

Aus der Klinik für Infektiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Sensibilisierung auf Aeroallergene in Berlin, eine Populationsstudie von 1998 bis 2008

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jakob Schlegel
aus Berlin

Datum der Promotion:
26.02.2016

Für Verena, Eddi und Ilsa

Die Sensibilisierung auf Aeroallergene in Berlin, eine Populationsstudie von 1998 bis 2008

von Jakob Schlegel - Klinik für Infektiologie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

Juni 2015

Einführung

Allergische Erkrankungen stellen im Hinblick auf ihre weltweit zunehmende Verbreitung und den damit verbundenen Behandlungskosten ein zunehmendes globales Problem der heutigen Zeit dar. Etwa ein Viertel der Weltbevölkerung leidet derzeit an einer IgE-vermittelten Hypersensitivität [1]. Aufgrund einer hohen Chronifizierungsrate der Erkrankungen des allergischen Formenkreises besteht im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen eine lebenslange Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit dementsprechend häufigen Ausfallzeiten auf dem Arbeitsmarkt und erhöhten Behandlungskosten.

Insbesondere der körperliche Sensibilisierungsstatus gegenüber verschiedensten Allergenen steht im engen Zusammenhang mit den Symptomen oder dem Ausbruch einer allergischen Erkrankung.

Im Hinblick darauf stand im Vordergrund dieser Arbeit den Sensibilisierungsstatus von verschiedenen inhalativen Aeroallergenen einer großen innerstädtischen Population aus dem deutschsprachigen Raum zu bestimmen und ihn mit internationalen Studien zu vergleichen.

Material und Methoden

Dabei wurden die Daten einer Population von 6999 Patienten aus Berlin retrospektiv ausgewertet. Diese hatten im Zeitraum von 1998 bis 2008 einmalig die Asthma-Poliklinik der Charité besucht und sich einem einheitlichen SPT unterzogen. Hierbei erfolgte die Pricktestung mit verbreiteten Aeroallergenen.

Ergebnisse

Insgesamt bestand bei 70 % der Patienten eine positive Hautreaktion auf mindestens ein inhalatives Aeroallergen. Männer sind häufiger positiv sensibilisiert als Frauen, aber

über den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2008 gesehen, glichen sich die Geschlechter bezüglich ihres positiven Sensibilisierungsstatus an.

Mit 82,5 % sind jüngere Patienten (max. 17 Jahre) signifikant häufiger positiv sensibilisiert als ältere Patienten (über 65 Jahre). Von allen positiv Sensibilisierten konnte bei 62,9 % eine Polysensibilisierung nachgewiesen werden.

Ebenso zeigte sich, dass jüngere Patienten signifikant häufiger polysensibilisiert sind als Ältere!

Als vorherrschende Aeroallergengruppe konnten die Pollenallergene identifiziert werden. Auf sie reagierten 60,2 % aller positiv Sensibilisierten mit einer positiven Hautreaktion. Bei 9,7 % von 2440 Studienteilnehmern lag eine positive Ragweedsensibilisierung vor, welche sich in den letzten Erhebungsjahren deutlich erhöht hat.

Zusammenfassung

Die Studie zeigt die Häufigkeit einer positiven Sensibilisierung und Polysensibilisierung gegenüber Aeroallergen in Deutschland. Es ist bekannt, dass die Symptome und das Auftreten allergischer Erkrankungen wie AR, Asthma und Atopie in einem engen Zusammenhang mit einem positiven Sensibilisierungsstatus stehen. Eine einfache, weltweit einsetzbare, kostengünstige und gut vergleichbare Variante, den Sensibilisierungsstatus eines Patienten zu bestimmen, stellt der SPT dar.

Es ist festzustellen, dass eine vorliegende positive Sensibilisierung allein per se noch keine Allergie entstehen lässt, aber den Anfang einer schweren chronischen Erkrankung darstellen kann. Weitere Studien zu diesem Thema sind medizinisch und weltwirtschaftlich von höchstem Interesse und werden in den nächsten Jahrzehnten noch mehr in den Fokus der Forschung geraten.

The sensitization of aeroallergens in Berlin, a population study from 1998-2008

Jakob Schlegel

Introduction

Allergic diseases are with regard to its spread all over the world and associated costs an increasing global problem. Even today, one third of the world population suffers from an IgE-imparted Hypersensitivity [1].

Due to a very high chronicity rate of allergic affections, exist in contrast to many other diseases a longterm limitation of physical abilities with corresponding commonly labour market downtimes and medical treatment expenses. Particularly the physical status of allergisation is related to the symptoms or the outbreak of an allergic disorder.

The focus of this work was to identify the status of allergisation of various aeroallergens, especially the population in big cities of Germany and to compare with other international studies.

Material and methods

In this process specifications of 6999 patients from Berlin were retrospective evaluated. These patients have visited only once the asthma policlinic Charité in the period of 1998 to 2008 for the standardised SPT. The prick test was made with widespread aeroallergenes.

Results:

70% of patients had a positive skin response to at least one inhaled aeroallergen. Men are more positive sensitized than women. But considering the entire period from 1998 to 2008, the gender could adapt to their positive sensitization status. 82.5% of younger patients (17 years max.) are significantly more positive sensitized than older patients (over 65 years). It could be proved a polysensitization of 62.9% of all positive sensitized. Equally it was shown that younger patients are significantly more polysensitized than older patients!

The pollen allergens have been identified as the predominate aeroallergen group. 60.2% of positive sensitized patients had a positive skin reaction on pollen allergens. At 9.7% of 2440 participants was shown a positive ragweed sensitization, which has increased significantly in the last years.

Summary

The study shows the frequency of positive allergisation and polysensitization to Aeroallergen in Germany. It has been realised that the symptoms and the incidence of allergic diseases such as AR, asthma and atopy are closely associated with a positive sensitization status. The SPT represents a simple, internationally deployable, cost-effective and well comparable version to determine the sensitization status of a patient. It is noted that an existing positive sensitization alone does not generate an allergy, but may represent the beginning of a serious chronic disease.

Further studies on this issue are medically and economically very interesting and will be taken even more in the focus of research in upcoming decades.

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1 Einleitung	12
1.1 Allergien	12
1.1.1 Einleitung	12-13
1.1.2 Allergie und Atopie	13-14
1.1.3 Immunologische Grundlagen	14-16
1.1.4 Sozioökonomische Bedeutung	16-17
1.1.5 Mögliche Risikofaktoren und Entstehungstheorien der Allergien	17-19
1.1.6 Symptome der Typ-I-Allergie	19-21
1.1.7 Diagnostik der Typ-I-Allergie	21-23
1.1.8 Ambrosia	23
1.1.9 Überblick über den aktuellen Forschungsstand	24-28
1.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	29
2 Material und Methoden	30
2.1 Patientenkollektiv	30
2.1.1 Ein- und Auschlusskriterien der Studie	30-31
2.2 Methodik	31
2.2.1 Die Allergenextrakte	31-32
2.2.2 Der Hautpricktest	32-34
2.3 Statistische Methoden	34-35
2.3.1 Explorative Datenanalyse	35
2.3.2 Univariate Verfahren	35
2.3.3 Bivariate Verfahren	35-36
2.3.4 Mann Whitney-U-Test	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Deskriptive Statistik	37-38
3.1.1 Sensibilisierungsstatus allgemein	38
3.1.2 Verteilung über die Erhebungsjahre	39

3.1.3	Geschlechtsverteilung der positiv Sensibilisierten	39-40
3.1.4	Geschlechtsverteilung von 1998-2008.....	40-41
3.1.5	Mittlere Allergensensibilisierung.....	41
3.1.6	Sensibilisierungsstatus in drei Altersgruppen	41-42
3.1.7	Anzahl positiver Sensibilisierungen.....	43-44
3.1.8	Altersgruppenverteilung 1998-2008.....	44-45
3.1.9	Sensibilisierungsspektrum inhalativer Allergene	45-46
3.1.10	Sensibilisierungsstatus nach Altersgruppen und Geschlecht.....	46-47
3.1.11	Ambrosiasensibilisierung	47-48
3.1.12	Sensibilisierungsunterschiede zwischen den Geschlechtern.....	48-49
4	Diskussion	50
4.1	Vergleich mit anderen Studien	50-62
4.1.1	Allgemeiner Sensibilisierungsstatus.....	50-52
4.1.2	Erhebungsjahre.....	52-53
4.1.3	Geschlechtsverteilung.....	53-55
4.1.4	Altersgruppen.....	55-57
4.1.5	Anzahl positiver Sensibilisierungen.....	57-59
4.1.6	Aeroallergengruppen	59-61
4.1.7	Ambrosia.....	61-62
4.2	Stärken und Schwächen der eigenen Arbeit	62-63
5	Zusammenfassung	64-65
6	Literaturverzeichnis	66-72
7	Eidesstattliche Erklärung	73
8	Lebenslauf	74
9	Danksagung	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ambrosia artemisiifolia L.....	23
Abbildung 2: Beispiel Hautpricktest volarseitig	33
Abbildung 3: Pricktest Lanzette	33
Abbildung 4: Kreisdiagramm Sensibilisierungsstatus bei n = 6999	38
Abbildung 5: Anzahl der positiv Sensibilisierten pro Erhebungsjahr	39
Abbildung 6: Kreisdiagramm Geschlechtsverteilung der 4896 positiv Sensibilisierten	39
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der positiv Sensibilisierten von 1998 bis 2008	40
Abbildung 8: Mittelwerte der Allergensensibilisierung von 1998 bis 2008	41
Abbildung 9: Sensibilisierungsstatus der drei Altersgruppen.....	42
Abbildung 10: Anzahl der positiven Sensibilisierungen nach Altersgruppen	43
Abbildung 11: positiv Sensibilisierte der drei Altersgruppen von 1998 bis 2008	44
Abbildung 12: Sensibilisierungsspektrum der 6999 Patienten.....	46
Abbildung 13: Ambrosiasensibilisierung bei 2440 Patienten von 1998 bis 2008	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation allergischer Erkrankungen nach Immunmechanismus.....	13
Tabelle 2: Semiquantitatives Bewertungsschema des Pricktests.....	34
Tabelle 3: Charakteristik der 6999 Patienten	37
Tabelle 4: Patientenverteilung in den Jahren 1998 bis 2008	38
Tabelle 5: Sensibilisierungsstatus der Altersgruppen	42
Tabelle 6: Anzahl positiv Sensibilisierter der drei Altersgruppen von 1998 bis 2008...	45
Tabelle 7: Sensibilisierungsstatus nach Allergengruppen und Geschlecht	47
Tabelle 8: Sensibilisierungsraten der Allergene nach Geschlecht.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AR (Allergische Rhinitis)

BGS98 (Bundes-Gesundheitssurvey 1998)

BMI (Body-Mass-Index)

DALYs (Disability Adjusted Life Years)

DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland)

Der. f. (Dermatophagoides farinae)

Der. pt. (Dermatophagoides pteronyssinus)

DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie)

EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

ECP (Eosinophiles kationisches Protein)

ECRHS (European Community Respiratory Health Survey in Adults)

FORSA (Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH)

GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network)

HDL (high density lipoproteins)

HDM (house dust mite)

IgE (Immunglobulin E)

ISSAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood)

KiGGS (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey)

LDL (low density lipoproteins)

NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey)

SPT (Skin prick test, Pricktest)

USA (United States of America)

WHO (World Health Organisation)

1 Einleitung

1.1 Allergien

1.1.1 Einleitung

Allergien sind in der heutigen Zeit Bestandteil unseres täglichen Lebens geworden und stellen die Medizin im 21. Jahrhundert im Hinblick auf Ihre Diagnostik, Prävention und Therapie weiterhin vor große Aufgaben. Dies gilt nicht nur für Deutschland und Europa, sondern auch für den Rest der Welt. Insbesondere in den stark industrialisierten Ländern kam es in den letzten fünfzig Jahren zu einem dramatischen Anstieg allergischer Erkrankungen [1-3].

Dabei sind Allergien vom Typ-I, IgE-vermittelte Hypersensitivität, mit Abstand am Häufigsten anzutreffen. An ihnen leidet etwa ein Viertel der Weltbevölkerung [1]. In Deutschland hatten fast 13,5 Millionen Menschen schon einmal einen allergischen Schnupfen oder ein Asthma bronchiale [4]. Die weltweit durchgeführte Querschnittsuntersuchung der ISSAC-Studie zeigte, dass die Zahl der an Asthma bronchiale erkrankten Menschen kontinuierlich bis auf 300 Millionen Erkrankte weltweit angestiegen ist [5]. Die zahlenmäßige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz von allergischen Krankheiten ist nicht durch eine erhöhte Aufmerksamkeit oder verbesserte Diagnostik zu erklären, vielmehr handelt es sich dabei um eine wahre Zunahme der Allergiehäufigkeit [6, 7]. Die meisten Daten der Prävalenz von Krankheiten des allergischen Formenkreises in Deutschland beruhen auf den Grundlagen des Bundes-Gesundheitssurvey von 1998, zusammengefasst ergibt sich für diese eine Lebenszeitprävalenz von 40 % [8].

In nur wenigen Jahrzehnten kam es zu einer prozentualen Steigerung von allergischen Krankheiten von 100 bis 500 % [9]. Prognosen der WHO besagen, dass bis ins Jahr 2025 weitere 100 Millionen Erkrankte weltweit hinzukommen werden [10]. Für die letzten Jahre liegen keine aktuellen Daten vor, immer wieder werden für Erwachsene die Daten von den Internationalen Surveys ISSAC [11] und ECRHS [12] aus den 1990er-Jahren genutzt. Neuere Daten liegen für Kinder vor und stammen aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey von 2006 (KIGGS) [1].

Deutlich wird hierbei, dass viele junge Menschen von Allergien betroffen sind.

Männliche Jugendliche sind zu über 50 % allergisch sensibilisiert, bei etwa 20 % von Ihnen wurde bereits ein Heuschnupfen, bei 15 % ein Ekzem und bei 7 % ein Asthma bronchiale vom Arzt diagnostiziert [13].

1.1.2 Allergie und Atopie

Der Begriff „Allergie“ wurde bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts von Clemens von Pirquet [14] geschaffen, er beschrieb damit die Zustandsänderung eines Organismus, wenn dieser durch lebende oder leblose Gifte verändert wird. Aus jetziger wissenschaftlicher Sicht werden Allergien als eine Gruppe bestimmter Krankheiten zusammengefasst, bei denen es zu einer spezifischen Immunreaktion durch sogenannte Allergene aus der unmittelbaren Umgebung kommt, wobei die klinische Symptomatik je nach auslösendem Allergen und betroffenem Organ variieren kann [15, 16]. Die Einteilung dieser Immunreaktionen orientiert sich bis heute an der von Coombs und Gell bereits 1963 geschaffenen Klassifikation der Allergien Typ-I bis Typ-IV-Reaktionen [17] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation allergischer Erkrankungen nach Immunmechanismus aus [16]

Formen	Immunmechanismus	Allergische Erkrankungen
Typ-I-Allergie	klassische IgE-vermittelte Allergie (Th2-Zellen, Mastzellen, Eosinophile)	allergisches Asthma bronchiale Rhinitis allergica Conjunctivitis allergica Atopische Dermatitis Allergische Gastroenteropathie Anaphylaxie Allergische Urtikaria Allergische bronchopul. Aspergillose
Typ-II-Allergie	zytotoxische Antikörper/ Komplement (IgG und IgM-Antikörper)	allergische hämolytische Anämie Allergische Agranulozytose Allergische Thrombozytopenie
Typ-III-Allergie	immunkomplexvermittelt (IgG, IgM, Komplement und Neutrophile)	Serumkrankheit akute Hypersensitivitätspneumonie (EAA)
Typ-IV-Allergie	zellvermittelt (T-Lymphozyten, Makrophagen)	allergisches Kontaktekzem chronische Hypersensitivitätspneumonie Allergische Gastroenteropathie

Dabei sind Allergien vom Typ-II, -III und -IV in der Lage, Reaktionen wie hämolytische Anämien, Vaskulitiden und Kontaktallergien auszulösen. Allergien vom Typ-I hingegen können allergische Rhinitiden, allergisches Asthma, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergien zur Folge haben.

Allergien der Atemwege, welche durch inhalative Allergene hervorgerufen werden, sind auf eine IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion, die auch als Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp bezeichnet wird, zurückzuführen.

Die Reaktion des Organismus auf ein Allergen mit vermehrter Bildung von IgE zu antworten wird als Atopie bezeichnet. Dieser Begriff wurde 1932 von F. Coca und R. A. Cooke geprägt. Patienten mit mindestens einer oder mehreren positiven Hautreaktionen im Pricktest werden als Atopiker bezeichnet. Zu diesen Reaktionen gehören unter anderem das Asthma bronchiale, die allergische Rhinitis, das atopische Ekzem und die Anaphylaxie [16].

Bei Allergenen handelt es sich um bestimmte Proteine (Glykoproteine) oder Enzyme, welche in der Lage sind, eine IgE-vermittelte Sofortreaktion (Allergie Typ-I) hervorzurufen. Dazu gehören inhalative Allergene wie Pollen, Milben, Sporen von Pilzen und Tierhaare sowie nutritive Allergene wie Eiweiße aus Kuhmilch, Fisch oder Nüssen und parenterale Allergene, wie Insektengifte von Bienen und Wespen oder Antibiotika. Häufig wird der Begriff Allergie mit der Hypersensibilitätsreaktion Typ-I beziehungsweise mit der IgE-vermittelten Überempfindlichkeit vom Soforttyp gleichgesetzt.

1.1.3 Immunologische Grundlagen

Diese Arbeit handelt von Typ-I-Allergien (IgE-vermittelt), welche durch inhalative Allergene hervorgerufen werden. Die Immunreaktion vom Typ-I stellt die mit Abstand häufigste Form der Immunreaktion dar [16], dabei ist das auslösende Allergen meist ein komplexes Molekül wie ein Protein, Enzym oder ein Glykoprotein.

Das menschliche Immunsystem besteht aus einem komplex aufeinander abgestimmten Zusammenspiel von Zellen und Botenstoffen (Mediatoren). Es dient als Abwehrsystem vor körperfremden Stoffen und Krankheitserregern wie Viren, Bakterien oder Parasiten. Aber auch wenn inhalative Allergene auf unseren Körper treffen, wird eine Immunkaskade in Gang gesetzt und hat eine Reaktion zur Folge.

