,00		1257,10	2699,00	1876,00
XXVIII	2939,00		1833,00		2102,70	1662,80	

## PBMC unter Stimulation mit Gräserlösung 1000 PNU/ml (in cpm)

G 1000 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	1165,00	7145,00	2105,00	12566,10	17394,80	18536,30	4772,60
X	8692,00	5584,00	3851,00	20513,90	18237,60	11551,20	11783,70
XI	1530,00	3806,00	1288,00	7194,10	5466,10	4022,40	2330,60
XII	5389,00	5792,00	1976,00	13791,10	8220,10	16410,60	6335,30
XIV	3569,00	3349,00	3159,00	3860,20	12052,10		
XV	4479,00		2693,00		5250,10		1401,10
XVI	1862,00	6662,00	1651,00	12609,10	10124,20	6043,30	4087,20
XVII	6672,00		2829,00		14211,60		5650,40
XVIII	269,00	12101,00	4060,00	5911,70	9099,70	8112,10	2023,10
XIX	2870,00	3352,00	1368,00	14216,10	25906,10	7439,60	6030,00
XX	1352,00	5933,00	5551,00	13524,70	7342,10	5521,90	4319,40
XXI	1631,00	3406,00	6927,00	21841,80	14724,50	9542,20	1293,60
XXII	9266,00	13170,00	6245,00	16682,40	342,20	6892,50	13967,90
XXIV	9114,00		3903,00		19289,40	9182,80	8054,90
XXV	6228,00		3122,00		5830,00	2528,60	2092,40
XXVI	5166,00		2488,00		377,20	8827,70	3242,00
XXVII	1533,00		2414,00		1127,90	4451,60	2546,50
XXVIII	6810,00		3412,00		3959,40	2174,40	

## PBMC unter Stimulation mit Gräserlösung 100 PNU/ml (in cpm)

G 100 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	3123,00	13890,00	8627,00	14813,20	31761,00	18998,30	24114,50
X	12887,00	7402,00	7364,00	27705,70	35087,60	22126,70	31734,90
XI	2348,00	4596,00	2877,00	10252,70	9483,40	19847,80	8963,60
XII	3269,00	10781,00	8885,00	25172,80	21755,50	16662,10	17613,50
XIV	4918,00	6049,00	9624,00	7467,80	29370,20		
XV	5397,00		8252,00		17709,70		9375,10
XVI	2443,00	6653,00	4529,00	16772,20	18498,20	20887,00	11926,90
XVII	11818,00		8974,00		31202,20		16682,90
XVIII	560,00	2034,00	15736,00	8103,60	20176,00	10285,50	7311,50
XIX	3667,00	7759,00	9580,00	17604,30	39816,30	14595,10	10617,00
XX	1274,00	10292,00	16711,00	14600,80	12433,30	16210,70	13202,10
XXI	1813,00	5796,00	14380,00	35314,70	30588,40	24997,10	5375,30
XXII	4510,00	9008,00	10766,00	25135,20	136,60	19329,10	12110,00
XXIV	5459,00		15350,00		22684,30	8657,80	29426,50
XXV	1316,00		8498,00		11992,90	7429,30	6871,00
XXVI	8580,00		8134,00		220,10	20955,00	11216,70
XXVII	2243,00		11701,00		1107,40	8306,20	9643,50
XXVIII	2597,00		14231,00		7393,50	6022,50	

## PBMC unter Stimulation mit Gräserlösung 10 PNU/ml (in cpm)

G 10 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				12973,80	24376,60	12705,40	14609,10
X				31275,20	31881,10	15524,30	29382,40
XI				10348,80	12401,60	17742,30	21444,60
XII				17932,80	26839,20	6644,10	23492,20
XIV				7309,60	42029,90		
XV					19389,50		17074,80
XVI				19914,50	18611,40	17791,10	16966,30
XVII					40887,40		13195,30
XVIII				8570,70	28705,80	10021,70	10177,40
XIX				11758,50	43566,30	8601,30	14615,60
XX				15215,20	13928,60	20028,70	16696,50
XXI				32338,50	43581,90	37290,40	13869,90
XXII				24322,30	43,80	20307,10	15231,90
XXIV					8880,00	7723,30	16675,00
XXV					11781,50	10085,30	10852,50
XXVI					76,10	20134,90	12490,20
XXVII					349,10	16300,20	11122,00
XXVIII					11115,60	7785,20	

## PBMC unter Stimulation mit Allergoidlösung 5000 PNU/ml (in cpm)

A 5000 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	1043,00	135,00	1072,00	10045,80	6784,60	4001,30	2301,10
X	397,00	278,00	782,00	19575,30	5110,50	6670,70	2717,90
XI	2459,00	298,00	190,00	4700,30	1127,40	4284,50	888,70
XII	759,00	1095,00	364,00	13775,90	6134,10	5457,70	4643,80
XIV	208,00	638,00	617,00	3241,80	5808,90		
XV	82,00		1251,00		3087,60		542,60
XVI	372,00	353,00	826,00	10654,20	6367,90	5626,10	2786,10
XVII	1188,00		1082,00		7967,20		2137,60
XVIII	80,00	402,00	981,00	2054,30	3220,20	2196,30	286,50
XIX	988,00	3782,00	608,00	10457,30	18604,70	2352,70	1562,70
XX	148,00	1660,00	996,00	14767,70	2797,60	1953,30	1356,00
XXI	1420,00	447,00	1802,00	26911,60	11893,70	7317,20	499,10
XXII	1062,00	560,00	1733,00	17125,80	72,20	5399,90	2253,50
XXIV	182,00		504,00		2873,30	1097,20	4309,80
XXV	237,00		714,00		3758,10	604,60	544,10
XXVI	597,00		675,00		125,00	3078,20	830,00
XXVII	440,00		1920,00		114,80	2724,30	860,10
XXVIII	287,00		759,00		453,30	331,20	