Grundsätzlich wird unser Immunsystem in ein unspezifisches, angeborenes Abwehrsystem und in das spezifische, erworbene Abwehrsystem unterteilt. Dabei unterscheiden sich unspezifisches und spezifisches Abwehrsystem in ihren ablaufenden Mechanismen.

Beim unspezifischen Abwehrsystem gibt es mechanische (Schleimhautmukosa, Haut, Atemwegsflimmerepithel), humorale (Akut-Phase-Proteine, Komplementsystem, Lysozym) und zelluläre (Granulozyten, Makrophagen, natürliche Killerzellen) Abwehrmechanismen. Das spezifische Abwehrsystem hingegen besteht aus dem T-Zellsystem (spezifische zelluläre Abwehr) und den durch das B-Zellsystem (spezifische humorale Abwehr) gebildeten Antikörpern, es entsteht erst im Laufe des Lebens durch Antigenkontakt. Durch die ablaufenden Immunreaktionen soll unserer Körper vor schädlichen und körperfremden Stoffen geschützt werden. Diese ausgelösten Immunreaktionen können jedoch auch bei sonst ungefährlichen Antigenen ablaufen und zu einer überschießenden Immunreaktion (Hypersensibilität) führen. Diese erfolgt nur, wenn bereits vorher ein Allergenkontakt mit dem auslösenden Allergen abgelaufen ist (Sensibilisierung). Die Allergene werden hauptsächlich über die Schleimhäute der Atemwege aufgenommen. Dort erfolgt im Epithel die Aufnahme und Prozessierung in dendritische Zellen. Diese wiederum präsentieren das Allergen den T-Lymphozyten des regionalen Lymphknotens. In speziellen Unterformen der T-Lymphozyten, den sogenannten CD4-T-Helferzellen (TH2), werden verschiedene Interleukine (IL) produziert und freigesetzt. IL-4, IL-5 und IL-13 regen dann wiederum B-Zellen zur allergenspezifischen Antikörperproduktion an. Hierbei wird IgE gebildet. Über spezielle Rezeptoren bindet das entstandene IgE an basophilen Granulozyten und Mastzellen und sensibilisiert diese.

Bei einem erneuten Allergenkontakt werden die Mastzellen durch Vernetzung der Membran- gebundenen- IgE- Antikörper aktiviert und degranulieren. Bei der Mastzelldegranulation werden Histamin und andere Mediatoren wie Serotonin, Heparin oder Leukotriene freigesetzt welche eine allergische Sofortreaktion und deren Symptome hervorrufen können. Es kommt in Sekunden zur Kontraktion glatter Muskelzellen im submukosalen Gewebe der Atemwege. Symptome wie Husten, Juckreiz, erhöhte Schleimproduktion sowie Atemnot durch Bronchokonstriktion sind die Folge. Das freigesetzte Histamin löst zusätzlich eine Vasodilatation aus und erhöht die Permeabilität der Gefäße, Quaddeln entstehen durch die vermehrte Flüssigkeits-

ansammlung im Gewebe und zeigen sich an der Hautoberfläche [18-22].

1.1.4 Sozioökonomische Bedeutung

Die ständig steigende Anzahl der Krankheiten des allergischen Formenkreises bedeutet nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität des Betroffenen, sondern stellt auch eine hohe Belastung für sein familiäres Umfeld und soziales Netzwerk dar. Ebenso erhöhen sich auch die Kosten für die Behandlung und Prävention, sodass auch das Gesundheitssystem und die Gesundheitspolitik vor zunehmende Probleme gestellt werden. Dies gilt nicht nur für Deutschland und Europa, sondern für alle Länder und Kontinente. Um dieses globale Problem anzugehen, wurde 2005 das GA²LEN Netzwerk gegründet, mit den Zielen die Allergieforschung voranzutreiben, die Lebensqualität von Erkrankten zu steigern und Leitlinien für die Allergiebehandlung zu erarbeiten [23].

Steigende Prävalenzzahlen bedeuten auch zunehmende Kosten, etwa 29 Milliarden Euro werden in Europa jährlich durch allergische Krankheiten verschlungen [24]. In einigen Industrieländern müssen 1-2 % der Gesamtkosten für Gesundheitsausgaben alleine für die Behandlung des Asthma bronchiales aufgebracht werden [25]. In den USA leidet einer von sechs Menschen an einer Erkrankung des allergischen Formenkreises [26]. Man kann mittlerweile davon ausgehen das in den industrialisierten Ländern etwa 10-20 % der Gesamtbevölkerung betroffen sind [27]. Die KIGGS- Studie von 2007 geht dabei von einer Lebenszeitprävalenz für wenigstens eine atopische Erkrankung von 22,9 % aus [13]. Laut Bundesgesundheitsblatt von 2000 waren 33 % aller Männer und 47 % aller Frauen in Deutschland schon einmal von einer ärztlich festgestellten Allergie betroffen [8].

Diese zunehmenden Prävalenzzahlen werden unser Gesundheitssystem gerade im Hinblick auf die Kosten der Allergiebehandlung vor neue Herausforderungen stellen. Denn eine Allergie besteht in der Regel ein Leben lang und die damit verbundenen längjährigen Therapien erfordern den Einsatz großer finanzieller Mittel.

Die bundesweiten Kosten für die Behandlung eines an Asthma bronchiale leidenden Kindes oder Jugendlichen lagen 1999 je nach Schweregrad bei 2200 bis 7900 Euro pro Jahr [28]. Neben den Behandlungskosten einer Allergie stellen auch die krankheitsbedingten Arbeitsfehlzeiten sowie der Verlust an Lebensqualität des Betroffenen unsere Gesellschaft vor zunehmende Probleme.

Zur Jahrtausendwende lag der weltweite Verlust an Lebensjahren (DALYs), alleine durch das Asthma bronchiale verursacht, bei fünfzehn Millionen DALYs [29].

In Deutschland lagen im Jahr 1996 die DALYs alleine für Asthma bronchiale bei 73500. Die volkswirtschaftlichen Ausgaben für Erkrankungen des allergischen Formenkreises bezifferten sich 1996 auf insgesamt 3,447 Milliarden Euro, die Anzahl der Jahre welche 1995 durch eine allergiebedingte Arbeitsunfähigkeit verursacht wurden lag bei 17000 [1].

Auch die Produktivität eines symptomgeplagten Arbeitnehmers ist vermindert oder zumindest beeinflusst, so liegt der dadurch verursachte Verlust der europäischen Industrie bei schätzungsweise rund einhundert Milliarden Euro jährlich [30].

Neben den direkten Kosten für Krankenhausaufenthalte, Kuraufenthalte oder die medikamentöse Behandlung der Erkrankung stellen besonders die indirekten Kosten etwa für arbeitsbedingten Krankheitsausfall oder die Krankschreibung der Eltern eines erkrankten Kindes ein Problem dar, welches nur schlecht zu überblicken ist. Auch auf jeden einzelnen Betroffenen kommen je nach Form der allergischen Erkrankung verschiedene individuelle Probleme und Kosten hinzu. Die Betroffenen müssen beispielsweise ihre Ernährung umstellen, speziell angefertigte Kleidung tragen, ihre Berufsauswahl ist eingeschränkt oder sie müssen allergiebedingt einen Umzug in eine andere Region des Landes vornehmen. Alle diese Faktoren beeinflussen zusätzlich den Patienten und die damit verbundenen Kosten der Behandlung. Im Hinblick darauf, dass allergische Erkrankungen meist im frühen Kindesalter beginnen und chronisch ein Leben lang verlaufen, sollten diese entstehenden Langzeitkosten in unser Gesundheitssystem mit einkalkuliert werden.

1.1.5 Mögliche Risikofaktoren und Entstehungstheorien der Allergien

Die Ursachen der Zunahme von Erkrankungen des allergischen Formenkreises sind bis heute nicht ausreichend geklärt. Dabei gibt es viele verschiedene Theorien und Ansätze, welche gegenwärtig noch Bestandteil der aktuellen Forschung sind. Es ist davon auszugehen, dass nicht nur endogene Faktoren wie die genetische Disposition, sondern auch exogene Faktoren wie Umwelteinflüsse, Lebensstil und soziale Faktoren die Allergieentstehung beeinflussen [31]. Es ist vielmehr ein Zusammenspiel verschiedenster Einflüsse welche auf unseren Organismus einwirken. Dazu gehören

Alter, Geschlecht, sozialer Status, Wohnort, Beruf, Geschwisterzahl, Art der Kindertagesstätte, frühkindliche Einflüsse wie Still- und Rauchverhalten der Mutter, Geburtsgewicht des Kindes, Innenraumbelastungen der Wohnung, Haustierhaltung, Einkommen der Eltern, sozialer Status, veränderte Ernährungsgewohnheiten, Migrationshintergrund, BMI sowie andere begleitende Vorerkrankungen [28]. Auch Umweltaspekte, Klima, Wasser- und Luftverschmutzung, Hygienestandart, Industrialisierung und anthropogene, adjuvante Stoffe, haben einen Einfluss auf die Allergieentstehung. Ebenso ist das Fehlen beziehungsweise der Rückgang protektiver, immunstimulierender Faktoren dabei zu berücksichtigen [32]. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Luftschadstoffe wie zum Beispiel Ozon und Rußpartikel eine Änderung der Bindung von Schwerstaubpartikeln und Pollen hervorbringen und damit eine Änderung der allergenen Aktivität hervorrufen [27]. Auch der Klimawandel nimmt Einfluss auf die Pollenkonzentration in der Atemluft [33]. Es konnte gezeigt werden, dass die Umweltverschmutzung in Interaktion mit dem Luftdruck und der Windgeschwindigkeit eine erhöhte Inzidenz auf akute Asthmaattacken hat [34]. Unser Organismus ist täglich all diesen Faktoren ausgesetzt, ob nun bewusst oder unbewusst. Sie begleiten uns ein Leben lang und verändern sich mit der Zeit, so wie auch wir im Laufe unseres Lebens altern, oder durch andere Ursachen beeinflusst werden. Dies ist ein fortlaufender Prozess und in vielen Studien wurde und wird versucht weitere Zusammenhänge zu erkennen.

Die sogenannte „Hygiene Hypothese“ postuliert von Strachan 1989 ging davon aus, dass durch die veränderten Lebensgewohnheiten am Ende des letzten Jahrtausends, wie kleinere Familien und höhere Hygienestandards, eine zu „saubere Gesellschaft“ entstanden ist [35] und unser Organismus nun anfälliger für äußere Einflüsse wie Allergene ist. Darunter werden jene Überlegungen subsummiert, welche die Hygienestandards des westlichen Lebensstils für die Allergie- und Asthmazunahme verantwortlich machen. Dazu gehören Verbindungen zwischen Allergie und sozialem Status, Land/Stadt-Unterschiede, Säuglingsernährung, vermehrte Antibiotika-verwendung, Ost/West-Gefälle, Bauernmodell/Stalltierkontakt und dem Anthroposophenmodell [36]. Auch eine genetische Disposition für Asthma und Atopie mit Sitz der Genloci auf Chromosomen 6 und 7 wird diskutiert [37, 38]. Weitere Studien zeigten, dass beispielsweise der wirtschaftliche Entwicklungsstand eines Landes einen

Effekt auf die Ausprägung einer Atopie hat [39] und bestimmte Luftschadstoffe die Sensibilisierungs- und Auslösephase von Allergien verändern können [40].

Es ist immer ein Zusammenwirken von vielen Faktoren, welche unseren Organismus beeinflussen, und bis jetzt ist weitestgehend ungeklärt, was die genauen Ursachen für die deutliche Zunahme der Prävalenz der allergischen Krankheiten in den letzten Jahrzehnten sind.

1.1.6 Symptome der Typ-I-Allergie

Die Symptome der Typ-I-Allergie unterscheiden sich je nach auszulösendem Allergen und an welcher Stelle es in unserem Körper eine Reaktion hervorruft. Allen gemeinsam ist, dass sie bei Allergenkontakt eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp in Gang setzen. Dabei bilden Atopiker bei Allergen- oder Antigenkontakt höhere IgE-Spiegel als Nichtatopiker [41]. Es ist bekannt, dass allergische Reaktionen dabei in verschiedenen Schweregraden auftreten können, von einem milden Verlauf mit wenigen bis fast gar keinen Symptomen bis hin zum Kreislaufstillstand mit folgendem Tod. Desweiteren gibt es saisonal bedingte Unterschiede der auftretenden Beschwerden oder unterschiedliche Organe, an welchem eine Reaktion ausgelöst wird. Einige Allergene können das ganze Jahr Beschwerden verursachen, wie beispielsweise Tierhaare oder Hausstaubmilben. Andere, wie Gräser oder Pollen, treten nur in wenigen Monaten des Jahres auf. Allergiebeschwerden verlaufen meist chronisch, können aber auch einen milden Verlauf nehmen oder gar ohne Behandlung wieder verschwinden. Wiederum können Menschen positiv auf ein Allergen sensibilisiert sein, ohne Symptome einer Allergie zu verspüren (asymptomatisch). Dies trifft auf etwa 15-20 % der Bevölkerung der Europäischen Union zu [23]. Bei Kindern zeigte sich, dass ein Drittel der Sensibilisierten keine Erkrankungssymptome aufweist [42].

Ebenfalls können sich die Beschwerden auf weitere Organe ausbreiten oder verändern. Der sogenannte Etagenwechsel (allergic march) beschreibt eine Veränderung der Symptome im Laufe des Lebens, meist hin zu einer Beschwerdezunahme, dabei bleibt der Allergiker nicht nur auf ein Allergen positiv, sondern es erhöht sich die Anzahl der Allergie auslösenden Allergene im Laufe der Zeit [43].

Die Symptome von Allergien können vielseitig sein. Es stellt sich die Frage, welche Symptome zu einer Beeinflussung der Leistungsfähigkeit führen und welche Symptome

eher eine Beeinträchtigung der Leistungsausübung hervorrufen. Die Ergebnisse einer telefonischen Repräsentationsbefragung durch die FORSA ergab, dass die Mehrheit der Allergiker (53 %) subjektiv die Allergie als belastend oder sehr belastend empfindet, wobei jeweils für knapp ein Viertel (23 %) die Allergie weniger oder überhaupt nicht belastend erscheint [44]. Auch wurde in dieser telefonischen Analyse erfragt, wie sehr sich die Probanden in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt fühlen. Dabei wurde festgestellt, dass sich 23 % der Allergiker stark, 25 % etwas, 24 % weniger und 27 % gar nicht in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt fühlen. Vor allem Frauen und über 45-Jährige geben häufiger eine Beeinträchtigung an [44]. Dabei wird in der Befragung nicht aufgeschlüsselt, welche genauen Symptome die größte Beeinflussung auf die Lebensqualität haben.

Typische Allgemeinsymptome der Typ-I-Reaktion sind eine Bronchokonstriktion und Atemnot (Dyspnoe), Husten, eine erhöhte Schleimproduktion sowie Juckreiz (Pruritus). Die Allergiesymptome äußern sich besonders an den Schleimhäuten, der Haut, den Atmungsorganen, den Augen und im Gastrointestinaltrakt oder in einer systemischen, den ganzen Organismus betreffenden Reaktion.

Exemplarisch wird in dieser Arbeit auf die Symptome des allergischen Asthmas und der Allergischen Rhinitis (AR) eingegangen.

Das allergische Asthma bronchiale ist gekennzeichnet durch trockenen Husten, Atemnot und pfeifende (giemende) Atemgeräusche (wheezing), die durch Triggerfaktoren wie inhalative Allergene ausgelöst werden [45]. Pathophysiologisch liegt hier eine erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber verschiedenen Reizen (Hyperreagibilität) vor. Diese beruht auf einer chronischen Entzündung der Bronchialschleimhaut besonders im Bereich der kleinen Atemwege mit einer komplexen Interaktion von endogenen Faktoren und exogenen Reizen. Die Symptome treten dabei oftmals anfallsweise auf und es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Asthma bronchiale und einer atopischen Disposition [46].

In Deutschland leiden rund fünf Millionen Menschen an einer der verschiedenen Asthmaformen, davon ist das allergische (extrinsische) Asthma für etwa 90 % aller Asthmaerkrankungen verantwortlich [47]. Mit einer Prävalenz von circa 10 % und davon in 70 % der Fälle einem Manifestationsalter vor dem fünften Lebensjahr, stellt das Asthma die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar [46].

Im Vordergrund der AR stehen klinische Symptome wie eine gereizte juckende Nase, wässrige Rhinorrhoe (laufende Nase), Niesattacken und die Schwellung der Nasenschleimhaut mit blockierter Nasenatmung. Diese werden bei Allergenexposition durch eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut ausgelöst [18]. Häufig besteht bei den Betroffenen zusätzlich eine Conjunctivitis allergica. Dann spricht man von einer allergischen Rhinokonjunktivitis, welche besonders durch eine Bindehautrötung, Tränenfluss und Juckreiz im Bereich der Augen zusätzlich zu den Symptomen der AR gekennzeichnet ist [41].

Die AR kann klinisch in eine saisonale (Pollen), perenniale (Hausstaubmilben und Tierhaare) und berufsbedingte (Baustaub und Schimmelpilze) Form eingeteilt werden. Nach neuesten Erkenntnissen der WHO ist aber eine Einteilung nach bestehender Symptomdauer sinnvoller und aktuell in Planung [20]. Die AR ist das häufigste allergische Krankheitsbild überhaupt [48]. Sie hat eine Lebenszeitprävalenz von über 20 % [49] und beginnt meist im Kindesalter. Die Betroffenen sind oft stark in ihrer Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und ihrem Sozialleben eingeschränkt. Sie leiden an Schlafstörungen mit Tagesmüdigkeit und insbesondere Kinder an einer eingeschränkten Lernfähigkeit [50]. Problematisch ist die enge Verknüpfung der AR mit anderen Komorbiditäten wie Conjunctivitis allergica, Asthma bronchiale, Sinusitis, Nahrungsmittelallergien und atopischer Dermatitis [16, 20], da diese oft durch Exposition des gleichen Allergens hervorgerufen werden. Etwa 19-38 % der AR-Betroffenen leiden auch an Asthma bronchiale [51].