## PBMC unter Stimulation mit Allergoidlösung 1000 PNU/ml (in cpm)

A 1000 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	1205,00	7326,00	1630,00	16095,90	17203,20	12728,40	5880,10
X	6022,00	3880,00	3505,00	26062,50	28031,60	21451,60	12786,00
XI	1367,00	2243,00	705,00	7536,10	7148,90	11480,50	4502,40
XII	3650,00	7400,00	1390,00	21837,30	19209,80	10306,90	10708,40
XIV	3816,00	2787,00	2349,00	5114,80	17926,50		
XV	6558,00		3749,00		9346,00		1617,50
XVI	1008,00	4820,00	1448,00	12036,50	13050,30	9138,50	2445,50
XVII	8985,00		2740,00		17770,80		4763,60
XVIII	209,00	4606,00	3730,00	7616,70	12905,20	7978,80	2206,90
XIX	2119,00	4091,00	1087,00	13274,80	22924,30	7957,00	2400,70
XX	558,00	21234,00	3607,00	14361,00	8517,70	6403,30	2931,60
XXI	4008,00	25176,00	8674,00	34195,80	20987,80	18265,10	1634,20
XXII	1651,00	14521,00	4883,00	25510,00	346,20	14914,90	10253,80
XXIV	3616,00		2861,00		11956,90	7388,40	10114,70
XXV	4802,00		4968,00		8912,70	5052,20	2889,20
XXVI	4032,00		3051,00		74,50	9598,80	6711,40
XXVII	1498,00		2888,00		979,60	6472,60	2691,50
XXVIII	3359,00		2508,00		3090,80	2904,50	

## PBMC unter Stimulation mit Allergoidlösung 100 PNU/ml (in cpm)

A 100 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	1849,00	9017,00	5581,00	17211,70	30358,10	17215,00	18359,70
X	9741,00	6970,00	7258,00	25203,40	33655,60	20336,40	37683,60
XI	1535,00	3662,00	1909,00	9431,80	12738,50	25538,30	13199,40
XII	3510,00	8484,00	5404,00	25803,50	15931,10	23026,90	16548,50
XIV	3953,00	4787,00	4563,00	7248,50	25536,20		
XV	7885,00		8028,00		26377,70		16313,90
XVI	2302,00	7890,00	2986,00	21388,50	16800,00	20521,80	9505,70
XVII	11043,00		7776,00		28635,50		15147,60
XVIII	380,00	4785,00	13945,00	7428,20	21654,20	11473,20	6348,90
XIX	5229,00	3486,00	5604,00	14960,40	32804,20	11885,30	10774,60
XX	830,00	5980,00	11635,00	14097,80	17080,60	16140,60	10981,70
XXI	2151,00	6869,00	19916,00	30779,00	36946,70	34718,90	7080,00
XXII	3840,00	13522,00	10580,00	29264,40	238,00	24484,00	11179,80
XXIV	112,00		9154,00		12825,70	6956,30	22829,90
XXV	2004,00		8637,00		14313,70	9990,30	9877,60
XXVI	11717,00		6342,00		58,40	17178,60	14995,80
XXVII	960,00		10297,00		1424,10	13161,60	9936,80
XXVIII	280,00		11890,00		9411,80	9088,00	

## PBMC unter Stimulation mit Allergoidlösung 10 PNU/ml (in cpm)

A 10 PNU	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				12588,60	17954,40	6018,20	8238,20
X				24796,80	18221,60	7088,70	21657,50
XI				11372,40	8786,10	13246,60	11991,30
XII				24225,40	18385,30	4443,70	17834,40
XIV				5893,90	24241,80		
XV					18121,50		15599,40
XVI				20024,90	7289,30	17619,40	11517,70
XVII					42734,80		12556,80
XVIII				8352,30	12747,00	3050,30	6741,80
XIX				13014,50	27183,00	3108,20	15885,20
XX				13420,00	9591,00	6009,10	15011,00
XXI				29241,10	33899,60	28709,10	8452,20
XXII				26787,20	159,40	12699,10	10402,50
XXIV					4493,20	3014,20	10903,60
XXV					13086,30	9516,40	8045,10
XXVI					173,70	13158,20	4716,40
XXVII					347,00	9480,20	10543,00
XXVIII					6494,80	5755,70	

## 7.2.8. Interleukinbestimmung

## 7.2.8.1. Interleukin 4

IL 4 (in pg/ml) mit Ultraculture Nährlösung

UC	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,5	0,5	0,6	1,2	0,6	0,5	0,7
X	0,3	0,4	1,5	2,1	0,9	0,9	1,6
XI	0,4	0,6	0,4	0,6	0,5	0,4	1,1
XIII		0,5	0,6	0,2	0,7	0,7	0,8
XIV	1,2	0,6	0,5	0,5	1,2		
XV	0,7		0,9		2,1		2,8
XVI	0,5	0,5	0,4	0,0	0,6	0,5	1,0
XVII	0,8		0,7		0,8		2,8
XVIII	0,3	0,4	0,5	0,0	1,2	0,6	1,3
XIX	0,6	0,5	0,7	0,0	0,5	0,4	3,2
XX	0,4	0,5	0,7	0,0	0,3	0,4	1,1
XXI	1,8	1,8	2,4	1,6	2,9	2,0	2,6
XXII	0,4	0,5	0,8	0,3	0,2	0,8	0,0
XXIV	0,7		1,0		0,4	0,5	2,3
XXV	0,4		0,5		0,3	0,3	0,5
XXVI	0,5		0,5		0,2	0,9	1,0
XXVII	0,5		0,5		0,3	1,2	1,0
XXVIII	0,3		0,5		0,4	0,3	

IL 4 (in pg/ml) mit Phl p5 20 µg/ml

Phl p5	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,5	0,7	0,4	1,7	0,8	0,8	1,3
X	23,6	0,8	3,0	7,0	2,3	1,6	7,2
XII	2,0	1,1	0,6	1,7	1,1	1,0	1,8
XIII	2,1	2,1	2,4	2,4	2,2	1,2	3,7
XIV	2,1	2,1	1,9	3,0	2,5		
XV	0,8		1,1		0,8		3,5
XVI	0,5	0,7	0,7	1,4	0,7	0,7	1,2
XVII	2,0		1,7		1,2		4,2
XVIII	23,7	0,8	1,0	2,0	1,0	0,9	2,0
XIX	3,0	1,7	1,8	1,4	3,1	1,3	7,6
XX	1,3	1,2	1,0	0,5	1,1	0,5	1,3
XXI	3,9	3,3	5,6	4,0	2,7	2,4	17,8
XXII	1,5	1,2	1,9	0,9	0,5	1,4	3,1
XXIV	2,1		2,4		1,1	1,2	3,6
XXV	0,4		0,9		0,3	0,3	1,3
XXVI	0,6		0,7		0,3	1,1	3,5
XXVII	1,2		0,9		0,8	0,8	2,9
XXVIII	0,5		0,6		0,4	0,4	

IL 4 (in pg/ml) mit Gräser 5000 PNU/ml Lösung

G5000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,7	2,3	0,8	1,9	0,7	1,5	0,5
X	1,1	1,2	3,7	5,6	3,7	1,8	3,3
XII	2,8	1,8	1,4	2,3	1,4	1,1	1,8
XIII	2,7	2,5	3,0	3,0	3,0	2,2	4,6
XIV	4,7	3,4	3,3	4,8	2,9		
XV	1,3		0,8		1,8		1,4
XVI	0,7	2,3	1,1	1,0	1,4	0,8	1,0
XVII	2,5		1,9		1,8		3,1
XVIII	1,1	1,2	1,3	2,2	1,4	0,8	1,9
XIX	5,9	4,5	3,8	4,4	7,4	1,9	6,3
XX	1,9	2,3	2,2	1,6	1,2	0,8	0,6
XXI	9,4	5,9	4,0	4,0	3,7	3,2	2,3
XXII	2,8	2,6	2,1	2,2	0,2	1,4	3,5
XXIV	5,1		4,2		1,9	2,4	1,8
XXV	1,2		0,5		0,5	0,3	0,2
XXVI	0,8		0,7		0,2	0,4	0,1
XXVII	0,9		1,8		0,8	0,8	1,2
XXVIII	0,6		0,9		0,6	0,6	



IL 4 (in pg/ml) mit Gräser 1000 PNU/ml Lösung

G1000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,8	1,4	0,8	1,6	0,7	0,9	0,7
X	1,0	1,0	2,7	5,7	3,9	1,7	2,3
XI	2,8	1,4	1,2	2,5	1,3	1,1	1,4
XII	3,0	2,5	3,3	3,8	2,5	1,4	3,3
XIV	3,1	2,6	2,5	5,0	3,3		
XV	1,2		0,7		1,0		0,9
XVI	0,8	1,4	0,9	2,2	0,8	0,7	0,7
XVII	2,6		2,2		1,5		2,9
XVIII	1,0	1,0	1,3	2,9	1,3	1,2	1,7
XIX	4,3	2,2	2,4	5,2	4,2	2,3	5,8
XX	1,7	2,0	1,4	1,4	1,3	1,1	0,7
XXI	6,6	4,9	2,5	4,9	3,5	2,0	3,0
XXII	2,9	3,8	1,8	2,3	0,2	1,1	4,5
XXIV	5,5		2,9		1,8	1,9	1,6
XXV	0,9		0,5		0,5	0,3	0,0
XXVI	1,1		0,5		0,2	0,7	0,0
XXVII	1,0		1,2		1,1	0,9	1,1
XXVIII	1,0		0,8		0,5	0,5	

IL 4 (in pg/ml) mit Gräser 100 PNU/ml Lösung

G 100	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,4	0,9	1,0	1,0	0,8	0,8	0,7
X	0,7	0,9	3,3	5,1	2,2	2,0	2,1
XI	1,9	1,4	1,2	2,2	1,5	0,7	1,2
XIII	2,3	2,3	2,9	2,5	3,2	1,8	3,2
XIV	3,1	1,7	2,5	3,8	1,9		
XV	1,4		1,6		0,7		1,6
XVI	0,4	0,9	0,9	0,6	0,9	1,0	0,7
XVII	2,7		2,8		2,2		3,9
XVIII	0,7	0,9	1,3	1,8	0,9	0,7	1,4
XIX	3,3	2,0	2,3	2,7	4,9	1,2	4,9
XX	1,6	1,3	1,7	0,6	1,3	0,7	0,9
XXI	8,3	3,4	6,1	4,0	2,4	1,4	1,8
XXII	1,7	1,2	1,9	1,7	0,2	0,9	3,0
XXIV	3,4		3,5		1,2	1,4	2,5
XXV	0,7		0,6		0,4	0,3	0,0
XXVI	0,9		1,2		0,2	0,4	0,0
XXVII	0,8		1,2		0,8	0,6	1,5
XXVIII	0,5		1,0		0,3	0,3	

IL 4 (in pg/ml) mit Gräser 10 PNU/ml Lösung

G 10	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				0,0	0,8	1,0	1,2
X				3,1	2,4	1,1	2,7
XI				1,6	1,0	0,7	1,2
XIII				2,6	1,8	1,1	3,0
XIV				2,9	2,5		
XV					1,6		2,7
XVI				0,8	0,9	1,4	1,1
XVII					2,2		4,3
XVIII				0,4	1,1	1,0	1,4
XIX				1,8	2,6	0,9	2,8
XX				0,5	1,0	0,5	0,8
XXI				3,6	4,2	6,7	4,7
XXII				0,9	0,2	1,0	2,2
XXIV					1,0	1,0	2,0
XXV					0,4	0,5	0,9
XXVI					0,2	1,0	2,7
XXVII					0,4	1,2	2,3
XXVIII					0,6	0,7	

## IL 4 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 5000 PNU/ml Lösung

A 5000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,3	0,5	0,5	3,2	0,7	0,5	0,4
X	0,4	0,3	2,3	5,0	1,5	1,2	1,4
XI	0,5	0,5	0,9	2,6	0,9	0,7	1,4
XII	0,4	0,7	1,0	3,7	1,3	0,7	1,4
XIV	0,3	0,4	0,8	3,2	1,8		
XV	0,4		0,8		0,4		0,7
XVI	0,3	0,5	0,6	1,1	0,7	0,7	1,5
XVII	0,8		1,6		1,0		3,0
XVIII	0,4	0,3	0,8	1,8	1,0	0,7	0,9
XIX	0,5	0,4	1,2	3,3	3,8	1,1	3,0
XX	0,4	0,3	0,9	1,1	0,6	0,5	0,3
XXI	0,3	0,4	2,2	4,7	2,8	1,9	1,6
XXII	0,4	0,6	1,3	2,0	0,2	0,9	1,2
XXIV	0,6		1,3		1,6	1,1	1,2
XXV	0,4		0,6		0,3	0,3	0,1
XXVI	0,5		0,5		0,3	0,4	0,0
XXVII	0,4		0,8		0,3	0,6	0,3
XXVIII	0,4		0,6		0,4	0,5	