1.1.7 Diagnostik der Typ-I-Allergie

Grundlegende Voraussetzung für eine zielgerichtete Allergiediagnostik ist eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Diese beinhaltet auch eine Familien-, Umgebungs- und Fremdanamnese. Beispielfragen könnten sein: seit wann treten die Beschwerden auf, wie äußern sich die Beschwerden, gibt es bestimmte auslösende Situationen, treten die Beschwerden saisonal oder durchgehend auf, sind sie nahrungsabhängig, bestehen andere Grunderkrankungen, werden Medikamente eingenommen oder wurde schon einmal eine Allergietestung durchgeführt? Eine genaue Allergieanamnese ist sehr zeitintensiv und sollte durch einen Allergologen erfolgen. Das Ziel der Diagnostik ist die Identifikation des auslösenden Allergens.

Unterschieden wird zwischen einer allgemeinen und einer speziellen Allergiediagnostik. Zur allgemeinen Allergiediagnostik gehören die Eigen- und Fremdanamnese, der körperliche Untersuchungsbefund, allgemeine Laboruntersuchungen und ein Röntgen des Thorax oder gegebenenfalls der Nasennebenhöhlen. Die spezielle Allergiediagnostik beinhaltet neben den Hautprovokationstests und der Lungenfunktionsdiagnostik, die inhalativen Provokationstests und die Bronchoskopie [16]. Dabei erfolgt eine weitere Einteilung in In-vivo- und In-vitro-Testverfahren. Zu den In-Vivo-Verfahren gehören alle Arten von Provokationstests, radiologische Untersuchungen und die Lungenfunktionsdiagnostik.

Die wichtigsten In-vitro-Verfahren sind labordiagnostische Maßnahmen wie die Bestimmung des Differenzialblutbildes (Eosinophilenzahl), der Gesamt-IgE-Serumkonzentration (Differentialdiagnostik), allergenspezifischer IgE-Antikörper (Menge proportional zur Menge der gebundenen IgE-Moleküle), des ECP (Aktivierungsgrad der Zellen) und der Tryptase (Serumspiegel reflektiert die Mastzellgesamtzahl im Körper) [16, 41].

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll speziell auf den Hautpricktest zur Diagnostik von Typ-I-Allergien eingegangen werden. Um die Ergebnisse des Sensibilisierungsstatus verschiedener Patienten miteinander vergleichen zu können, sollten für alle Testverfahren und Allergenextrakte gleiche Anforderungen im Bezug auf ihre Durchführung, Herstellung und Zusammensetzung gelten. Dies ist leider bis dato noch nicht geschehen, so unterscheiden sich die Allergenextrakte verschiedener Hersteller weiterhin in ihrer Zusammensetzung, was einen Vergleich von durchgeführten Studien erschwert. Für die einheitliche Durchführung von Hauttests bei Allergien vom Soforttyp wurde 2009 von der DGAKI eine S2-Leitlinie geschaffen [52].

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Allergie vom Soforttyp, kann zuerst ein Screeningtest auf Inhalationsallergene durchgeführt und der Gesamt-IgE-Wert im Blut bestimmt werden. Bei Inhalationsallergenen liegt die Sensitivität bei 95 % und die Spezifität bei 92 % [53].

Zu den Hauttests gehören der Pricktest (SPT), der Intrakutantest (Intradermaltest), der Scratchtest, der Reibtest und der Epikutantest mit Sofortablesung.

Der SPT stellt dabei das Verfahren der Wahl zur Diagnostik von Allergischen Soforttyp-Reaktionen dar und dient oft als erster diagnostischer Parameter bei Beschwerden, die auf eine AR oder ein Asthma bronchiale hinweisen. Seine Durchführung ist sowohl bei

Kindern als auch Erwachsenen möglich. Er ist fast überall verfügbar, relativ kostengünstig und einfach durchzuführen.

1.1.8 Ambrosia

Die Beifußambrosie (*Ambrosia artemisiifolia* L.), auch Ragweed genannt, ist heutzutage in aller Munde. So heißt es laut Frankfurter Allgemeine beispielsweise „Die Beifußambrosie: Schrecken der Pollenallergiker“ [54]. Ihr wird ein erhöhtes Allergierisiko zugeschrieben und sie ist Bestandteil vieler aktueller Forschungsarbeiten [55-58].

Ragweed ist ein einjähriges, zweigeschlechtliches Kraut aus der Familie der Korbblütler (*Asteraceae*), welches der Gattung der Traubenkräuter (*Ambrosia*) angehört. Weltweit gibt es über vierzig verschiedene Arten, wobei es in dieser Arbeit ausschließlich um die *Ambrosia artemisiifolia* L. (Short Ragweed, Beifußambrosie) geht, welche in Europa erst seit Anfang des 19. Jahrhunderts existiert. Sie bevorzugt Regionen mit heißen Sommern und ist besonders in kargen Landschaften am Straßenrand und in sehr sonnenlichtreichen Regionen zu finden [59, 60]. Ihre Hauptblütezeit ist von Juni bis Oktober und ihre Fortpflanzung geschieht über Windbestäubung [61]. Medizinisch interessant und klinisch relevant ist das zugeschriebene stark allergische Potential [62], welches klinisch meist als AR oder Allergisches Asthma auftritt [59].



Abbildung 1: *Ambrosia artemisiifolia* L. aus [63]

1.1.9 Überblick über den aktuellen Forschungsstand

Allergien und ihre Auswirkungen auf das globale Leben und Gesundheitssystem sind mehr denn je Bestandteil vieler aktueller Studien und Forschungsaufträge. In den letzten zwanzig Jahren wurden Artikel und Studien in sämtlichen renommierten Medizinjournalen darüber veröffentlicht. Diese Studien kommen nicht nur aus den westlichen Industriestaaten, sondern aus über den gesamten Globus verteilten Entwicklungs- und Schwellenländern.

Dabei stellen besonders die Allergien, der SPT, die Sensibilisierung (sensitization) und das Asthma Schlagwörter dar, die mir während einer Literaturrecherche immer wieder erscheinen. Um einen aktuellen Standpunkt wieder geben zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich Artikel ab dem Jahr 2000 bearbeitet.

Da sich die Arbeit vor allem mit dem Thema der allergischen Sensibilisierung beschäftigt, wird versucht, die relevantesten Fakten aus den Artikeln zusammenzufassen, auch wenn häufig das Grundthema Asthma und AR war.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass es nur wenige Studien gibt, welche sich ausschließlich auf den Sensibilisierungsstatus der Patienten beziehen. Ein weiteres Problem stellt zusätzlich die einheitliche Durchführung des SPT dar.

Um dieses Problem anzugehen wurde vom GA²LEN eine europaweite offene Multicenter-Studie in 14 Ländern ins Leben gerufen [55]. Ziel war es, mittels standardisiertem Pan-European allergen panel inhalativer Allergene ein einheitliches, einfach zu interpretierendes SPT-Prozedere auf Grundlage von bereits publizierten Richtlinien der EAACI-Position Paper und der ISAAC Phase II-Protokolle zu verwirklichen [64]. Dabei konnten 3034 Datensätze analysiert werden, das mediane Alter lag bei 33 Jahren und die Geschlechtsverteilung betrug 57 % Frauen zu 43 % Männern. Europaweit waren 37,8 % der Probanden positiv auf Gräser, 16,8 % auf *Ambrosia artemisiifolia* L., 31,3 % auf *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der. pt.), 28,9 % auf *Dermatophagoides farinae* (Der. f.), 27,2 % auf Hundepithelien und 26,3 % auf Katzenepithelien sensibilisiert. Für Deutschland ergaben sich Sensibilisierungsraten von 37,9 % für Gräser, 22,5 % für *Ambrosia artemisiifolia* L., 23,5 % für Der. pt., 21,1 % für Der. f., 27,4 % für Hundepithelien und 28,1 % für Katzenepithelien [55].

Der SPT kann dazu dienen, eine mögliche Prädisposition für atopische Erkrankungen zu erkennen, ein Screening aller Sensibilisierten in einer Population durchzuführen und besonders in epidemiologischen Studien Sensibilisierungstrends und regionale Unter-

schiede aufzuzeigen [64].

In einer groß angelegten, weltweiten Studie auf Basis der ISAAC Phase II, konnten von 31759 Kindern zwischen 8 und 12 Jahren Sensibilisierungsraten, welche durch einen SPT ermittelt wurden, ausgewertet werden. Dabei variierten die SPT-Sensibilisierungsraten auf mindestens ein Aeroallergen von 0,1 % in Ghana (n = 1322) zu 25,8 % in Norwegen (n = 722). In Deutschland konnten in München und Dresden bei 16,1 % beziehungsweise 18,4 % der Fälle ein positiver SPT auf saisonale Allergene nachgewiesen werden. In anderen Ländern wie China und Indien lagen die Sensibilisierungsraten bei 3 % (Beijing n = 1044) und 2,1 % (Bombay n = 1556) [65].

Im NHANES III, eine statistische Erhebung und auch Forschungsprogramm der Vereinigten Staaten (1988-1994), konnte bei 50 % der Kinder im Alter von vier bis siebzehn Jahren mindestens ein positiver SPT auf eines von vier getesteten Aeroallergene festgestellt werden [66]. Ebenso konnten 54,3 % der Testpopulation auf mindestens ein Aeroallergen positiv getestet werden, wobei 27,5 % positiv auf house dust mite (HDM) und 26,9 % positiv auf Ragweed waren [56].

Der ECRHS war in den neunziger Jahren die erste Studie in diesem Bereich, welche in 22 Ländern mit einem identischen Studienprotokoll arbeitete. Er zeigte neben massiven geographischen Unterschieden in der Asthma- und Atopieprävalenz, eine positive Sensibilisierung auf mindestens ein Inhalationsallergen in 33,1 % der Fälle [67].

Neuere repräsentative Daten für Deutschland konnten zwischen 2008 und 2011 in der DEGS1 gesammelt werden, wobei hier die Sensibilisierungen von über 50 Allergenen bei 7025 Teilnehmern mittels IgE-Antikörper im Blutserum getestet und mit den Daten des BGS98 verglichen wurden.

Dabei kam in beiden Studien der gleiche Screeningtest für Inhalationsallergene SX1 (Hausstaubmilbe (d1), Birkenpollen (t3), Lieschgraspollen (g6), Roggenpollen (g12), Beifußpollen (w6), Katzenschuppen (e1), Hundeschuppen (e5) und *Cladosporium herbarum* (m2) zum Einsatz [57]. Die Prävalenz der Sensibilisierung für SX1 lag bei 33,6 %, für Hausstaubmilben bei 15,9 %, für Tierepithelien bei 10 % und für Kräuterpollen, welche *Ambrosia artemisiifolia* L. beinhalten bei 11,2 %. Insgesamt lag bei Männern eine höhere Prävalenz der Sensibilisierung gegen Allergengruppen vor. Auch regional gab es Sensibilisierungsunterschiede, so waren Teilnehmer aus dem Osten Deutschlands signifikant weniger auf Inhalationsallergene sensibilisiert [57].

Im Vergleich des BGS98 mit dem DEGS1 im Bezug auf die Sensibilisierungsprävalenz

gegen Inhalationsallergene, kam es zu einer signifikanten Zunahme von 29,8 % auf 33,6 %. Geschlechtsspezifisch gesehen bestanden im BGS98 noch signifikante Unterschiede in der Prävalenz der Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene bei Männern und Frauen, diese konnten im DEGS1 nicht mehr aufgezeigt werden [57].

Sucht man nach Daten zum Sensibilisierungsstatus von Kindern und Jugendlichen, müssen die Ergebnisse aus dem KIGGS (2003-2006) erwähnt werden. Dabei konnte bei 40,6 % von 12911 Teilnehmern eine messbare allergische Sensibilisierung nachgewiesen werden. Auch wurde nachgewiesen, dass der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Polysensibilisierungen zunimmt, während der Anteil bei Monosensibilisierungen gleichbleibend ist. Zudem sind Jungen signifikant häufiger sensibilisiert und polysensibilisiert als gleichaltrige Mädchen, und mit zunehmender Anzahl an Sensibilisierungen steigt auch die Prävalenz aktueller Heuschnupfenerkrankungen [42].

In vielen anderen europäischen Ländern wurden ebenfalls Studien zur Prävalenz der allergischen Sensibilisierung durchgeführt. Blomme et al. [68] präsentierten 2013 Prävalenzzahlen aus Belgien mit 40,3 % positiver SPT auf mindestens ein Aeroallergen, dabei waren 25,5 % positiv auf HDM sensibilisiert und insgesamt mehr Männer als Frauen positiv sensibilisiert. Auch in Schweden konnten Rönmark et al. [69] ansteigende Prävalenzzahlen in einer über zehn Jahre laufenden Studie von Schulkindern verzeichnen. 1996 bestand bei 21 % der Teilnehmer mindestens eine positive Sensibilisierung im SPT, im Verlauf stieg sie bis auf 30 % im Jahre 2006. Wiederum waren Jungen signifikant häufiger auf mindestens ein Aeroallergen positiv sensibilisiert als Mädchen. In Polen verglichen Majkowska-Wojciechowska et al. [70] mittels SPT die Prävalenz der allergischen Sensibilisierung von Schulkindern, welche in einer ländlichen und einer städtischen Umgebung lebten. In der Stadt lebende Schulkinder hatten hier eine deutlich höhere Sensibilisierungsrate. Von ihnen waren 63,7 % im Gegensatz zu 24 % der ländlichen Schulkinder auf mindestens ein getestetes Aeroallergen positiv.

In Istanbul wurden 1552 Patienten mit AR auf ihren allergischen Sensibilisierungsstatus getestet, wobei in 60,9 % der Fälle ein positiver SPT vorlag. Führend waren hierbei Aeroallergene der Pollen und Milben [71]. Zeyrek et al. [72] untersuchten den Sensibilisierungsstatus von Kindern aus Sanliurfa (Türkei) im Hinblick auf die Atopieprävalenz und den Einfluss von sozialen und Umweltfaktoren. Dabei lag in

innerstädtischen Schulen eine deutlich höhere Prävalenz für Asthma und Atopie vor, als in ärmeren, ländlichen Schulen der gleichen Region. Aus dem Kosovo berichteten Lokaj-Berisha et al. [73] im Falle von Allergikern über das Vorliegen einer positiven Sensibilisierung in über 80 % ihrer Fälle auf HDM und in über 50% auf Pollen.

Auch in den USA und Südamerika wurden Prävalenzstudien zur allergischen Sensibilisierung durchgeführt. LeMasters et al. [74] untersuchten die Prävalenz der allergischen Sensibilisierung bei Säuglingen von Atopikern. So konnte bei 18 % der Säuglinge ein positiver SPT auf mindestens ein Aeroallergen nachgewiesen werden. In Boston testeten Sheehan et al. [58] 1394 Patienten mittels SPT um altersspezifische Prävalenzen von Aeroallergenen herauszufinden. Insgesamt waren hier 57,2 % der Patienten mindestens auf ein Aeroallergen positiv sensibilisiert und in der Altersgruppe der über Zwölfjährigen waren 56,8 % positiv auf HDM sensibilisiert. Es ergaben sich in allen Altersgruppen für alle getesteten Allergene ansteigende Sensibilisierungsraten, so waren beispielsweise 5,7 % der Zwei-bis Vierjährigen und im Gegensatz dazu 34,2 % der Zehn-bis Zwölfjährigen auf Ragweed positiv sensibilisiert. Auch hier hatten Jungen jeder Altersgruppe höhere Sensibilisierungsraten. Eine retrospektive Analyse von SPT-Daten aus Nevada (Nordamerika) konnte bei über 50 % der Teilnehmer im Alter von zwei bis acht Jahren eine positive Sensibilisierung für mindestens ein Aeroallergen aufzeigen [75].

Bei Kindern aus Rosario (Argentinien), welche unter Wheezing (Atemgeräusche) litten, konnten Pendino et al. [76] ebenfalls Sensibilisierungsraten von über 60 % für mindestens ein Aeroallergen verzeichnen. Auffallend war hier, dass nur 16,7 % monosensibilisiert und hingegen 83,3 % polysensibilisiert waren.

Eine Vielzahl von Studien zum Thema Allergensensibilisierung, Prävalenz von Sensibilisierungen und SPT sind auch im asiatischen Raum erfolgt. In Hong Kong konnte bei 977 Patienten mit chronischer Rhinitis mittels SPT positive Sensibilisierungen auf Aeroallergene nachgewiesen werden [77].

Jang et al. [78] untersuchten in Korea retrospektiv SPT-Daten zum Einfluss von Atopie auf Asthma und AR. Als Aeroallergene mit der höchsten Prävalenz konnten Der. pt. und Der. f. via SPT ermittelt und bei vorliegender Atopie konnte bei Asthmatikern ein früherer Krankheitsbeginn beobachtet werden. Die positive Sensibilisierung auf Ragweed lag bei 5,9 %. Eine andere Studie aus Korea (2013) konnte saisonale Unterschiede in den Ergebnissen von SPT gegenüber Aeroallergenen aufzeigen.

Saisonübergreifend lagen auch hier die höchsten Sensibilisierungsraten für HDM vor [79]. Kim et al. [80] untersuchten über 7000 Kinder in Korea auf das Vorliegen positiver Sensibilisierungen für Aeroallergene. Auch hier hatten HDM die höchste Prävalenz an allergischen Sensibilisierungen und auch Jungen waren wieder in allen Altersgruppen deutlich mehr positiv sensibilisiert als Mädchen. In China kommen Kim et al. [81] zu ähnlichen Sensibilisierungsraten für HDM. Auffallend waren in dieser Studie starke Unterschiede in Bezug auf einen positiven SPT für ein Aeroallergen und der Prävalenz für eine Krankheit des allergischen Formenkreises. Aus dem südostasiatischen Raum gibt es einige Studien zur Prävalenz der allergischen Sensibilisierung. So untersuchten Baratawidjaja et al. [82] verschiedene Altersgruppen allergischer Patienten in Jakarta (Indonesien) bezüglich ihrer allergischen Sensibilisierungen. Sie identifizierten HDM als vorherrschende Allergengruppe, was auch schon in vielen anderen Studien der Region aufgezeigt werden konnte.

In Thailand konnten in zwei unabhängigen Studien an Asthmatikern ähnliche Sensibilisierungsraten auf Aeroallergene mittels SPT erhoben werden. Daengsuwan et al. [83] verglichen 2003 kindliche und erwachsene Asthmatiker, wobei in der Gruppe der Zwei-bis Vierzehnjährigen 64,3 % positiv auf mindestens ein Aeroallergen getestet wurden. In beiden Altersgruppen erreichten HDM die höchsten Sensibilisierungsraten. Diese Daten konnten Yuenyongviwat et al. [84] bei an Asthma leidenden Kindern bestätigen. Sie untersuchten retrospektiv SPT von 2004 und 2009, mit dem Ergebnis, dass in 2004 61,6 % und in 2009 64,6 % positiv auf mindestens ein Aeroallergen sensibilisiert waren und in beiden Jahren die höchste Prävalenz für Der. pt. und Der. f. bestand.

Viele andere Studien zu diesem Thema beschäftigen sich neben der Prävalenz der allergischen Sensibilisierung auch mit anderen beeinflussenden Faktoren und Zusammenhängen. In China wurden beispielsweise chinesische Zwillinge auf den Zusammenhang allergischer Sensibilisierungen und einer Adipositas (Übergewichtigkeit) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei Männern das Vorliegen eines niedrigen high density lipoproteins (HDL) und eines hohen low density lipoproteins (LDL) mit einem größeren Risiko behaftet ist allergisch sensibilisiert zu werden [85].

1.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Allergien stellen in der heutigen Zeit ein nicht zu unterschätzendes, globales, in allen Altersgruppen bestehendes Problem dar. Die Lebensqualität von Allergikern ist stark eingeschränkt, und auch die Kosten für das deutsche Gesundheitssystem sind immens. Zudem gibt es aktuell und auch rückblickend nur sehr wenige Daten und Studien zum tatsächlichen Sensibilisierungsstatus der Aeroallergene. Bei den bereits erwähnten Studien handelt es sich hauptsächlich um ausländische Studien beziehungsweise länderübergreifende Arbeiten und die Datenlage für Deutschland ist bisher sehr überschaubar [42, 57, 86].

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, anhand einer retrospektiven Studie die Prävalenz der allergischen Sensibilisierung in einem Teil der deutschen Bevölkerung zu evaluieren. Die Fragen waren im Einzelnen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz für die allergische Sensibilisierung auf Aeroallergene in der Studienpopulation?
2. Gibt es Unterschiede in der Sensibilisierung zwischen Frauen und Männern?
3. Unterscheiden sich die festgelegten Altersgruppen in ihrem Sensibilisierungsstatus?
4. Welche Allergengruppen überwiegen in der Studienpopulation?
5. Liegt eine Zunahme der Sensibilisierung von *Ambrosia artemisiifolia* L. vor?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden die Hautpricktest-Ergebnisbögen von Patienten, die im Zeitraum von zehn Jahren zwischen 1998 und 2008 die Asthma-Poliklinik der Charité Campus Virchow (Berlin) aufsuchten, retrospektiv ausgewertet. Dabei galt es den Verdacht einer aktuellen oder schon länger bestehenden allergischen Sensibilisierung auf inhalative Allergene zu bestätigen oder auch auszuschließen. Es wurden über diesen Zeitraum 6999 Datensätze erfasst, welche sich zur weiteren Auswertung eigneten.

Die Untersuchungen wurden ausschließlich in der Asthma-Poliklinik der Charité Campus Virchow durchgeführt. Bei den Auswertungen handelt es sich um bereits vorhandene und gesammelte Daten von Patienten im Alter von 5 bis 90 Lebensjahren, welche in der Poliklinik vorstellig wurden. Bei jedem Patienten wurden Datum, Name, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht auf dem Hautpricktestbogen dokumentiert.

Neben den genannten allgemeinen Daten wurde der Sensibilisierungsstatus von 13 Allergenen und einer Positiv- und Negativkontrolle mittels Hautpricktest erhoben und auf den Testbögen vermerkt. Die Daten der 6999 teilnehmenden Patienten wurden hinsichtlich der Geschlechts- und Altersgruppenunterschiede (maximal 17 Jahre, 18-65 Jahre, über 65 Jahre), des Sensibilisierungsstatus (keine, monosensibilisiert, polysensibilisiert), des Sensibilisierungsstatus der einzelnen Allergene, des Sensibilisierungsstatus nach Allergengruppen, der Ambrosiaprävalenz und auf die Verteilung der positiv Sensibilisierten auf die Erhebungsjahre zwischen 1998 bis 2008 untersucht.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien der Studie waren ein vollständig und fachgerecht ausgefüllter SPT-Bogen, auf welchem der Erhebungstag (Datum), der Name, das Geburtsdatum, das Geschlecht und die Ergebnisse des SPT der einzelnen Allergene der Patienten vermerkt waren. Die Ausschlusskriterien dieser Studie waren eine bekannte Kontraindikation der Hautpricktestung, eine auf dem Testbogen dokumentierte Einnahme von Antihistaminika oder Glucocorticoiden, sowie eine vorliegende

krankhafte Hautveränderung im Bereich des SPT-Areals und ein Lebensalter von unter fünf Jahren.

Zum Schutz der persönlichen Daten wurde jedem Patienten eine Identifikationsnummer (ID) zugewiesen und bei der Auswertung der Daten nur mit dieser gearbeitet. Bei der Pseudonymisierung wurden sämtliche ethnische Richtlinien beachtet.

2.2 Methodik

2.2.1 Die Allergenextrakte

Alle SPT wurden ausschließlich mit Allergenextrakten der ALK-Abelló Arzneimittel GmbH (Hamburg Deutschland) durchgeführt.

Dabei wurden die Patienten mit folgenden Allergenextrakten getestet:

- ❖ Positivkontrolle:
 - Histamindihydrochlorid 10 mg/ml.
- ❖ Negativkontrolle:
 - NaCl 0,9 %.
- ❖ Pollen:
 - Bäume 1 (Frühblüher) BE: Birke, Erle, Hasel, Pappel.
 - Bäume 2 (Mittelblüher) BE: Robinie, Rotbuche, Eiche, Hainbuche, Linde, Ahorn.
 - 6-Gräsermischung SBE: Meadow oat grass, cocks foot grass, meadow fescue, perennial rye grass, timothy grass, smooth meadow grass.
 - Kräuter BE: Beifuß, Glaskraut, Brennessel, Wegerich, Sauerampfer, Gänsefuß, Kamille.
 - Ambrosia artemisiifolia L. (Short Ragweed) BE.
- ❖ Milben:
 - Dermatophagoides pteronyssinus (Hausstaubmilbe 1) SBE.
 - Dermatophagoides farina (Hausstaubmilbe 2) BE.
 - Lepidoglyphus destructor (Vorratsmilbe) BE.
- ❖ Tierepithelien:
 - Hundepithelien BE.

-
- Pferdeepithelien BE.
 - Katzenepithelien SBE.

❖ Pilzsporen:

- Pilze 1 BE: *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*, *Phoma*, *Pullularia pullulans*.
- Pilze 2 BE: *Aspergillus fumigatus*, *Mucor mucedo*, *Penicilium notatum*, *Rhizopus nigricans*, *Botrytis*, *Fusarium moniliforme*.

Für Baumpollen, Gräserpollen, Kräuterpollen, Epithelien, Schimmelpilze und Milben gelten standardisierte biologische Einheiten (SBE) sowie respiratorische biologische Einheiten (BE). Die In-House-Referenzen der Leitallergene der Allergengruppen einer Hauttitration bauen auf dem Leitallergen/Allergengruppen-Konzept der Note for Guidance on Allergen Products (CPMP/BWP/243/96) der EU, entsprechend den Nordic Guidelines [87] auf und wurden mit 0,1 % Histamin als Referenz an entsprechenden Allergikern getestet. Nach den Nordic Guidelines bezeichnet man die Allergenkonzentration, welche eine Histaminquaddel entsprechende Hautreaktion hervorruft, mit 1 HEP = 1000 SBE/ml (HEP: Histamine Equivalent in Prick) [87]. Durch Vergleichsmessungen mit den biologisch standardisierten In-House-Referenzen wird die biologische Aktivität in SBE/ml der Testallergenchargen der Leitallergene ermittelt. Die BE/ml aller anderen Allergene der Allergengruppen leitet sich aus den mittleren Protein-Konzentrationen der gebrauchsfertigen Testallergenchargen der jeweiligen Leitallergene ab [88]. Alle verwendeten Testlösungen wurden bei 2–8°C in Kühlschränken gelagert und bei Anbruch mit Datum gekennzeichnet. Die Haltbarkeitshinweise des Herstellers (36 Monate) wurden strengstens eingehalten, kontrolliert und abgelaufene Testlösungen wurden fachgerecht entsorgt.

2.2.2 Der Hautpricktest (SPT)

Die Durchführung des SPT erfolgte durch geschultes Fachpersonal (examinierte Krankenschwestern- oder Pfleger) der Asthma-Poliklinik. Voraussetzung dafür waren eine ärztliche Anordnung und die ärztliche Aufklärung der Patienten über den Ablauf und eventuelle Nebenwirkungen des SPT. Das Ärzte- und Assistenzpersonal war dabei

in der Lage, auf eventuelle testinduzierte Reaktionen und Notfälle situationsgerecht zu reagieren [89]. Es wurde stets unter Einhaltung der Hygienerichtlinien gearbeitet. Dazu wurden mit einem Stift (Kugelschreiber) an der Volarseite eines Unterarms tabellenartig 15 Testpunkte für die einzelnen Allergenextrakte markiert (Abbildung 1).

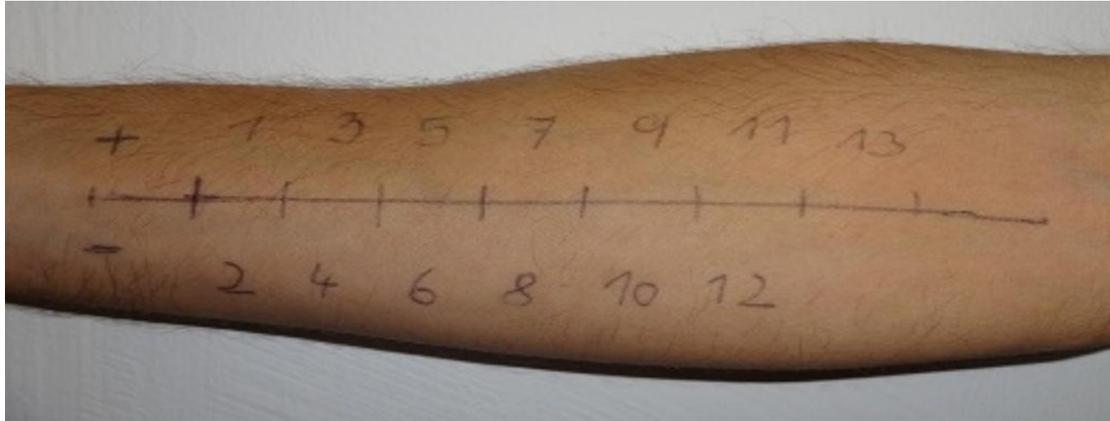


Abbildung 2: Beispiel Hautpricktest volarseitig (Bild J. Schlegel 09/2013)

Um eindeutige Zuordnungen der Testreaktionen zu gewährleisten und da ein zu geringer Abstand möglicherweise zu falsch positiven Ergebnissen und nicht mehr eindeutig ablesbaren Testreaktionen führen kann, betrug der Mindestabstand der einzelnen Testpunkte zwei Zentimeter [90]. Die verwendeten Allergenextraktlösungen wurden zusätzlich von 1-13 nummeriert, damit eine genaue Zuordnung der Hautreaktionen zum jeweiligen Allergenextrakt gewährleistet wurde. Für den SPT wurden Lanzetten der Sorte „1 ALK Lancet“ (Abb. 3) der Firma ALK ABELLÓ verwendet.



Abbildung 3: Pricktest Lanzette (Bild J. Schlegel 04/2015)

Es wurde dabei zügig ein Tropfen des jeweiligen Allergenextraktes mit einer Pipette auf die Haut aufgetragen und dann die Lanzette senkrecht durch den Tropfen in die Haut eingedrückt, wobei immer eine neue Lanzette pro Allergenextrakt verwendet wurde. Neben den 13 verwendeten Allergenextrakten der inhalativen Allergene wurden eine Positiv- und eine Negativkontrolle in die Haut eingebracht, durch diese ist die Auswertung der Hautreaktionen erst möglich und eventuelle Fehlinterpretationen können vermieden werden. Als Positivkontrolle diente 1,0 %iges Histamindihydrochlorid und als Negativkontrolle physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0.9 %) [91]. Nach 15 Minuten erfolgte die Ablesung der Sofortreaktionen (Maximum der Histaminreaktion) [91], vorher wurden die Testmaterialien, welche sich eventuell noch auf der Haut befanden, abgetupft. Als positive Testreaktion galt dabei ein mittlerer Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm [92]. Die Dokumentation erfolgte nach dem semiquantitativen Bewertungsschema, welches in Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Semiquantitatives Bewertungsschema des Pricktest anhand des mittleren Quaddeldurchmessers (modifiziert nach Ring [93])

Beurteilung	Prick (mm)
Ø	0
(+)	< 3
+	≥ 3 bis < 4
++	≥ 4 bis < 5
+++	≥ 5 bis < 6
++++	≥ 6

Beurteilung des Ergebnisses: Ø, negativ; (+), fraglich positive Reaktion; +, ++, +++, +++++, ein- bis vierfach positive Reaktion

Neben den Testergebnissen der Allergene, wurden der Name, das Geburtsdatum, das Geschlecht, der Untersuchungstag des Patienten und der Name des Untersuchers auf dem Testbogen dokumentiert.

2.3 Statistische Methoden

Die gesammelten Daten der in der Asthma-Poliklinik erhobenen SPT-Bögen wurden in eine mit Microsoft Excel 2007© erstellten Datenbank eingegeben. Auf die Größe der miteinander zu vergleichenden Gruppen und ihre Zusammensetzung konnte kein Einfluss genommen werden, da als Grundlage der statistischen Auswertung dieser Arbeit die bereits vorhandenen Daten dienten. Demzufolge handelt es sich bei dieser

Arbeit um eine retrospektive Studie, im Hinblick auf Zusammensetzung von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit, um eine heterogene Gruppe ohne randomisierte Werte.

Die statistischen Tests wurden mit IBM SPSS-Statistics Version 19.0.0© durchgeführt.

2.3.1 Explorative Datenanalyse

Die explorative Datenanalyse diente dazu, sich einen ersten Überblick der Daten zu verschaffen. Sie wird heutzutage bei fast jeder Datenanalyse angewendet, mit der Möglichkeit der Suche nach bestimmten Regelmäßig- und Auffälligkeiten der Verteilung eines oder mehrerer Merkmale. Mit statistischen Lagemaßen wie dem Median und dem arithmetischen Mittel oder statistischen Streumaßen wie der Spannweite und der Varianz kann ein erster Einblick in die Lage und Verteilung des Merkmals erreicht werden. Neben dem Gesamtüberblick über die Daten sind auch einzelne Werte zu beachten, besonders sogenannte Ausreißer (positiv oder negativ), sowie auch fehlende Werte in den Tabellen (leere Zeilen) gilt es herauszufiltern, da diese in entscheidendem Maße zu einer Beeinflussung der Datenanalyse und der Ergebnisse führen kann [94].

2.3.2 Univariate Verfahren

Diese Verfahren erlauben einen Überblick der Verteilung der Variablen, dabei können qualitative Merkmale, die keiner Anordnung unterliegen (z. B. das Geschlecht) und klassifizierte Merkmale (z. B. die Anzahl positiver Sensibilisierungen) mittels relativer und absoluter Häufigkeit dargestellt werden. Zur besseren graphischen Darstellung können dabei Häufigkeitstabellen dienen. Lage- und Streumaße sind notwendig um quantitative Merkmale (z. B. das Alter) anzugeben.

Desweiteren werden bei symmetrisch verteilten Variablen das arithmetische Mittel und die empirische Standardabweichung genutzt und andere, wie zum Beispiel schief verteilte Größen, mit Median sowie 5- und 95-Perzentile angegeben.

2.3.3 Bivariate Verfahren

Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen analysieren zu können, müssen diese hinsichtlich quantitativer- und qualitativer Merkmale unterschieden werden. Die Überprüfung der möglichen Zusammenhänge qualitativer Größen ermöglicht der Chi-

Quadrat-Test. Bei den quantitativen Größen können die Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson berechnet werden.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 angesehen.

2.3.4 Mann-Whitney-U-Test

Zur Überprüfung zweier unabhängiger Stichproben welche der Grundgesamtheit entstammen, dient dieser parameterfreie statistische Test. Als einzige Voraussetzung ist die Form der Verteilung anzusehen, die in beiden Stichproben gleich sein muss. Dazu werden einzelne Werte der Stichprobe in eine aufsteigende Reihenfolge gebracht. Um danach Rangsummen zu berechnen, wird jedem Wert ein Rang zugeordnet. Dementsprechend basiert die Berechnung der Teststatistik auf dem Vergleich von zwei Rangreihen [95].

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

In dieser Studie wurden 6999 vollständige Datensätze von Patienten, im Zeitraum von 1998 bis 2008 gewonnen, die für die weitere Auswertung und Analyse zur Verfügung standen. Die Geschlechtsverteilung beträgt dabei 56,1 % (3926 Patienten) zu 43,9 % (3073 Patienten) zugunsten des weiblichen Geschlechts. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten durchschnittlich 44 Jahre alt. Das mediane Alter betrug 43 Jahre, wobei die jüngsten Patienten 5 Jahre und die ältesten Patienten 90 Jahre alt waren.