## IL 4 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 1000 PNU/ml Lösung

A 1000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,4	1,1	0,5	1,3	0,5	0,5	0,4
X	0,5	0,7	1,7	4,0	1,8	1,1	1,6
XI	1,8	1,4	1,0	1,7	1,3	0,9	1,1
XII	1,4	2,7	1,8	3,3	1,4	1,2	2,2
XIV	3,2	1,5	2,4	4,2	2,2		
XV	1,4		0,6		0,7		3,7
XVI	0,4	1,1	0,6	0,0	0,6	0,5	0,7
XVII	2,3		1,4		1,4		2,1
XVIII	0,5	0,7	0,7	8,5	0,8	0,6	1,2
XIX	2,8	1,3	1,4	0,0	2,6	1,6	3,3
XX	1,1	1,1	1,2	1,3	0,9	0,6	0,0
XXI	5,0	4,0	2,7	4,6	3,2	1,5	2,0
XXII	1,6	1,9	1,2	1,4	0,2	1,9	2,4
XXIV	3,1		2,2		1,1	0,8	0,9
XXV	0,6		0,5		0,3	0,2	0,3
XXVI	1,1		0,4		0,2	0,4	0,4
XXVII	0,8		0,7		0,8	0,8	1,4
XXVIII	0,7		0,5		0,4	0,4	

## IL 4 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 100 PNU/ml Lösung

A 100	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	0,6	0,8	0,7	0,0	0,6	0,5	1,0
X	0,6	1,0	2,4	3,5	1,4	1,2	1,9
XI	2,4	1,3	0,9	2,7	1,1	0,8	1,0
XII	1,8	1,6	2,4	2,7	1,7	0,8	2,4
XIV	3,0	1,6	2,5	3,1	2,3		
XV	1,0		1,4		1,6		1,1
XVI	0,6	0,8	0,5	1,0	0,8	1,2	0,6
XVII	2,1		1,6		0,9		2,9
XVIII	0,6	1,0	1,2	1,1	1,1	0,7	1,0
XIX	2,8	1,1	1,4	2,8	2,2	0,7	2,1
XX	1,2	1,5	1,5	0,8	1,2	0,5	2,2
XXI	2,2	3,0	2,6	3,8	3,1	2,4	2,0
XXII	1,3	1,4	1,5	1,1	0,2	1,1	2,1
XXIV	0,3		2,0		1,0	0,8	2,1
XXV	0,6		0,6		0,3	0,2	0,2
XXVI	0,7		0,9		0,2	0,4	0,4
XXVII	0,9		1,0		0,8	1,2	2,0
XXVIII	0,5		0,7		0,9	0,5	

## IL 4 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 10 PNU/ml Lösung

A 10	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				0,7	0,8	0,6	1,3
X				2,4	1,6	1,6	2,7
XI				0,0	0,7	0,6	1,2
XII				1,5	1,6	0,7	2,0
XIV				2,4	1,5		
XV					1,5		2,7
XVI				0,0	0,6	1,2	0,6
XVII					2,1		4,9
XVIII				1,4	0,8	0,6	2,0
XIX				1,7	1,2	0,5	2,3
XX				0,1	0,7	0,4	0,6
XXI				6,4	4,0	4,8	3,8
XXII				0,6	0,2	1,0	2,8
XXIV					0,5	1,0	2,2
XXV					0,3	0,3	0,1
XXVI					0,2	1,1	0,7
XXVII					0,4	0,9	1,9
XXVIII					0,4	0,4	

## 7.2.8.2. Interleukin 5

## IL 5 (in pg/ml) mit Ultraculture Nährlösung

UC	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	6,0	7,0	12,0	11,0	11,0	8,0	61,0
X	13,0	13,0	58,0	42,0	40,0	39,0	326,0
XI	9,0	14,0	6,0	12,0	24,0	18,0	333,0
XII	11,0	10,0	15,0	26,0	59,0	115,0	41,0
XIV	63,0	9,0	8,0	16,0	128,0		
XV	12,0		37,0		240,0		212,0
XVI	6,0	6,0	5,0	10,0	13,0	7,0	31,0
XVII	26,0		27,0		70,0		586,0
XVIII	4,0	6,0	27,0	12,0	20,0	13,0	152,0
XIX	12,0	7,0	23,0	11,0	29,0	12,0	322,0
XX	7,0	9,0	18,0	21,0	10,0	13,0	235,0
XXI	55,0	4,0	114,0	65,0	382,0	250,0	823,0
XXII	10,0	9,0	10,0	26,0	5,0	37,0	0,0
XXIV	21,0		59,0		28,0	32,0	402,0
XXV	1,0		10,0		12,0	11,0	13,0
XXVI	4,0		3,0		4,0	17,0	17,0
XXVII	6,0		6,0		5,0	15,0	5,0
XXVIII	6,0		4,0		12,0	6,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Phl p5 20 µg/ml

Phl p5	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	11,0	42,0	5,0	15,0	27,0	27,0	238,0
X	294,0	88,0	234,0	146,0	197,0	91,0	775,0
XI	71,0	39,0	11,0	29,0	36,0	25,0	398,0
XII	97,0	103,0	135,0	58,0	289,0	85,0	412,0
XIV	87,0	84,0	66,0	61,0	189,0		
XV	23,0		68,0		62,0		419,0
XVI	8,0	16,0	11,0	19,0	22,0	15,0	114,0
XVII	162,0		141,0		69,0		678,0
XVIII	25,0	16,0	50,0	21,0	45,0	28,0	171,0
XIX	96,0	57,0	56,0	18,0	169,0	47,0	451,0
XX	64,0	66,0	24,0	35,0	77,0	23,0	430,0
XXI	257,0	190,0	482,0	171,0	325,0	79,0	907,0
XXII	66,0	48,0	62,0	34,0	4,0	70,0	229,0
XXIV	127,0		127,0		77,0	69,0	814,0
XXV	10,0		25,0		15,0	8,0	118,0
XXVI	8,0		5,0		4,0	14,0	132,0
XXVII	20,0		30,0		10,0	20,0	113,0
XXVIII	18,0		12,0		13,0	9,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräser 5000 PNU/ml Lösung