Tabelle 3: Charakteristik der 6999 Patienten (n = Anzahl der Patienten)

		Geschlecht			
		weiblich	männlich	Gesamt	
Alter	Gesamtanzahl		3926	3073	6999
	Mittelwert		44	43	44
	Median		44	42	43
	Maximum		90	87	90
	Minimum		5	5	5
	Standardabweichung		17	17	17
Alter gruppiert	max. 17 Jahre	n	154	178	332
		%	3,9%	5,8%	4,7%
	18 - 65 Jahre	n	3341	2602	5943
		%	85,1%	84,7%	84,9%
	über 65 Jahre	n	431	293	724
		%	11,0%	9,5%	10,3%
Sensibilisierungsstatus	negativ	n	1231	872	2103
		%	31,4%	28,4%	30,0%
	positiv	n	2695	2201	4896
		%	68,6%	71,6%	70,0%
Sensibilisierungen	keine	n	1231	872	2103
		%	31,4%	28,4%	30,0%
	monosensibilisiert	n	299	197	496
		%	7,6%	6,4%	7,1%
	polysensibilisiert	n	2396	2004	4400
		%	61,0%	65,2%	62,9%

Die Patientencharakteristika der 6999 Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. In Tabelle 4 wird gezeigt, wie sich die Anzahl der Patienten auf die einzelnen Jahre über den Zeitraum von 1998 bis 2008 (Erhebungsjahre) verteilt. Dabei steigt die Patientenzahl von insgesamt 347 (5 % aller 6999 Patienten) 1998 bis auf ein Maximum von 976 (13,9 % aller Patienten) im Jahr 2000 an. In den folgenden Jahren ist die Patientenzahl rückläufig, von noch 968 (13,8 % aller Patienten) in 2001 bis zum Minimum von 328 (4,7 % aller Patienten) im Jahr 2008.

Tabelle 4: Patientenverteilung in den Jahren 1998 bis 2008

	Erhebungsjahre											Gesamt
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Häufigkeit	347	734	976	968	712	720	711	538	470	495	328	6999
Gültige %	5,0	10,5	13,9	13,8	10,2	10,3	10,2	7,7	6,7	7,1	4,7	100

3.1.1 Sensibilisierungsstatus allgemein

Von den insgesamt 6999 Patienten waren 4896 (70 %) mindestens auf ein inhalatives Allergen positiv sensibilisiert, lediglich 2103 Patienten (30 %) wurden auf jegliche Allergenextrakte negativ getestet (siehe Abbildung 4). Im Bezug auf die Gesamtzahl aller Getesteten sind 71,6 % aller Männer und 68,4 % aller Frauen positiv sensibilisiert (Tabelle 3).

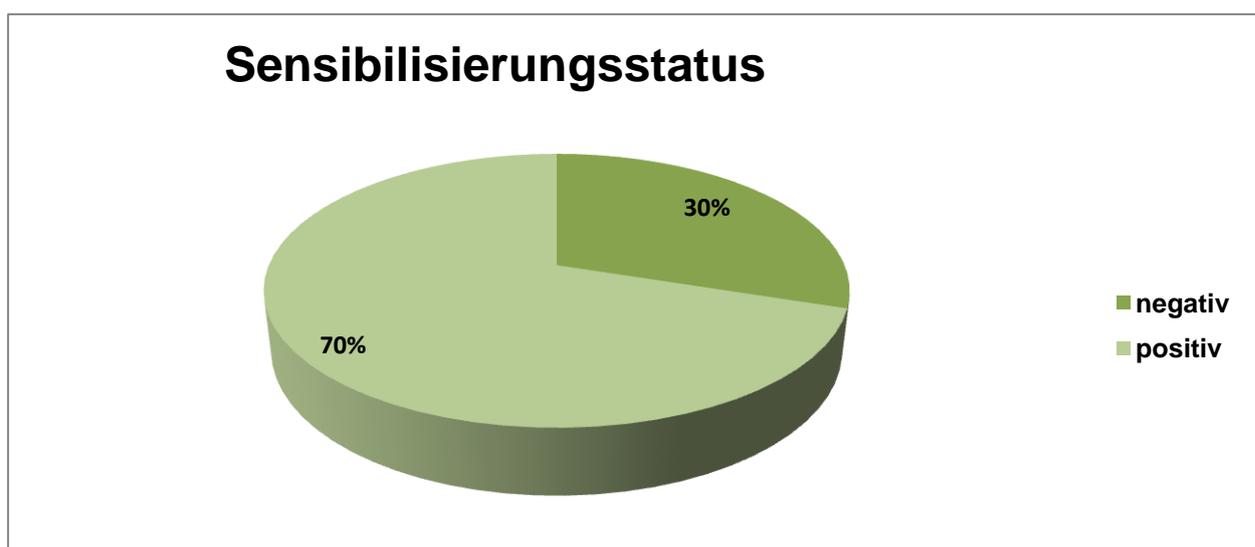


Abbildung 4: Kreisdiagramm Sensibilisierungsstatus bei n = 6999 (p-Wert<0.007)

3.1.2 Verteilung über Erhebungsjahre

Die Verteilung der positiv Sensibilisierten auf die einzelnen Erhebungsjahre ist in Abbildung 5 dargestellt.

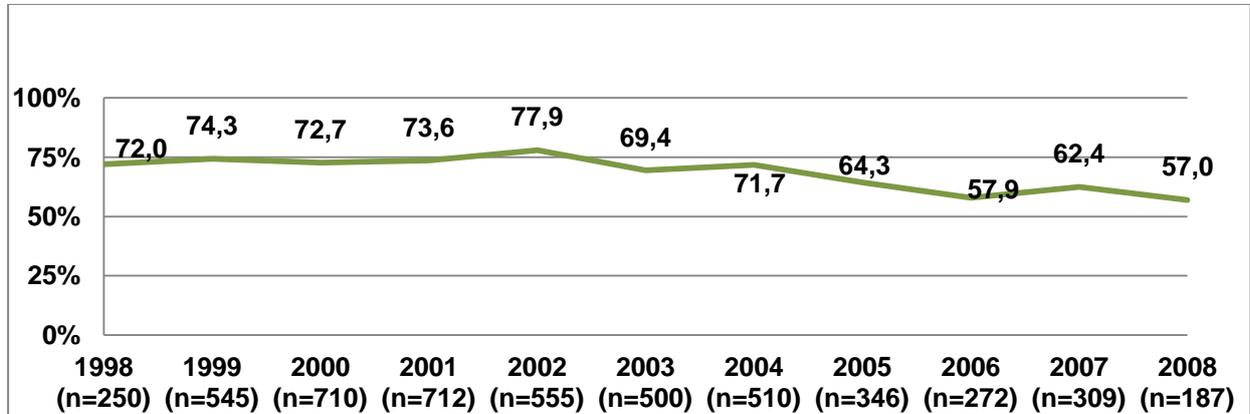


Abbildung 5: Anzahl der positiv Sensibilisierten pro Erhebungsjahr (p-Wert <0,0001)

Es zeigt sich deutlich, dass die Anzahl positiv Sensibilisierter fast kontinuierlich von 72 % im Jahr 1998 bis zum Maximum von 77,9 % im Jahr 2002 ansteigt. Bereits aber im Jahr 2003 kommt es zum Abfall um 8,5 % auf 69,4 %. Ab diesem Zeitpunkt lässt sich ein merklicher Rückgang positiv Sensibilisierter feststellen, dessen Minimum im Jahr 2008 bei 57 % der getesteten Patienten liegt.

3.1.3 Geschlechtsverteilung der positiv Sensibilisierten

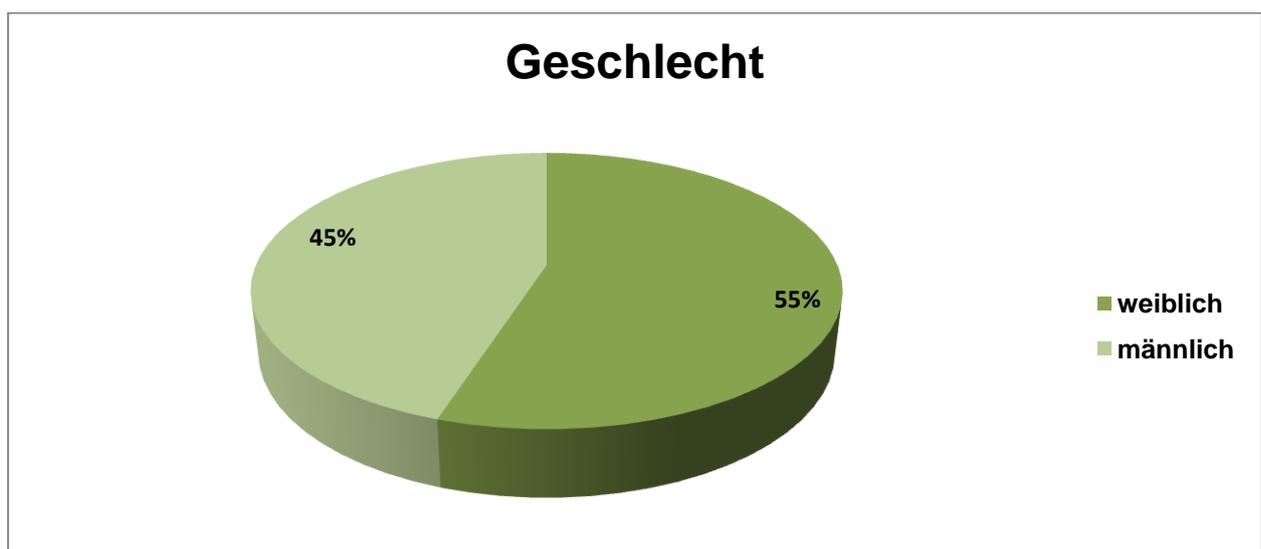


Abbildung 6: Kreisdiagramm Geschlechtsverteilung der 4896 positiv Sensibilisierten (p-Wert <0.007)

Betrachtet man die 4896 auf mindestens ein Allergen positiv Sensibilisierten, so zeigt sich eine Geschlechtsverteilung von 2695 (55 %) weiblichen zu 2201 (45 %) männlichen Geschlechts (Abbildung 6). Im Bezug auf alle 6999 Getesteten sind aber mit 71,6 % Männer häufiger sensibilisiert als Frauen mit 68,6 % (Tabelle 3).

3.1.4 Geschlechtsverteilung von 1998 bis 2008

Die Geschlechtsverteilung der positiv Sensibilisierten hat sich im Zeitraum von 10 Jahren verändert (Abbildung 7) und gleicht sich zunehmend an. In den Jahren von 1998 bis 2002 kam es bei beiden Geschlechtern insgesamt zu einem Anstieg der positiv Sensibilisierten, wobei es bei den weiblichen Teilnehmern zu einem linearen Anstieg von 65 % (1998) bis zum Maximum von 74 % (2002) positiv Sensibilisierter kam.

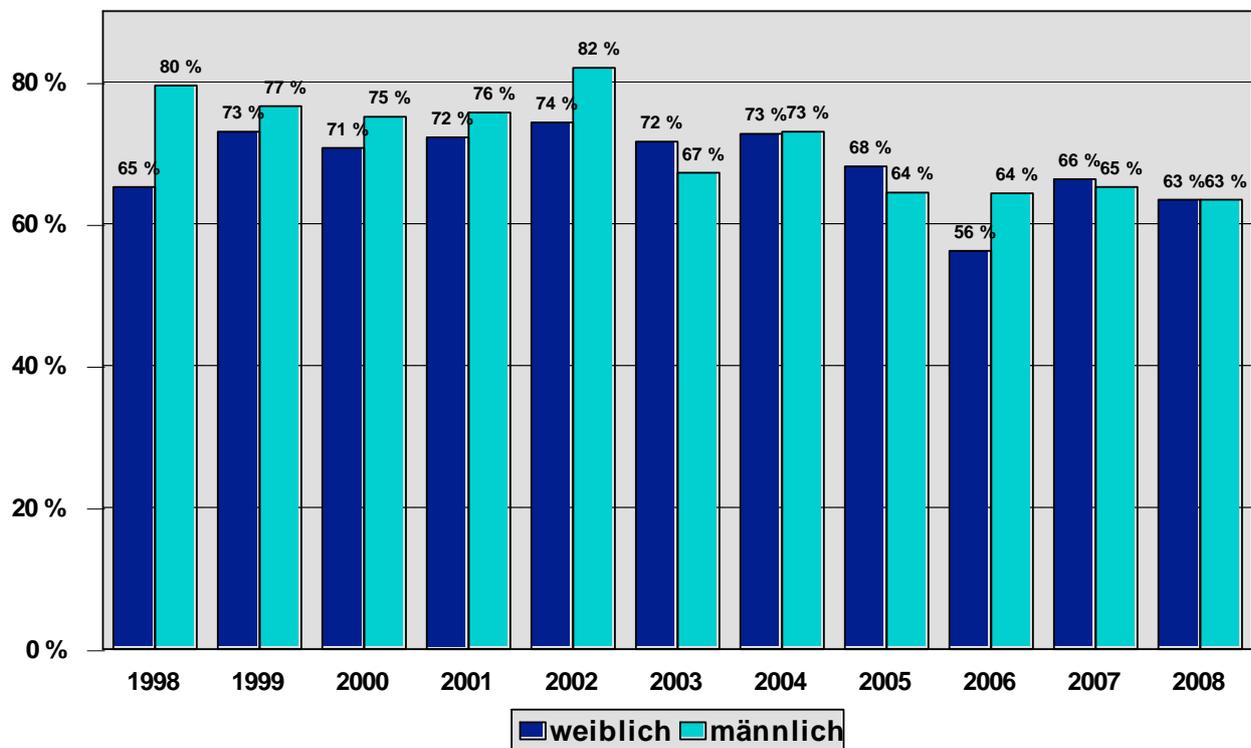


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der positiv Sensibilisierten von 1998 bis 2008

Beim männlichen Geschlecht blieb die Anzahl positiv Sensibilisierter im selben Zeitraum eher konstant zwischen 75 % und dem Maximum von 82 % (2002). Ab 2003 nahm die Anzahl positiv Sensibilisierter insgesamt ab, aber erstmals waren mehr weibliche (72 %) als männliche (67 %) Teilnehmer positiv sensibilisiert. Dieser Trend setzt sich mit leichten Schwankungen in den weiteren Jahren bis 2008 fort, wobei sich ab 2004

bereits eine deutliche Angleichung beider Geschlechter abzeichnet, sodass 2008 die Zahl der positiv Sensibilisierten bei beiden Geschlechtern bei 63 % liegt. In Abbildung 7 wird der Rückgang der positiv Sensibilisierten über den Zeitraum von 2003 bis 2008 verdeutlicht und zudem die Angleichung der positiv Sensibilisierten im Bezug auf das Geschlecht gezeigt.

3.1.5 Mittlere Allergensensibilisierung

Die Auswertung der SPT erfolgte nach dem semiquantitativen Bewertungsschema welches in Tabelle 2 dargestellt ist. Für die statistische Auswertung wurden die Werte des SPT umgewandelt (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3, ++++ = 4). Vergleicht man nun die Mittelwerte der SPT der positiv Sensibilisierten eines Jahres (Abbildung 8), so ist hier deutlich zu erkennen, dass auch die Mittelwerte der Hautreaktion über den Zeitraum von 1998 bis 2002 auf das Maximum von 1,88 ansteigen. Danach ist ebenfalls ein nahezu kontinuierlicher Abfall der Mittelwerte bis auf ein Minimum von 1,22 im Jahr 2008 zu verzeichnen. Dabei liegen die Mittelwerte der Hautreaktion zwischen Werten von 1,22 bis 1,88 bei einem Bewertungsspektrum von 1 bis 4.

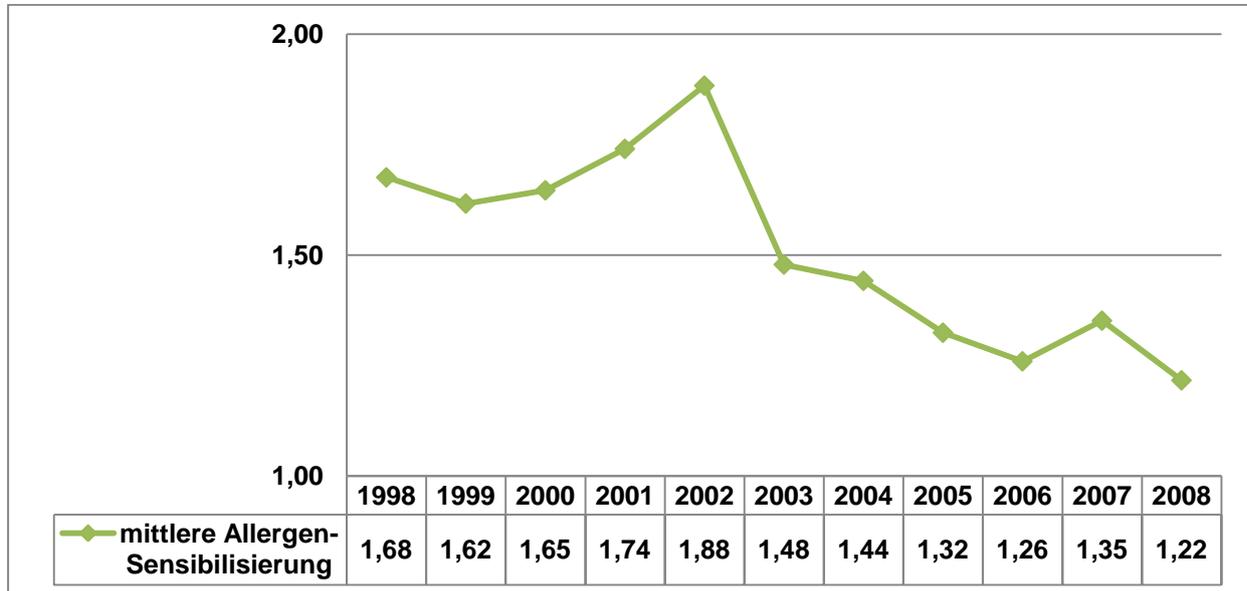


Abbildung 8: Mittelwerte der Allergensensibilisierung von 1998 bis 2008 (p-Wert <0,0001)

3.1.6 Sensibilisierungsstatus in drei Altersgruppen

Um eventuelle Sensibilisierungsunterschiede der untersuchten Population bezüglich des Lebensalters aufzeigen zu können, wurden drei Altersgruppen gebildet (Tabelle 5).

Tabelle 5: Sensibilisierungsstatus der Altersgruppen

		Alter					
		max. 17 Jahre		18 - 65 Jahre		über 65 Jahre	
		n	%	n	%	n	%
Sensibilisierungsstatus	negativ	58	17,5	1634	27,5	411	56,8
	positiv	274	82,5	4309	72,5	313	43,2
Sensibilisierungen	keine	58	17,5	1634	27,5	411	56,8
	monosensibilisiert	31	9,3	397	6,7	68	9,4
	polysensibilisiert	243	73,2	3912	65,8	245	33,8

Dabei wurden 332 Patienten der Gruppe der maximal 17-Jährigen, 5943 der Gruppe 18-65jährig und 724 der Gruppe über 65 Jahre zugeordnet. Demzufolge gehören 85 % aller Patienten der Studienpopulation zur Gruppe der 18-65-Jährigen, gefolgt von 10,3 % zu den über 65-Jährigen und 4,7 % zu den max. 17-Jährigen. Dabei ist der Anteil der positiv Sensibilisierten mit 82,5 % in der Gruppe der max. 17-Jährigen deutlich am höchsten und mit nur 43,2 % der über 65-Jährigen am geringsten (Abbildung 9). Damit sind die Patienten der Studienpopulation im Alter von über 65 Jahren deutlich

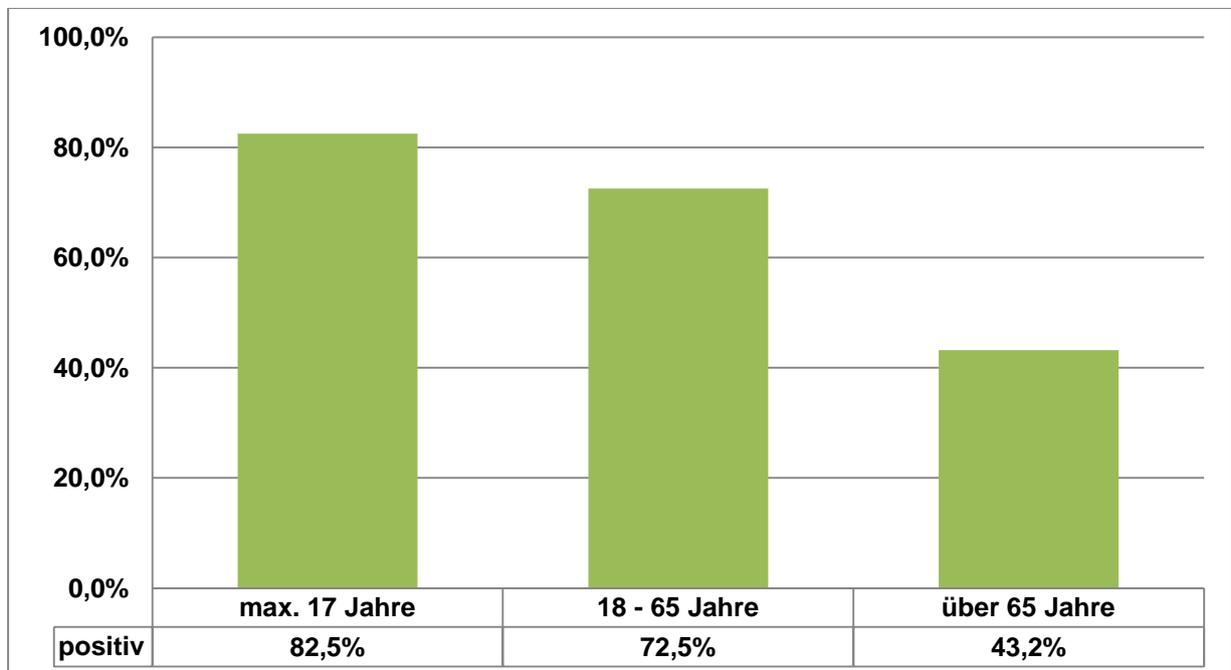


Abbildung 9: Sensibilisierungsstatus der drei Altersgruppen (p-Wert <0,0001)

weniger auf inhalative Allergene sensibilisiert als jene der anderen Altersgruppen.

3.1.7 Anzahl der positiven Sensibilisierungen

Von den 6999 auszuwertenden Datensätzen lag bei 4896 eine positive Sensibilisierung auf mindestens ein inhalatives Allergen vor. Eine Monosensibilisierung (positive Hautreaktion auf ein Allergen) lag bei 496 (7,1 %), eine Polysensibilisierung (positive Hautreaktion auf mehr als ein Allergen) bei 4400 (62,9 %) Datensätzen vor (Tabelle 3). Demzufolge sind in dieser Studienpopulation mehr Patienten polysensibilisiert als monosensibilisiert und insgesamt mehr Patienten sensibilisiert als nicht sensibilisiert gewesen.

Im Vergleich der einzelnen Altersgruppen bezüglich der Anzahl der positiven Hautreaktionen zeigten sich bei den Monosensibilisierungen keine großen Gruppenunterschiede. In der Gruppe der 18-65-Jährigen waren 6,7 %, in der Gruppe der max. 17-Jährigen 9,3 % und in der Gruppe der über 65-Jährigen 9,4 % monosensibilisiert (Abbildung 10).

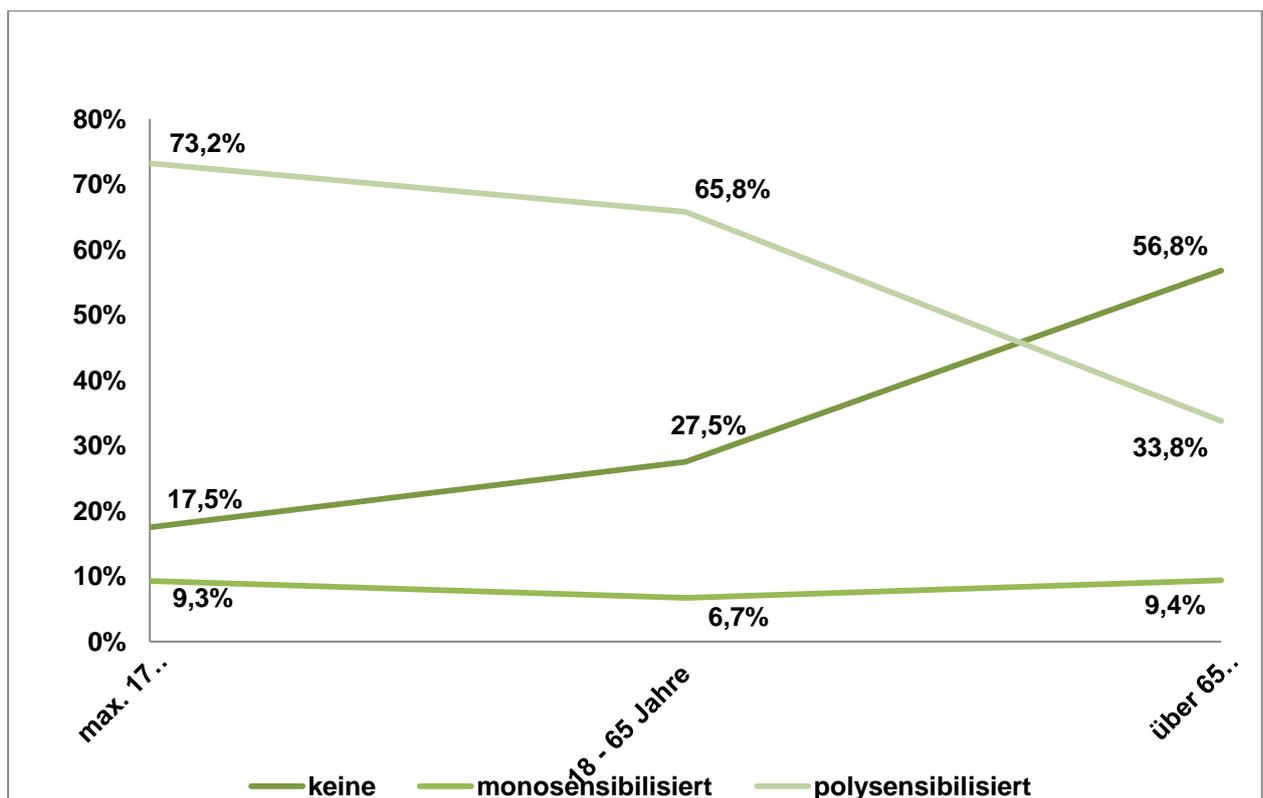


Abbildung 10: Anzahl der positiven Sensibilisierungen nach Altersgruppen (p- Wert <0,000)

Hingegen sind bei den Polysensibilisierten, wie in Abbildung 10 zu erkennen, deutlichere Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen vorhanden. Es zeigte sich,

dass in der Gruppe der max. 17-Jährigen mit 73,2 % im Gegensatz zu den anderen zwei Gruppen eine deutlich erhöhte Anzahl von Polysensibilisierten vorkam.

In der Gruppe der 18-65-Jährigen lag der Anteil der Polysensibilisierten bei 65,8 %, demgegenüber stand die Gruppe der über 65-Jährigen, in welcher lediglich 33,8 % polysensibilisiert waren.

In dieser Studienpopulation sind Patienten im Alter über 65 Jahre weniger häufig mono- oder polysensibilisiert als jüngere Patienten, das heißt, diese Altersgruppe weist den höchsten Anteil an nicht sensibilisierten Probanden auf. Junge und alte Patienten sind gleichermaßen monosensibilisiert, unterscheiden sich aber bezüglich der Anzahl der Nichtsensibilisierten und Polysensibilisierten.

3.1.8 Altersgruppenverteilung von 1998 bis 2008

Die in Abbildung 11 dargestellte Graphik zeigt die prozentualen Anteile der positiv Sensibilisierten der drei Altersgruppen über die Erhebungsjahre von 1998 bis 2008.

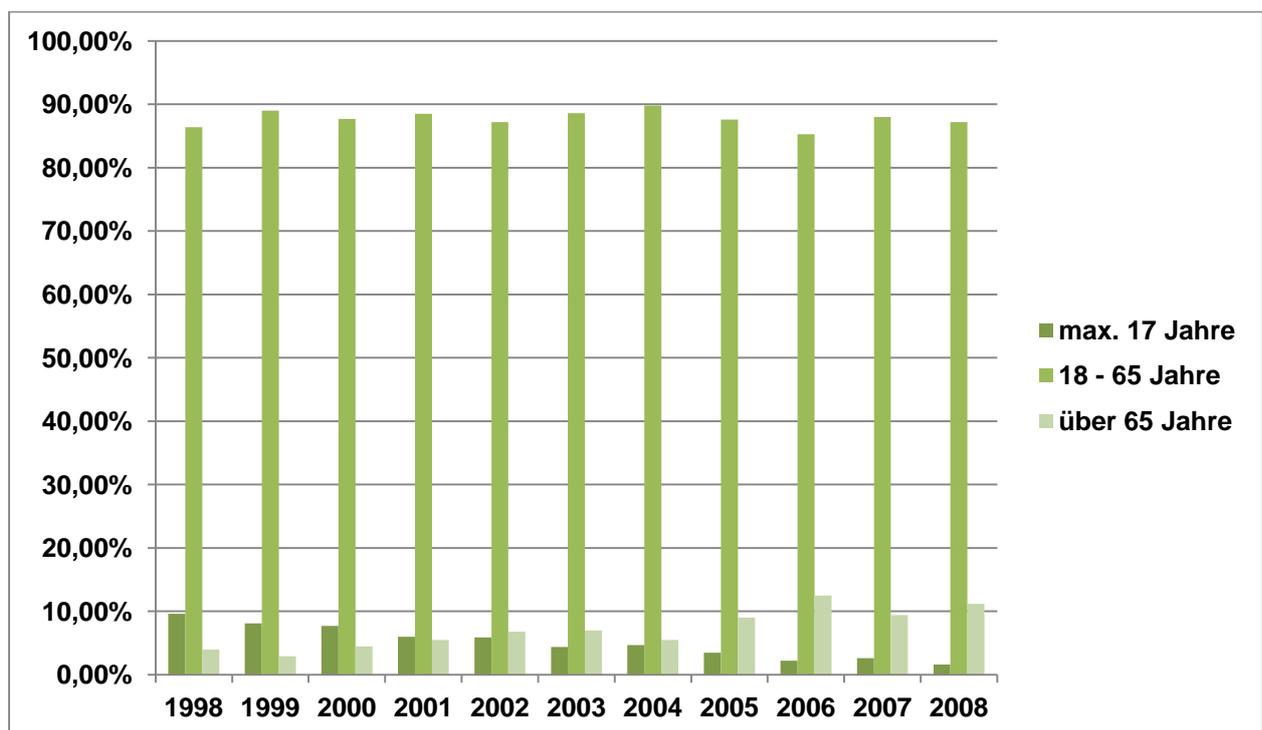


Abbildung 11: positiv Sensibilisierte der drei Altersgruppen von 1998 bis 2008 (p-Wert <0,05)

Den größten Anteil der positiv Sensibilisierten stellt in allen Erhebungsjahren die Gruppe der 18-65-Jährigen. Dabei liegen die Schwankungen im Bereich von weniger als 5 % über den gesamten Erhebungszeitraum mit einem Minimum von 85 % aller

positiv Sensibilisierten im Jahr 2006 und dem Maximum von 90 % im Jahr 2004. Diese Altersgruppe stellt damit konstant den größten Anteil der Positivsensibilisierten dar. Vollkommen gegensätzlich dazu verhalten sich die beiden anderen Altersgruppen im selben Zeitraum. In der Gruppe der max. 17-Jährigen ist ein deutlicher Rückgang der positiv Sensibilisierten zu verzeichnen. Waren im Jahr 1998 noch 9,6 % aller positiv Sensibilisierten dieser Gruppe zugehörig, so sind es im Jahr 2008 nur noch 1,6 %. Davon unterscheidet sich wiederum die Gruppe der über 65-Jährigen, in welcher es über den Zeitraum von 1998 (4 %) bis 2008 (11,2 %) zur Zunahme der positiv Sensibilisierten kam. Die dazugehörigen Fallzahlen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Anzahl positiv Sensibilisierter der drei Altersgruppen von 1998 bis 2008

Erhebungsjahr	max. 17 Jahre (n= Anzahl)	18- 65 Jahre (n= Anzahl)	über 65 Jahre (n= Anzahl)
1998	24	216	10
1999	44	485	16
2000	65	623	32
2001	43	630	39
2002	33	484	38
2003	22	443	35
2004	24	458	28
2005	12	303	31
2006	6	232	34
2007	8	272	29
2008	3	163	21

3.1.9 Sensibilisierungsspektrum inhalativer Allergene

Das Sensibilisierungsspektrum der 6999 Patienten dieser Studie umfasst 13 inhalative Allergene, auf welche die Patienten getestet wurden. Bei 43 % aller positiv Sensibilisierten wurde eine Sensibilisierung auf Bäume 2 (Mittelblüher), bei 43 % auf Gräser (6-Gräsermischung) und bei 42 % auf Bäume 1 (Frühblüher) festgestellt (Abbildung 12). Danach folgten Sensibilisierungsraten von 28 % auf Katzenepithelien

bis 31 % auf Kräuter und Hausstaubmilbe 1 (*Dermatophagoides pt.*). Die niedrigsten Raten positiver Sensibilisierungen bestanden mit 6 % auf Pilze 2 (*Fungi II*) bis 11 % auf die Vorratsmilbe (*Lepidoglyphus destructor*). Eine Sensibilisierung auf Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia L./Ragweed*) lag bei 10 % der positiv Sensibilisierten vor.

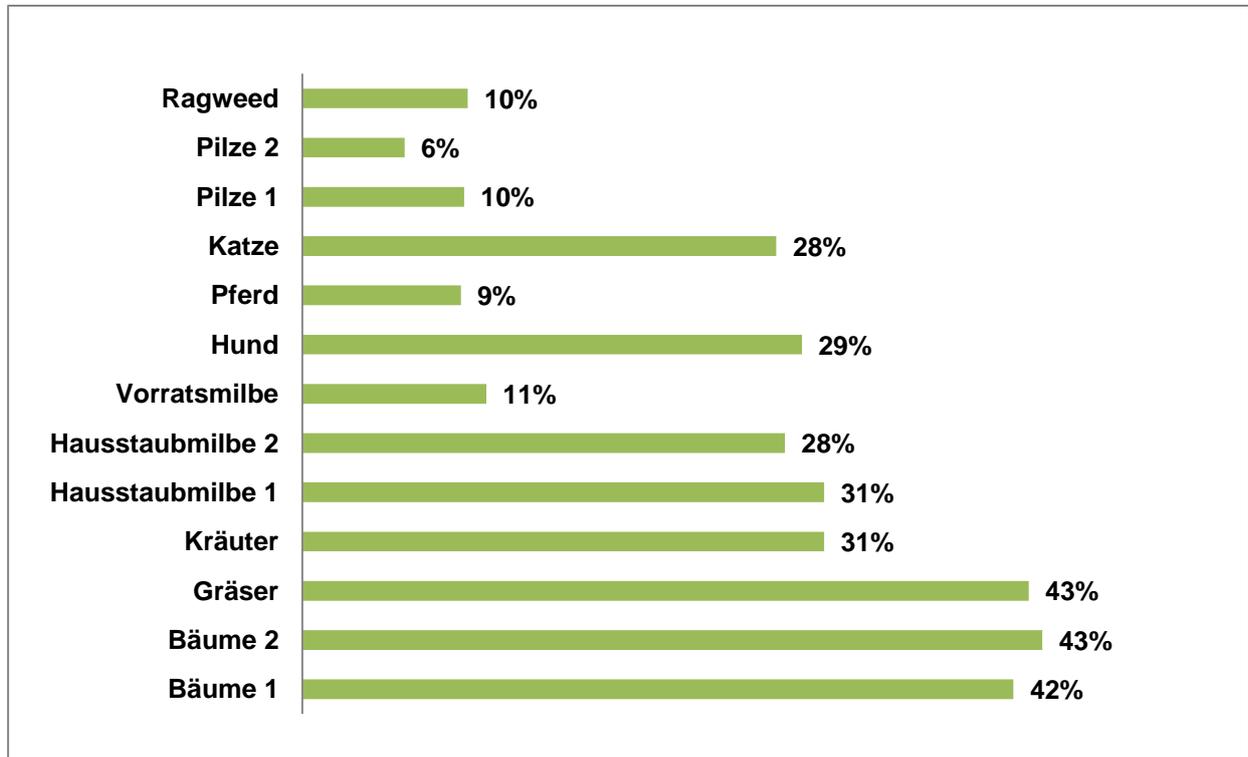


Abbildung 12: Sensibilisierungsspektrum der 6999 Patienten (Werte gerundet)

3.1.10 Sensibilisierungsstatus nach Allergengruppen und Geschlecht

Die 13 getesteten inhalativen Allergene wurden in vier Allergengruppen (Pollen, Milben, Tierepithelien und Pilzsporen; vgl. S. 28) eingeteilt. Bei 60,2 % der Studienteilnehmer und damit am Häufigsten, lag eine positive Sensibilisierung auf die Allergengruppe der Pollen vor (Tabelle 7), danach folgten die Allergengruppen der Tierepithelien mit 38,7 % und die der Milben mit 35,6 %. Auf Pilzsporen waren lediglich 12,9 % der Studienteilnehmer positiv sensibilisiert. Der größte geschlechtsspezifische Unterschied bestand hierbei in der Allergengruppe der Pollen, mit 63,1 % zu 57,9 % zugunsten der männlichen Patienten.