G5000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	13,0	49,0	8,0	15,0	17,0	34,0	0,0
X	234,0	130,0	63,0	69,0	133,0	79,0	236,0
XI	33,0	27,0	9,0	19,0	36,0	12,0	27,0
XIII	32,0	47,0	30,0	51,0	178,0	43,0	242,0
XIV	115,0	75,0	37,0	60,0	176,0		
XV	22,0		8,0		22,0		0,0
XVI	14,0	20,0	7,0	14,0	20,0	9,0	0,0
XVII	103,0		18,0		44,0		127,0
XVIII	7,0	15,0	15,0	18,0	26,0	7,0	19,0
XIX	56,0	44,0	14,0	23,0	114,0	32,0	116,0
XX	57,0	60,0	22,0	28,0	51,0	19,0	33,0
XXI	99,0	84,0	45,0	87,0	161,0	87,0	156,0
XXII	26,0	70,0	15,0	31,0	5,0	46,0	219,0
XXIV	136,0		38,0		55,0	70,0	123,0
XXV	19,0		10,0		15,0	9,0	0,0
XXVI	8,0		3,0		5,0	5,0	0,0
XXVII	7,0		6,0		13,0	13,0	30,0
XXVIII	14,0		7,0		6,0	5,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräser 1000 PNU/ml Lösung

G1000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	13,0	55,0	7,0	14,0	19,0	20,0	0,0
X	304,0	113,0	63,0	53,0	127,0	27,0	153,0
XII	55,0	43,0	8,0	21,0	36,0	18,0	24,0
XIII	100,0	120,0	36,0	51,0	98,0	22,0	177,0
XIV	130,0	126,0	40,0	53,0	204,0		
XV	37,0		9,0		26,0		0,0
XVI	14,0	38,0	8,0	11,0	21,0	8,0	17,0
XVII	138,0		34,0		78,0		159,0
XVIII	8,0	43,0	18,0	10,0	20,0	15,0	0,0
XIX	108,0	58,0	14,0	21,0	97,0	38,0	121,0
XX	76,0	78,0	25,0	34,0	36,0	14,0	41,0
XXI	232,0	133,0	67,0	92,0	127,0	67,0	97,0
XXII	84,0	134,0	16,0	25,0	5,0	17,0	320,0
XXIV	184,0		43,0		61,0	67,0	75,0
XXV	25,0		13,0		10,0	16,0	0,0
XXVI	15,0		1,0		3,0	5,0	0,0
XXVII	22,0		8,0		14,0	9,0	29,0
XXVIII	21,0		4,0		6,0	5,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräser 100 PNU/ml Lösung

G 100	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	16,0	36,0	15,0	11,0	33,0	13,0	80,0
X	470,0	128,0	299,0	47,0	178,0	117,0	316,0
XII	45,0	50,0	22,0	16,0	60,0	25,0	82,0
XIII	185,0	128,0	109,0	48,0	340,0	165,0	305,0
XIV	197,0	167,0	63,0	57,0	226,0		
XV	60,0		82,0		51,0		48,0
XVI	10,0	31,0	13,0	14,0	32,0	39,0	32,0
XVII	293,0		185,0		105,0		327,0
XVIII	9,0	12,0	79,0	15,0	48,0	24,0	60,0
XIX	128,0	99,0	65,0	24,0	162,0	52,0	140,0
XX	86,0	110,0	199,0	34,0	98,0	36,0	157,0
XXI	90,0	178,0	374,0	105,0	182,0	114,0	188,0
XXII	72,0	58,0	56,0	44,0	4,0	84,0	225,0
XXIV	154,0		238,0		145,0	68,0	525,0
XXV	4,0		32,0		18,0	20,0	54,0
XXVI	17,0		15,0		4,0	13,0	0,0
XXVII	17,0		34,0		6,0	18,0	12,0
XXVIII	12,0		33,0		10,0	5,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräser 10 PNU/ml Lösung

G 10	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				11,0	31,0	25,0	203,0
X				44,0	688,0	474,0	965,0
XII				15,0	79,0	36,0	315,0
XIII				38,0	418,0	270,0	516,0
XIV				42,0	789,0		
XV					440,0		356,0
XVI				11,0	58,0	64,0	112,0
XVII					491,0		658,0
XVIII				13,0	153,0	62,0	182,0
XIX				12,0	412,0	28,0	275,0
XX				32,0	69,0	110,0	336,0
XXI				109,0	1162,0	995,0	950,0
XXII				39,0	5,0	104,0	161,0
XXIV					148,0	116,0	776,0
XXV					23,0	15,0	102,0
XXVI					4,0	36,0	81,0
XXVII					6,0	33,0	105,0
XXVIII					18,0	13,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 5000 PNU/ml Lösung

A 5000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	7,0	5,0	10,0	41,0	15,0	7,0	0,0
X	4,0	8,0	59,0	50,0	102,0	65,0	176,0
XII	7,0	7,0	10,0	16,0	43,0	38,0	20,0
XIII	6,0	12,0	20,0	46,0	101,0	32,0	149,0
XIV	5,0	4,0	17,0	50,0	177,0		
XV	6,0		6,0		23,0		0,0
XVI	5,0	7,0	6,0	10,0	13,0	13,0	0,0
XVII	81,0		33,0		88,0		127,0
XVIII	6,0	5,0	20,0	16,0	28,0	45,0	0,0
XIX	5,0	4,0	19,0	20,0	287,0	33,0	122,0
XX	5,0	4,0	21,0	47,0	27,0	19,0	75,0
XXI	4,0	4,0	51,0	145,0	171,0	77,0	73,0
XXII	7,0	8,0	17,0	66,0	5,0	28,0	120,0
XXIV	14,0		27,0		87,0	54,0	141,0
XXV	3,0		12,0		10,0	5,0	0,0
XXVI	3,0		1,0		4,0	9,0	0,0
XXVII	3,0		8,0		5,0	12,0	5,0
XXVIII	3,0		3,0		8,0	6,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 1000 PNU/ml Lösung