In den Allergengruppen der Tierepithelien und Pilzsporen war in Bezug auf das Geschlecht fast kein Unterschied auszumachen. Dieser lag lediglich zwischen 0,5 % bis

0,6 % zugunsten der männlichen Patienten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Sensibilisierungsstatus nach Allergengruppen und Geschlecht (n = Anzahl)

		Geschlecht					
		weiblich		männlich		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Pollen	nein	1654	42,1	1134	36,9	2788	39,8
	ja	2272	57,9	1939	63,1	4211	60,2
Milben	nein	2593	66,0	1913	62,3	4506	64,4
	ja	1333	34,0	1160	37,7	2493	35,6
Tierepithelien	nein	2413	61,5	1874	61,0	4287	61,3
	ja	1513	38,5	1199	39,0	2712	38,7
Pilzsporen	nein	3432	87,4	2667	86,8	6099	87,1
	ja	494	12,6	406	13,2	900	12,9

3.1.11 Ambrosiasensibilisierung

Die Anzahl der auf Ragweed positiv Sensibilisierten nimmt über die Erhebungsjahre 1998 bis 2008 zu (Abbildung 13). Von den 6999 Patienten wurden 2240 auf Ragweed

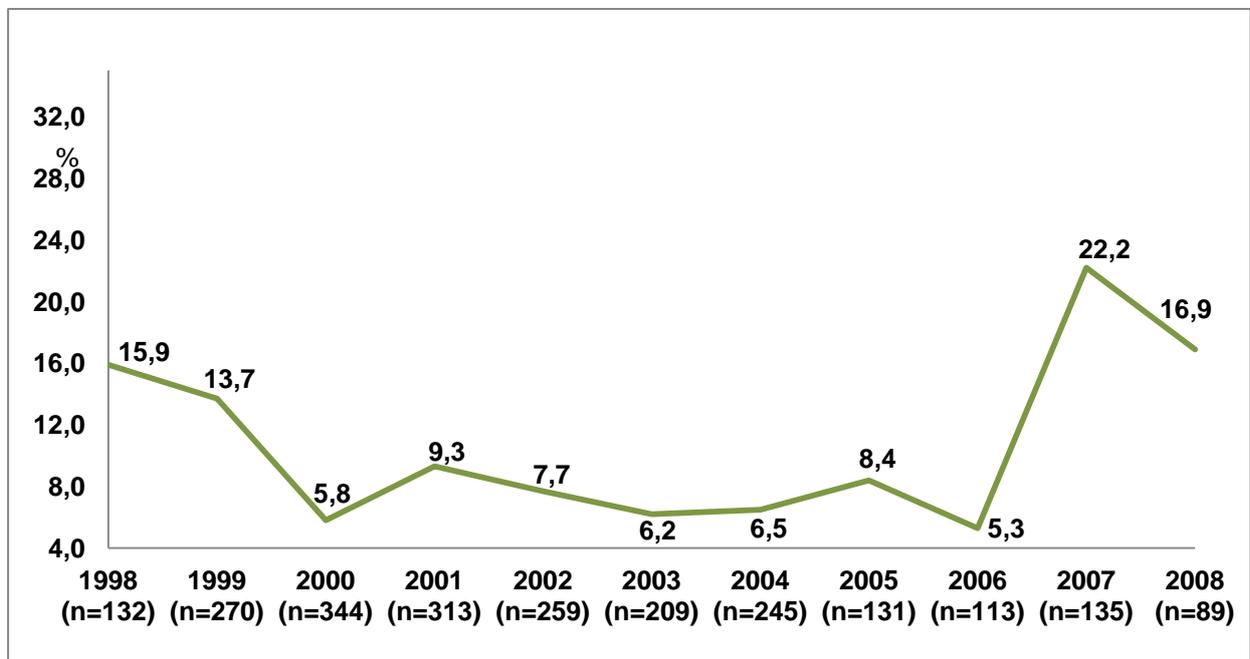


Abbildung 13: Ambrosiasensibilisierung bei 2440 Patienten von 1998 bis 2008 (n = Anzahl)

getestet. Bei 218 (9,7 %) lag insgesamt eine positive Sensibilisierung diesbezüglich vor.

Am Ende der 90iger Jahre lagen die Sensibilisierungsraten bei 15,9 % (1998) und 13,7 % (1999). Danach kam es zu einem deutlichen Absinken der positiv Sensibilisierten auf Werte von 9,3 % (2001) bis auf das Minimum von 5,3 % (2006). Das Maximum mit einer Sensibilisierungsraten von 22,2 % liegt im Jahr 2007. Auch im Jahr 2008 waren mit 16,9 % mehr Patienten sensibilisiert als in den Vorjahren. In Bezug auf das Geschlecht unterschieden sich die auf Ragweed positiv Sensibilisierten nur gering, dabei waren insgesamt 10,6 % des weiblichen und 8,7 % des männlichen Geschlechts positiv sensibilisiert (Tabelle 8).

3.1.12 Sensibilisierungsunterschiede zwischen den Geschlechtern

Tabelle 8: Sensibilisierungsraten der Allergene nach Geschlecht (n = Anzahl)

		Geschlecht					
		weiblich		männlich		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bäume 1 und 2	nein	2147	54,7	1573	51,2	3720	53,2
	ja	1779	45,3	1500	48,8	3279	46,8
Gräser	nein	2400	61,1	1611	52,4	4011	57,3
	ja	1525	38,9	1462	47,6	2987	42,7
Kräuter	nein	2791	71,1	2070	67,4	4861	69,5
	ja	1135	28,9	1003	32,6	2138	30,5
Hausstaubmilbe 1	nein	2814	71,7	2045	66,5	4859	69,4
	ja	1112	28,3	1028	33,5	2140	30,6
Hausstaubmilbe 2	nein	2882	73,4	2133	69,4	5015	71,7
	ja	1044	26,6	940	30,6	1984	28,3
Vorratsmilbe	nein	3540	90,2	2700	87,9	6240	89,2
	ja	386	9,8	372	12,1	758	10,8
Hund	nein	2779	70,8	2170	70,6	4949	70,7
	ja	1147	29,2	903	29,4	2050	29,3
Pferd	nein	3535	90,0	2808	91,4	6343	90,6
	ja	391	10,0	265	8,6	656	9,4
Katze	nein	2834	72,2	2220	72,2	5054	72,2
	ja	1092	27,8	853	27,8	1945	27,8
Pilze 1 und 2	nein	3432	87,4	2667	86,8	6099	87,1
	ja	494	12,6	406	13,2	900	12,9
Ragweed	nein	1072	89,4	950	91,3	2022	90,3
	ja	127	10,6	91	8,7	218	9,7

In Tabelle 8 sind die Sensibilisierungsraten aller inhalativen Allergene und ihre Geschlechtsverteilung dargestellt. Die höchsten Sensibilisierungsraten auf inhalative Allergene lagen bei beiden Geschlechtern in der Gruppe der Baumpollen, insgesamt waren 46,8 % der Getesteten positiv auf Baumpollen sensibilisiert (48,8 % männlichen und 45,3 % weiblichen Geschlechts). Die niedrigste Sensibilisierungsrate lag mit 9,4 % auf Pferdeepithelien vor, bei 10 % männlichen zu 8,6 % weiblichen Geschlechts.

Den deutlichsten geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf eine vorliegende positive Sensibilisierung bestand mit in der Gruppe der Gräser, wobei 47,6 % der männlichen und 38,9 % der weiblichen Getesteten positiv sensibilisiert waren.

Der geringste geschlechtsspezifische Unterschied lag auf Katzenepithelien vor, jeweils 27,8 % beider Geschlechter waren auf dieses Allergen positiv sensibilisiert.

4 Diskussion

4.1 Vergleich mit anderen Studien

In der vorliegenden retrospektiven Studie zur allergischen Sensibilisierung auf Aeroallergene konnten 6999 Patienten eingeschlossen werden.

Der Erfassungszeitraum erstreckt sich von 1998 bis 2008, wobei es sich nicht um Verlaufskontrollen der Sensibilisierungsraten handelt, sondern um 6999 verschiedene Individuen welche über die Jahre untersucht wurden. Von diesen mittels SPT untersuchten Patienten waren 70,0 % auf mindestens ein Aeroallergen positiv sensibilisiert, 30,0 % aller Getesteten zeigten keine positive Hautreaktion. Dies deckt sich auch mit vielen Studienergebnissen aus anderen Ländern.

4.1.1 Allgemeiner Sensibilisierungsstatus

Bei einer Vielzahl von Studien aus verschiedenen Regionen der Welt liegen die Sensibilisierungsraten auf mindestens ein Aeroallergen ähnlich hoch wie in der vorliegenden Arbeit, zwischen 60 % und 70 % [70, 71, 76, 77, 83, 84, 96]. Andere Autoren berichten von niedrigeren Sensibilisierungsraten auf mindestens ein Aeroallergen, aber immerhin noch von 47 % bis 60 % [58, 74, 75, 80, 81, 85, 97]. Auch im NHANES III waren 50 % der Kinder positiv auf ein Aeroallergen im SPT sensibilisiert [66]. Laut DEGS1 lag in Deutschland bei 33,6 % der Frauen und Männer zwischen 18 und 79 Jahren eine positive Sensibilisierung auf Aeroallergene vor, wobei hier jedoch die Testung mittels spezifischer IgE-Antikörper im Serum nachgewiesen wurde [57].

Im KIGGS wurden Kinder und Jugendliche auf zwanzig verschiedene Allergene getestet, mit Prävalenzraten von 40,8 % der Drei- bis Siebzehnjährigen und 46,6 % der Vierzehn- bis Siebzehnjährigen [13]. All diese Studien zeigen, dass eine Vielzahl der verschiedenen Bevölkerungsgruppen positiv auf Aeroallergene sensibilisiert sind, eine Aussage darüber, ob diese Sensibilisierung einen Krankheitswert hat, lässt sich aber so nicht machen, denn nicht jeder Sensibilisierte leidet an allergischen Beschwerden. Laut GA²LEN sind 15 % bis 20 % der EU-Bevölkerung asymptomatisch sensibilisiert [23], und auch im KIGGS zeigte sich, dass etwa ein Drittel der sensibilisierten Kinder keine allergischen Beschwerden hat [42].

Zusätzlich stellt sich die Frage, inwieweit die verschiedenen Studien überhaupt vergleichbar sind, denn für die allergische Sensibilisierung und das Auftreten von allergischen Symptomen spielen genetische Faktoren, Umgebungsfaktoren, geographische Faktoren und Klimaverhältnisse eine wichtige Rolle. Diese sind in den einzelnen Ländern jedoch sehr unterschiedlich.

Ob eine positive Sensibilisierung behandlungsbedürftig im Sinne einer Allergie wird, hängt auch vom jeweiligem Allergen selbst und der Region, in welcher der Patient lebt, ab [98]. Auch die Durchführung des SPT und die verwendeten Allergenextrakte sind von entscheidender Bedeutung für den Ergebnisvergleich von Studien. So liegt die Übereinstimmung von SPT-Ergebnissen und In-vitro-Tests spezifischer IgE-Antikörper im Serum je nach getestetem Allergen und dem Verfahren zur Bestimmung der IgE-Antikörper zwischen 85 % und 95 % [64].

In Abhängigkeit von der Testmethode und den Allergenen konnte auch gezeigt werden, dass In-vitro-Verfahren weniger sensitiv und/oder weniger spezifisch als der SPT sind [64], wohingegen SPT-Ergebnisse und Allergiesymptome gut miteinander korrelieren [99].

Zusammenfassend kann man sagen, dass einige Sensibilisierungen besser mit dem SPT und andere wiederum besser mit sIgE zu bestimmen sind [100]. Zu diskutieren ist natürlich auch die Population der Studie. In der vorliegenden Studie handelt es sich hauptsächlich um Patienten, welche mit bekannten Erkrankungen des allergischen Formenkreises, wie allergisches Asthma oder AR in die Asthma-Poliklinik der Charité kamen. Bei diesen Patientengruppen liegen meist höhere Sensibilisierungsraten für Aeroallergene als in der Allgemeinbevölkerung vor. Dies ist ein wahrscheinlicher Grund dafür, dass in dieser Studie bei 70,0 % der Population eine positive Sensibilisierung auf mindestens ein Aeroallergen aufgezeigt wurde.

Einige andere Studien zeigten bei Patienten mit AR, Asthma oder bekannter Atopie ähnliche Sensibilisierungsraten wie in der vorliegenden Arbeit [101-103]. Andererseits könnte es sein, dass eine höhere Anzahl von Patienten als bisher vermutet positiv sensibilisiert ist, jedoch eine mögliche Allergie asymptomatisch verläuft, denn es kann eine messbare positive Sensibilisierung auch ohne klinische Erkrankung oder Symptome vorhanden sein [104].

Wie Kim et al. [80] in einer koreanischen Population zeigen konnten, sind auch die

epidemiologisch relevanten Allergene von Region zu Region verschieden, und bei der hier untersuchten Population handelt es sich hauptsächlich um in einer Großstadt lebende Menschen.

Zahlreiche Studien bewiesen, dass in Ballungsgebieten und Großstädten eine höhere Prävalenz der allergischen Sensibilisierung für Aeroallergene als in ländlichen Gebieten vorliegt [57, 105, 106]. Wie der ECHRS, die ISAAC und die GA²LEN-Studie zeigten, hängen die Sensibilisierungsraten von der jeweiligen geographischen Region ab, zudem werden sie von der Dauer der Allergenexposition, von genetischen Verschiedenheiten und von der zunehmenden, globalen Mobilität der Menschen, der verschiedenen Pflanzenflora und der Stärke der verschiedenen Allergene, der Umweltverschmutzung und den Sensibilisierungsveränderungen über die Lebenszeit beeinflusst [64].

4.1.2 Erhebungsjahre

Warum es in den letzten Erhebungsjahren der vorliegenden Studie zu einer deutlichen Abnahme der positiv Sensibilisierten kommt, ist unklar. Es könnten verschiedene Faktoren dafür verantwortlich sein.

Dieser Trend zeigt sich aber auch in den Ergebnissen des DEGS1, dort wurde beobachtet, dass zwischen 1998 und 2011 die Summe allergischer Erkrankungen signifikant abgenommen, jedoch die Häufigkeit von Asthma bronchiale im selben Zeitraum zugenommen hat. Es wurden 8152 Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren in diese Studie eingeschlossen, von denen 7238 eines der 120 Untersuchungszentren besuchten und einen standardisierten ärztlichen Fragebogen zu allergischen Erkrankungen beantworteten. Dabei wird die Abnahme der allergischen Erkrankungen darauf zurückgeführt, dass besonders jüngere Patienten die Arzt diagnose "Kontakt ekzem" oder "Urtikaria" seltener angaben. Es könnte sich aber auch um einen tatsächlichen Rückgang dieser Erkrankungen bei Jüngeren durch eine geringere Verwendung von stark allergenen Stoffen wie beispielsweise Nickel in Modeschmuck handeln. Eine Möglichkeit ist auch, dass heutzutage aufgrund einer fehlenden Verschreibungspflichtigkeit vieler cortisonhaltiger Salben, eine zunehmende Selbstbehandlung erfolgt, ohne dass je zuvor eine ärztliche Diagnose gestellt wurde [86]. In Bezug auf die Prävalenz der Sensibilisierung gegen Aeroallergene wird im

DEGS1 im Vergleich jedoch von einer Zunahme von 29,8 % auf 33,6 % gesprochen [57].

Einerseits unterscheiden sich die Fallzahlen in der vorliegenden Arbeit von 2006 bis 2008 deutlich von denen der anderen Erhebungsjahre, zum anderen ist eine Veränderung der Populationszusammensetzung in diesen Jahren zu beobachten. In den Jahren von 2006 bis 2008 wurden prozentual deutlich mehr ältere Patienten auf eine vorliegende Sensibilisierung getestet als in den Vorjahren, und zusätzlich kann sich auch das Patientenkontext, welches untersucht wurde, geändert haben.

In Bezug auf das Geschlecht zeigt sich, dass von allen 6999 Patienten 71,6 % der Männer im Gegensatz zu 68,6 % der Frauen auf mindestens ein Aeroallergen positiv sensibilisiert waren. Nimmt man nur die positiv Sensibilisierten der Studie, so sind 55 % aller positiv Sensibilisierten weiblichen und 45 % männlichen Geschlechts, was vermutlich an der Zusammensetzung der Studienpopulation liegt.

4.1.3 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung betrug insgesamt 56,1 % Frauen zu 43,9 % Männern, genau wie in der ersten GA²LEN skin-test-Studie [55]. Dies könnte daran liegen, dass Frauen vermutlich allergische Beschwerden öfter für abklärungsbedürftig halten, als Männer, und Frauen auch insgesamt ihren Gesundheitszustand subjektiv schlechter einschätzen als Männer und deswegen öfter den Arzt aufsuchen [107].