A 1000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	12,0	15,0	6,0	10,0	15,0	10,0	0,0
X	263,0	72,0	34,0	42,0	75,0	20,0	177,0
XII	84,0	49,0	9,0	19,0	31,0	27,0	26,0
XIII	58,0	147,0	30,0	59,0	209,0	69,0	202,0
XIV	269,0	68,0	48,0	69,0	173,0		
XV	61,0		6,0		11,0		0,0
XVI	5,0	22,0	6,0	10,0	14,0	6,0	0,0
XVII	307,0		25,0		195,0		128,0
XVIII	9,0	29,0	14,0	14,0	29,0	15,0	0,0
XIX	114,0	42,0	16,0	19,0	114,0	39,0	117,0
XX	52,0	72,0	25,0	34,0	45,0	15,0	0,0
XXI	65,0	184,0	82,0	130,0	209,0	55,0	66,0
XXII	65,0	74,0	11,0	52,0	5,0	26,0	213,0
XXIV	170,0		40,0		38,0	52,0	111,0
XXV	15,0		15,0		10,0	8,0	0,0
XXVI	21,0		0,0		4,0	5,0	0,0
XXVII	16,0		9,0		9,0	13,0	11,0
XXVIII	14,0		2,0		5,0	7,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 100 PNU/ml Lösung

A 100	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	9,0	11,0	12,0	8,0	18,0	8,0	111,0
X	157,0	75,0	213,0	47,0	184,0	236,0	430,0
XI	46,0	49,0	20,0	14,0	61,0	104,0	142,0
XII	81,0	69,0	68,0	48,0	250,0	51,0	193,0
XIV	162,0	57,0	51,0	49,0	225,0		
XV	37,0		58,0		248,0		121,0
XVI	8,0	18,0	6,0	18,0	27,0	60,0	0,0
XVII	293,0		132,0		42,0		281,0
XVIII	4,0	22,0	69,0	13,0	80,0	48,0	54,0
XIX	160,0	34,0	51,0	19,0	191,0	24,0	253,0
XX	29,0	54,0	145,0	24,0	180,0	34,0	148,0
XXI	32,0	129,0	196,0	95,0	495,0	243,0	315,0
XXII	48,0	48,0	35,0	44,0	5,0	55,0	187,0
XXIV	1,0		125,0		226,0	90,0	682,0
XXV	9,0		24,0		16,0	12,0	57,0
XXVI	11,0		13,0		4,0	8,0	0,0
XXVII	6,0		35,0		9,0	33,0	71,0
XXVIII	2,0		30,0		29,0	5,0	

## IL 5 (in pg/ml) mit Gräserallergoid 10 PNU/ml Lösung

A 10	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				10,0	16,0	14,0	126,0
X				48,0	189,0	96,0	841,0
XI				16,0	23,0	66,0	366,0
XIII				42,0	235,0	52,0	293,0
XIV				42,0	239,0		
XV					275,0		211,0
XVI				18,0	19,0	46,0	108,0
XVII					422,0		600,0
XVIII				18,0	143,0	29,0	143,0
XIX				18,0	230,0	10,0	337,0
XX				20,0	45,0	24,0	260,0
XXI				107,0	974,0	607,0	767,0
XXII				34,0	4,0	45,0	245,0
XXIV					38,0	46,0	591,0
XXV					14,0	11,0	6,0
XXVI					4,0	43,0	36,0
XXVII					4,0	21,0	67,0
XXVIII					14,0	9,0	

7.2.8.3. Interferon  $\gamma$ IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Ultraculture Nährlösung

UC	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	21,0	13,0	5,0	306,0	11,0	5,0	45,0
X	98,0	19,0	7,0	688,0	10,0	20,0	45,0
XI	264,0	12,0	3,0	258,0	12,0	22,0	17,0
XIII	49,0	11,0	6,0	234,0	56,0	22,0	10,0
XIV	20,0	8,0	6,0	224,0	8,0		
XV	26,0		13,0		25,0		21,0
XVI	34,0	9,0	7,0	356,0	13,0	12,0	17,0
XVII	35,0		6,0		12,0		22,0
XVIII	34,0	11,0	22,0	305,0	27,0	11,0	23,0
XIX	19,0	5,0	6,0	161,0	8,0	7,0	4,0
XX	11,0	7,0	7,0	273,0	7,0	8,0	84,0
XXI	77,0	65,0	78,0	738,0	63,0	130,0	104,0
XXII	14,0	6,0	6,0	78,0	6,0	7,0	0,0
XXIV	69,0		10,0		8,0	7,0	55,0
XXV	7,0		12,0		15,0	19,0	19,0
XXVI	25,0		8,0		9,0	21,0	166,0
XXVII	20,0		6,0		10,0	19,0	18,0
XXVIII	22,0		8,0		9,0	6,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Phl p5 20  $\mu$ g/ml

Phl p5	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	36,0	13,0	5,0	157,0	297,0	314,0	14,0
X	342,0	36,0	6,0	494,0	542,0	868,0	145,0
XII	241,0	39,0	3,0	261,0	168,0	370,0	57,0
XIII	99,0	21,0	4,0	238,0	104,0	374,0	47,0
XIV	200,0	9,0	4,0	197,0	215,0		
XV	32,0		10,0		330,0		22,0
XVI	32,0	16,0	4,0	312,0	436,0	575,0	32,0
XVII	89,0		7,0		181,0		32,0
XVIII	215,0	9,0	13,0	180,0	373,0	108,0	0,0
XIX	27,0	10,0	5,0	58,0	170,0	125,0	1,0
XX	43,0	19,0	5,0	146,0	140,0	279,0	97,0
XXI	52,0	97,0	71,0	467,0	235,0	370,0	69,0
XXII	40,0	13,0	13,0	54,0	7,0	147,0	11,0
XXIV	69,0		8,0		206,0	358,0	97,0
XXV	14,0		15,0		267,0	234,0	47,0
XXVI	31,0		24,0		7,0	475,0	92,0
XXVII	21,0		6,0		14,0	202,0	31,0
XXVIII	25,0		6,0		239,0	381,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräser 5000 PNU/ml Lösung

G5000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	352,0	156,0	145,0	162,0	146,0	117,0	49,0
X	668,0	340,0	663,0	386,0	324,0	531,0	165,0
XII	577,0	221,0	211,0	440,0	136,0	149,0	58,0
XIII	158,0	271,0	81,0	296,0	15,0	166,0	83,0
XIV	77,0	123,0	10,0	217,0	75,0		
XV	562,0		267,0		152,0		29,0
XVI	135,0	153,0	196,0	233,0	165,0	299,0	41,0
XVII	245,0		230,0		359,0		25,0
XVIII	22,0	483,0	144,0	225,0	261,0	86,0	31,0
XIX	101,0	88,0	293,0	148,0	184,0	48,0	40,0
XX	64,0	179,0	310,0	214,0	57,0	49,0	35,0
XXI	277,0	154,0	252,0	361,0	180,0	286,0	30,0
XXII	114,0	110,0	90,0	78,0	7,0	91,0	29,0
XXIV	325,0		117,0		83,0	381,0	81,0
XXV	101,0		205,0		153,0	170,0	31,0
XXVI	705,0		192,0		11,0	183,0	32,0
XXVII	121,0		79,0		13,0	189,0	11,0
XXVIII	562,0		221,0		219,0	344,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräser 1000 PNU/ml Lösung

G1000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	317,0	26,0	184,0	435,0	283,0	622,0	140,0
X	417,0	193,0	580,0	597,0	567,0	803,0	550,0
XII	734,0	107,0	253,0	320,0	99,0	194,0	182,0
XIII	153,0	149,0	260,0	320,0	149,0	183,0	177,0
XIV	75,0	25,0	20,0	203,0	156,0		
XV	421,0		253,0		318,0		51,0
XVI	45,0	26,0	197,0	433,0	123,0	351,0	69,0
XVII	202,0		282,0		604,0		81,0
XVIII	9,0	16,0	165,0	423,0	368,0	194,0	91,0
XIX	19,0	14,0	361,0	268,0	262,0	68,0	71,0
XX	104,0	49,0	240,0	298,0	55,0	228,0	78,0
XXI	235,0	181,0	543,0	577,0	402,0	745,0	102,0
XXII	72,0	17,0	144,0	242,0	9,0	80,0	76,0
XXIV	200,0		187,0		188,0	585,0	63,0
XXV	23,0		153,0		139,0	230,0	79,0
XXVI	185,0		193,0		8,0	529,0	67,0
XXVII	60,0		121,0		14,0	429,0	67,0
XXVIII	127,0		157,0		443,0	590,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräser 100 PNU/ml Lösung

G 100	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	95,0	17,0	12,0	399,0	223,0	194,0	253,0
X	357,0	26,0	9,0	703,0	520,0	854,0	707,0
XII	532,0	32,0	21,0	328,0	282,0	271,0	209,0
XIII	106,0	21,0	10,0	328,0	116,0	472,0	232,0
XIV	77,0	9,0	4,0	303,0	171,0		
XV	65,0		6,0		145,0		70,0
XVI	34,0	19,0	4,0	433,0	527,0	478,0	227,0
XVII	101,0		6,0		404,0		79,0
XVIII	14,0	14,0	6,0	338,0	407,0	196,0	106,0
XIX	15,0	8,0	4,0	207,0	136,0	45,0	67,0
XX	27,0	16,0	14,0	248,0	114,0	357,0	154,0
XXI	5,0	78,0	84,0	532,0	418,0	857,0	216,0
XXII	17,0	12,0	12,0	124,0	7,0	178,0	100,0
XXIV	87,0		24,0		80,0	420,0	73,0
XXV	5,0		9,0		271,0	268,0	110,0
XXVI	61,0		10,0		8,0	701,0	275,0
XXVII	18,0		12,0		17,0	485,0	115,0
XXVIII	19,0		6,0		162,0	327,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräser 10 PNU/ml Lösung

G 10	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				241,0	10,0	13,0	21,0
X				604,0	21,0	37,0	198,0
XII				210,0	10,0	72,0	19,0
XIII				210,0	28,0	39,0	133,0
XIV				193,0	12,0		
XV					12,0		14,0
XVI				333,0	17,0	33,0	19,0
XVII					29,0		12,0
XVIII				264,0	85,0	13,0	17,0
XIX				137,0	8,0	10,0	0,0
XX				184,0	15,0	11,0	89,0
XXI				662,0	91,0	244,0	41,0
XXII				134,0	7,0	12,0	11,0
XXIV					7,0	16,0	19,0
XXV					31,0	17,0	20,0
XXVI					7,0	96,0	68,0
XXVII					8,0	100,0	24,0
XXVIII					9,0	18,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräserallergoid 5000 PNU/ml Lösung

A 5000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	7,0	10,0	54,0	179,0	42,0	37,0	59,0
X	8,0	9,0	208,0	485,0	271,0	351,0	230,0
XII	6,0	7,0	16,0	229,0	37,0	80,0	75,0
XIII	6,0	4,0	7,0	229,0	47,0	34,0	40,0
XIV	7,0	6,0	3,0	70,0	19,0		
XV	9,0		192,0		146,0		39,0
XVI	7,0	9,0	29,0	255,0	105,0	344,0	118,0
XVII	9,0		125,0		178,0		23,0
XVIII	10,0	8,0	34,0	119,0	84,0	125,0	5,0
XIX	8,0	6,0	17,0	62,0	141,0	10,0	17,0
XX	6,0	5,0	18,0	157,0	9,0	14,0	26,0
XXI	6,0	5,0	87,0	461,0	114,0	192,0	28,0
XXII	11,0	5,0	19,0	122,0	8,0	42,0	10,0
XXIV	12,0		6,0		21,0	24,0	27,0
XXV	4,0		54,0		134,0	49,0	26,0
XXVI	6,0		57,0		10,0	133,0	43,0
XXVII	7,0		16,0		7,0	78,0	8,0
XXVIII	10,0		67,0		175,0	121,0	



IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräserallergoid 1000 PNU/ml Lösung

A 1000	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	16,0	16,0	142,0	350,0	199,0	324,0	105,0
X	28,0	12,0	675,0	656,0	751,0	857,0	532,0
XII	78,0	13,0	247,0	253,0	213,0	297,0	170,0
XIII	13,0	13,0	151,0	253,0	164,0	292,0	220,0
XIV	16,0	6,0	14,0	271,0	66,0		
XV	27,0		169,0		221,0		135,0
XVI	7,0	17,0	234,0	417,0	305,0	366,0	326,0
XVII	41,0		215,0		229,0		47,0
XVIII	6,0	11,0	158,0	336,0	126,0	190,0	73,0
XIX	17,0	8,0	287,0	179,0	234,0	76,0	53,0
XX	8,0	10,0	204,0	232,0	99,0	158,0	69,0
XXI	6,0	63,0	688,0	680,0	364,0	730,0	91,0
XXII	17,0	12,0	106,0	221,0	5,0	157,0	84,0
XXIV	52,0		51,0		125,0	222,0	36,0
XXV	13,0		128,0		208,0	276,0	87,0
XXVI	27,0		174,0		8,0	548,0	155,0
XXVII	16,0		166,0		8,0	321,0	99,0
XXVIII	14,0		199,0		629,0	492,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräserallergoid 100 PNU/ml Lösung

A 100	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX	31,0	13,0	51,0	419,0	243,0	353,0	192,0
X	94,0	13,0	7,0	617,0	476,0	443,0	517,0
XII	284,0	21,0	7,0	227,0	70,0	177,0	138,0
XIII	62,0	12,0	10,0	227,0	78,0	324,0	256,0
XIV	32,0	7,0	5,0	243,0	75,0		
XV	23,0		6,0		109,0		64,0
XVI	22,0	12,0	5,0	428,0	109,0	139,0	209,0
XVII	54,0		21,0		274,0		31,0
XVIII	11,0	9,0	11,0	272,0	192,0	111,0	112,0
XIX	8,0	7,0	6,0	146,0	138,0	50,0	105,0
XX	17,0	7,0	9,0	214,0	17,0	175,0	88,0
XXI	7,0	66,0	152,0	727,0	360,0	686,0	221,0
XXII	12,0	9,0	11,0	111,0	8,0	48,0	61,0
XXIV	8,0		10,0		22,0	123,0	69,0
XXV	7,0		6,0		86,0	108,0	88,0
XXVI	29,0		8,0		8,0	761,0	430,0
XXVII	12,0		10,0		14,0	213,0	109,0
XXVIII	7,0		7,0		68,0	284,0	

IFN  $\gamma$  (in pg/ml) mit Gräserallergoid 10 PNU/ml Lösung

A 10	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
IX				386,0	12,0	9,0	0,0
X				645,0	12,0	10,0	17,0
XII				298,0	12,0	12,0	10,0
XIII				298,0	7,0	13,0	24,0
XIV				265,0	10,0		
XV					30,0		0,0
XVI				472,0	21,0	38,0	14,0
XVII					17,0		0,0
XVIII				304,0	20,0	5,0	0,0
XIX				193,0	8,0	6,0	4,0
XX				157,0	10,0	11,0	40,0
XXI				778,0	81,0	229,0	13,0
XXII				146,0	8,0	5,0	89,0
XXIV					7,0	12,0	15,0
XXV					29,0	20,0	0,0
XXVI					4,0	44,0	18,0
XXVII					9,0	19,0	38,0
XXVIII					28,0	7,0	

## 7.3. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. C.-P. Bauer bedanke ich mich vielmals für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung während der Bearbeitung und Auswertung der Daten. Die Diskussionen der Ergebnisse und die Gespräche haben mir sehr geholfen. Vielen herzlichen Dank!

Herrn Dr. A. Grübl und Herrn Dr. R. Franz danke ich ganz herzlich für die Betreuung während der Durchführung der Arbeit. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Außerdem führten sie die SIT durch und leisteten so einen wesentlichen Beitrag zum Erfolg dieses Projektes. Die Diskussionen und Korrekturen waren ebenfalls sehr förderlich bei der Entstehung der Arbeit.

Bei meinen „Vorgängerinnen“ Dr. S. Kapfer und Dr. C. Frenzel bedanke ich mich vielmals für ihre Einführung in die Thematik und die Methodik dieser Studie. Sie überließen mir ihre Daten als Vorwerte zum Vergleich. Bei Fragen standen sie mir stets zur Seite.

Den Mitarbeiterinnen des Stoffwechsel- und Hämato-Onkologischen Labors und insbesondere Frau Wolf danke ich ganz herzlich! Sie halfen mir auch außerhalb der üblichen Arbeitszeiten stets bei Fragen bezüglich der Methodik im Laborteil und bei praktischen Problemen bei der Durchführung. Ihre aufbauenden Worte halfen über manch schwierigen Ansatz hinweg.

Auch den Schwestern der Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München und insbesondere Frau Ströbele und Frau Paschke danke ich für die Unterstützung bei der Aktensuche und logistischen Problemen mit der Einbestellung der Kinder. Frau Paschke verdanke ich die Durchführung der Rhinomanometrie.

Den Mitarbeitern von Allergopharma, vor allem Frau Dr. Kahlert und Herrn Prof. Fiebig gilt mein Dank für viele Diskussionen über die Interpretation der Ergebnisse. Den Mitarbeiterinnen des dortigen Labors danke ich herzlich für die zuverlässige Durchführung der Interleukinbestimmungen und der Messungen der spezifischen Immunglobuline. Während einer Woche im dortigen Labor konnte ich sehr viele Tipps und Anregungen mitnehmen.

Der dermatologischen Abteilung des Klinikums Innenstadt und insbesondere Frau Dr. Rueff danke ich für die freundliche Überlassung der Pollenflugdaten.

Vielen Dank bei Frau Dr. Busch aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, die mir bei statistischen Fragen zur Seite stand.

Herzlichen Dank an alle Kinder und deren Eltern, die durch ihre freiwillige Teilnahme diese Studie überhaupt erst möglich machten und die alle schmerzhaften Injektionen und Blutentnahmen und die unbeliebten Prick-Testungen über sich ergehen ließen; dabei mussten sie auch noch die vielen Fragen über ihre Beschwerden beantworten. Vielen Dank für die Unterstützung an diesem Projekt!

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir nicht nur das Medizinstudium ermöglicht haben, sondern mir auch moralische Unterstützung gegeben haben. Sie standen mir bei der Abfassung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite.

Auch mein Freund Martin Breuer hat einen wesentlichen Beitrag geleistet. Ihm danke ich für seine liebevolle Geduld und die Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.