Eine Vielzahl der anderen Vergleichsstudien bestätigt das Ergebnis, dass Männer häufiger auf Aeroallergene sensibilisiert sind als Frauen [68, 79, 81, 85, 108-110]. Besonders bei Kindern sind Jungen häufiger positiv sensibilisiert als Mädchen [58, 80, 111]. Auch Rönmark et al. [69] konnten in einer Vergleichsstudie von Schulkindern aus Schweden zeigen, dass die Prävalenz der positiven SPT von 1996 bis 2006 ansteigt und Jungen signifikant häufiger positiv sensibilisiert sind als Mädchen. Eine Zunahme der Prävalenz der Symptome eines Asthma oder einer AR konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Grund dafür könnte die Reduzierung der bekannten Risikofaktoren für Asthma, wie elterliches Rauchen oder Atemwegsinfektionen, sein. Dies verdeutlicht wiederum den Unterschied zwischen einer allergischen Sensibilisierung und einer klinisch relevanten Allergie. Welche Ursachen dem zu Grunde liegen, ist bisher noch nicht vollständig verstanden.

In wenigen Studien wurde Gegenzliches berichtet. Bei Koshak [112] beispielsweise waren von den an Asthma leidenden Patienten mehr Frauen (65,5 %) als Männern (35,5 %) positiv sensibilisiert, demgegenüber Lokai-Berisha et al. [73] keine Geschlechtsunterschiede bei ihren getesteten Patienten fanden.

Diese Ergebnisse könnten dadurch zustande gekommen sein, dass in beiden Studien die Patienten unter Allergien der Atemwege wie Asthma litten und dass in anderen Studien bewiesen werden konnte, dass Frauen eine höhere Prävalenz des anfallsweise auftretenden Asthmas haben als Männer [113, 114]. Für diese Prävalenzunterschiede wird eine vermehrte BHR (bronchial hyperresponsiveness) bei Frauen verantwortlich gemacht [115, 116]. Die Höhe der IgE-Werte hat wiederum einen Zusammenhang mit der BHR [117, 118], und es ist bekannt, dass bei Atopikern erhöhte IgE-Werte vorliegen. Jang et al. [78] konnten 2013 in ihrer Studie den Einfluss erhöhter IgE-Spiegel auf eine bestehende Allergensensibilisierung und einen Zusammenhang zwischen erhöhten IgE-Spiegel und Asthma aufzeigen.

Möglicherweise unterscheiden sich die Geschlechter auch in der Dauer der Expositionstärke, oder es liegen noch unerkannte, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Immunreaktion vor. Dies ist eine mögliche Erklärung für die Differenzen in der Sensibilisierung der Geschlechter. Aktuell gibt es aber noch keinen eindeutigen Beweis für den genauen Zusammenhang der verschiedenen Faktoren.

Ein weiterer Grund dafür, dass das männliche Geschlecht häufiger positiv sensibilisiert ist, könnte an den verschiedenen Aeroallergenen selbst liegen. So fanden Jarvis et al. [119] heraus, dass Männer deutlich mehr auf HDM und Gräserpollen sensibilisiert sind und auch ihr Total-IgE höher ist als bei Frauen. Eine signifikant erhöhte Sensibilisierung auf Gräserpollen und HDM beim männlichen Geschlecht wurde auch im DEGS1 beschrieben [57].

Im Vergleich der positiv sensibilisierten Frauen und Männer über die Jahre von 1998 bis 2008 kommt es in der vorliegenden Studie zu einer deutlichen Angleichung zwischen den Geschlechtern. Dies stimmt mit den Daten des DEGS1 überein. Im BGS98 unterschieden sich Frauen (25,4 %) und Männer (34,1 %) noch signifikant in ihren Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene. Im DEGS1 konnte hierfür kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet werden, es kam aber im Vergleich zum BGS98 bei Frauen zu einem signifikanten Anstieg der Sensibilisierungen gegen Aeroallergene von 25,4 % auf 32 %. Im Gegensatz dazu trat bei Männern mit 34,1 % zu

35,2 % im selben Zeitraum keine signifikante Sensibilisierungszunahme auf [57]. Die möglichen Ursachen dieser Entwicklung sind weitestgehend ungeklärt und gilt es weiterhin zu erforschen.

4.1.4 Altersgruppen

In der vorliegenden Arbeit ist die Studienpopulation in drei Altersgruppen eingeteilt worden, wobei 85 % der Teilnehmer der Altersgruppe 18-65 Jahre angehören. Im Vergleich dieser Gruppen fand sich, dass mit 82,5 % der Anteil der positiv Sensibilisierten in der Altersgruppe bis maximal 17 Jahre am höchsten und mit 43,2 % in der Altersgruppe über 65 Jahre am niedrigsten liegt. Es sind also fast doppelt so viele junge Teilnehmer positiv sensibilisiert wie alte Teilnehmer oder andersherum gesagt, Teilnehmer über 65 Jahre sind signifikant seltener positiv auf Aeroallergene sensibilisiert als Jüngere.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen des DEGS1 überein, dort nahm die Prävalenz der positiven Sensibilisierung auf Inhalationsallergene mit dem Alter graduell ab, von beispielsweise 45,1 % in der Gruppe der 18 bis 29-Jährigen bis auf 19,5 % bei den 70 bis 79-Jährigen [57].

Auch andere Studien zeigen in Bezug auf die unterschiedliche Sensibilisierung zusammengefasster Altersgruppen ähnliche Ergebnisse. So konnten Blomme et al. [68] in einer Prävalenzstudie der allergischen Sensibilisierung aus Belgien zeigen, dass die allergische Sensibilisierung bei jüngeren Menschen gesteigert ist, ihr Maximum im Alter zwischen zwanzig und vierzig liegt und ältere Menschen signifikant weniger positiv sensibilisiert sind. Aydin et al. [71] werteten retrospektiv SPT von an AR leidenden Patienten in Istanbul aus, dabei lagen positive Sensibilisierungen deutlich häufiger im Alter bis vierzig vor und nahmen in den meisten Allergengruppen im Alter ab. In der Gruppe der unter Zwanzigjährigen waren hier 58,5 % auf HDM positiv sensibilisiert, in der Gruppe der über Sechzigjährigen lediglich 24,7 %.

In Norditalien untersuchten Tosi et al. [120] die Prävalenz der allergischen Sensibilisierung gegen Aeroallergene bei 1100 Patienten mittels SPT. Dabei verglichen sie die positive Sensibilisierung auf Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) und Gräserpollen in den Jahren 1999 und 2006 nach Altersgruppen. Hier zeigte sich wie in der vorliegenden Studie, dass die allergische Sensibilisierung in der Altersgruppe über

sechzig deutlich geringer ist als in den jüngeren Altersgruppen. Die höchsten Werte der positiv Sensibilisierten lagen mit 67,6 % auf Ragweed, 77,7 % auf Gräserpollen im Jahre 1999 und mit 56,4 % auf Ragweed, 74,9 % auf Gräserpollen im Jahre 2006 in der Altersgruppe unter vierzig vor.

Auch Sheehan et al. [58] konnten bei Kindern aus Boston ansteigende und hohe Sensibilisierungsraten auf verschiedene Aeroallergene in ihren gebildeten Altersgruppen nachweisen. Bestätigt wird dies auch durch die Daten des BGS90/92 und des BGS98, hier zeigte sich klar, dass ältere Personen aus Deutschland weniger häufig sensibilisiert sind als Jüngere [9].

Warum die Sensibilisierungsraten auf Aeroallergene bei jüngeren Patienten in der vorliegenden und auch anderen Studien höher sind als bei älteren Patienten ist noch nicht vollständig geklärt.

Natürlich spielt die Zusammensetzung der untersuchten Population eine wichtige Rolle, genauso wie die Region, aus der die Population stammt. Handelt es sich bei den mittels SPT Getesteten um Patienten, bei denen bereits eine ärztlich diagnostizierte allergische Erkrankung vorliegt, oder um asymptomatische Patienten. Zudem sind die erhobenen Ergebnisse von Kindern und Erwachsenen schwer zu vergleichen. Bewiesen ist, dass die Prävalenz von allergischen Erkrankungen und auch die allergische Sensibilisierung weltweit in den letzten Jahrzehnten und bis heute angestiegen sind [1-3, 10].

Wenn ältere Patienten weniger auf Aeroallergene positiv sensibilisiert sind als Jüngere, so muss auch die ansteigende Sensibilisierungsprävalenz der heutigen Zeit im Zusammenhang mit den jüngeren Patienten stehen. Für häufige Allergien im späteren Leben können auch unterschiedliche Lebensumstände in der frühen Kindheit verantwortlich gemacht werden [9]. Ältere Patienten sind aber durchaus noch in der Lage, eine neue allergische Sensibilisierung zu entwickeln oder an einer Allergie zu erkranken, dies aber in einem geringeren Maße als jüngere Patienten [121].

Aufgrund der deutlich geringeren Anzahl der jüngeren Patienten in der vorliegenden Arbeit, bei jedoch häufigerer positiver Sensibilisierung, ist es durchaus denkbar, dass bei jüngeren Patienten die Allergie häufiger asymptomatisch verläuft als bei Älteren und die Jüngeren als Folge dessen auch im realen Leben weniger einen Arzt aufsuchen.

Ebenfalls haben sich der Lebensstil, die Lebensverhältnisse, die Umweltbelastung, das Klima und viele weitere Faktoren, welche unsere Gesundheit entscheidend beeinflussen können, verändert. Patienten, die jetzt über sechzig Jahre alt sind, waren

in ihrer Kindheit anderen Umgebungsfaktoren ausgesetzt als Kinder heutzutage. Faktoren wie in der Hygienehypothese [35] beschrieben, können eine Rolle spielen. Die Industrie allgemein, die Landwirtschaft und auch die Lebensmittelindustrie haben sich verändert, früher lebten mehr Menschen im ländlichen Raum und heute leben mehr Menschen in der Stadt. Auch die Diagnostik und Therapie in der Medizin hat sich verändert und Kinder gehen in der jetzigen Zeit mehr in Kindertagesstätten als früher. All diese Faktoren beeinflussen sicherlich unseren Körper und seine Fähigkeit auf Allergene zu reagieren.

Weitere Forschungsansätze sollten klären warum Naturstoffe wie Pollen, Haare und Milben mit denen der Mensch seit seiner Entstehung Kontakt hat, ausgerechnet in unserer heutigen Zeit zu vermehrten Allergien und Beschwerden führen. Dabei könnten mögliche Zusammenhänge in Bezug auf eine heutzutage höhere Lebenserwartung, höhere Schadstoffbelastung und die Zunahme toxischer Stoffe in der Umwelt, wie beispielsweise Ozon, Ruß oder Aluminium, untersucht werden. Dies sollte weiterhin Bestandteil der aktuellen Forschung sein.

4.1.5 Anzahl positiver Sensibilisierungen

Im Vergleich der positiv Sensibilisierten der vorliegenden Studie auf das Vorhandensein einer Mono- oder Polysensibilisierung zeigte sich, dass mit 62,9 % zu 7,1 % fast neunmal so viele Patienten polysensibilisiert sind. Es traten bei den Monosensibilisierungen nur geringe Altersgruppenunterschiede auf. Im starken Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse im Bereich der Polysensibilisierung. In der Altersgruppe bis max. 17 Jahre lag die mit Abstand höchste Polysensibilisierung vor. Es waren mit 73,2 % zu 33,8 % mehr als doppelt so viele max. 17-Jährige polysensibilisiert wie bei den über 65-Jährigen. Die meisten Patienten ohne jegliche Sensibilisierung kamen aus der Altersgruppe über 65 Jahre.

In einigen Vergleichsstudien zeigten sich noch höhere Polysensibilisierungen bei Patienten. So waren bei Majkowska-Wojciechowska et al. [70] 63,7 % der städtischen Schulkinder positiv auf mindestens ein Aeroallergen sensibilisiert und von diesen 63,7 % wiederum über 70 % polysensibilisiert. Auch Pendino et al. [76] konnten bei 83,3 % der Patienten mit Wheezing eine Polysensibilisierung ermitteln.

Ähnlich hohe Polysensibilisierungen wie in der vorliegenden Arbeit liegen aus China

und Thailand vor. Kim JS et al. [81] untersuchten die Prävalenzunterschiede von Atopie und allergischen Krankheiten bei Erwachsenen und Kindern in einer ländlichen Region Chinas und konnten bei 47,2 % der Personen eine Atopie mittels SPT nachweisen. Von diesen Atopikern waren 63,6 % polysensibilisiert. Ebenso wurden in Thailand bei kindlichen Asthmatikern Polysensibilisierungsraten von 61 % aufgezeigt [83].

Im DEGS1 wird von einer vorliegenden Monosensibilisierung auf alle getesteten Allergene in 11,2 % der Fälle gesprochen, demgegenüber sind ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit 75 % der positiv Getesteten polysensibilisiert [57]. Auch Yuen et al. [77] fanden bei über 50% ihrer Patienten mit chronischer Rhinitis in Hong Kong eine Polysensibilisierung. Zudem konnten sie aufzeigen, dass es bei SPT positiven Patienten wahrscheinlicher ist, früher an einer chronischen Rhinitis zu erkranken sowie ein Asthma oder ein atopisches Ekzem zu entwickeln. Pendino et al. [76] fanden in einer relativ kleinen Studienkohorte von 100 Kindern mit Wheezing eine vorliegende Polysensibilisierung in 83,3 % ihrer Fälle. Auch Ciprandi sowie Miguères et al. [122, 123] fanden bei an AR leidenden Patienten Polysensibilisierungsraten von 74,3 % und 73,5 %. Polysensibilisierungen sind bei Patienten mit Allergien sehr verbreitet, die Prävalenz hängt von der jeweiligen Population selbst sowie ihrem Lebensraum ab und kann sich mit der Zeit verändern [124].

Warum die Meisten der positiv Sensibilisierten deutlich mehr polysensibilisiert als monosensibilisiert sind, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Zudem haben viele der Vergleichsstudien keine Angaben über das Vorliegen von Mono- und Polysensibilisierungen gemacht. Ein möglicher Grund hierfür könnte das Auftreten von Kreuzreaktivitäten sein. Zudem ist es denkbar, dass ein Individuum, welches bereits monosensibilisiert ist und bei einem Allergenkontakt entsprechend reagiert, durch diese allergische Reaktion und deren Häufigkeit, eine generell höhere Bereitschaft in sich trägt, auch auf andere Allergene oder Stoffe mit einer allergischen Reaktion zu antworten oder auch eher sensibilisiert zu werden. Je mehr positive Sensibilisierungen für verschiedene Allergene vorliegen (Polysensibilisierungen), desto höher scheint die Wahrscheinlichkeit, dass eine allergische Reaktion durch potentielle Erreger auftritt. Durch eine höhere Anzahl von allergischen Reaktionen und wiederholten Beeinflussungen des Immunsystems wiederum ist es auch für das einzelne Individuum wahrscheinlicher, im Laufe des Lebens eine chronische Allergie zu entwickeln. Dies

könnte mit dem sogenannten Etagenwechsel (allergic march) in Verbindung stehen [43].

Die allergische Sensibilisierung ist signifikant mit der Entstehung eines Asthmas verbunden und scheint eher ein Marker für die Entwicklung eines Asthmas zu sein, als lediglich ein auslösender Faktor [125]. Im KiGGS konnte gezeigt werden, dass beispielsweise die Prävalenz von Heuschnupfen als auch von anderen atopischen Erkrankungen durch das Vorliegen einer Sensibilisierung gegen mindestens ein einziges der untersuchten Allergene signifikant erhöht wird, dies jedoch je nach Art des Allergens in unterschiedlichem Ausmaß [42]. Hier gilt es weiterhin, den aktuellen Forschungsstand zu vertiefen und weitere Verlaufsstudien im Bezug auf das Vorliegen von Mono- oder Polysensibilisierungen durchzuführen. Auch sollten Follow-up-Studien mit den gleichen Probanden über Jahre hinweg initiiert werden, um so gegebenenfalls eine Zunahme der Sensibilisierungen des einzelnen Probanden zu beobachten.

4.1.6 Aeroallergengruppen

Die vorherrschende Aeroallergengruppe in der vorliegenden Arbeit stellen die Pollen dar. Über 60 % der Studienteilnehmer sind auf Pollenallergene positiv sensibilisiert. Aus dieser Gruppe stammen auch die meisten der dreizehn getesteten Allergene. Deswegen erscheint es wenig verwunderlich, hier die höchsten Sensibilisierungsraten als Gesamtsumme positiver Sensibilisierungen vorzufinden. Aber auch in anderen Arbeiten bestand für Pollenallergene die höchste Sensibilisierung. So waren bei Aydin et al. [71] in Istanbul auch 44,3 % der Studienteilnehmer mit diagnostizierter AR auf Pollen positiv sensibilisiert. Bei Emin et al. [126] lagen die Sensibilisierungsraten der Kleinkinder mit Wheezing für mindestens ein Aeroallergen, aus der Gruppe der Pollen bei 52,1 %. Im Iran bestanden Sensibilisierungen auf Pollenallergene von Kräutern, Gräsern und Bäumen zwischen 89 % und 75 % [127] und waren somit deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit. In Boston konnten Sheehan et al. [58] neben HDM Sensibilisierungen auf Baumpollen von 56,4 % aufzeigen, was so nicht erwartet wurde. Zum Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse mit anderen Daten aus Deutschland, eignen sich die Daten des KiGGS und des DEGS1. Im KiGGS beispielsweise wird eine 47,6 % Sensibilisierung auf mindestens ein Pollenaeroallergen beschrieben [42]. Dagegen sind die Daten im DEGS1 nur für einzelne Pollengruppen

(Gräserpollen, Baumpollen, Kräuterpollen) aufgeführt [57] und gestalten so einen genauen Vergleich schwierig. Der größte Schwachpunkt im Vergleich der verschiedenen Studien in Bezug auf die Pollensensibilisierung ist die immense Artenvielfalt der untersuchten Aeroallergene. Je nach Region und Kontinent sind die getesteten Pollenallergene unterschiedlicher Herkunft und Gattung, dadurch wird ein direkter Vergleich erschwert. Einfacher hingegen gestaltet sich der Vergleich der verschiedenen Studien in Bezug auf das Vorliegen einer HDM-Sensibilisierung. HDM, insbesondere Der. pt. und Der. f., sind im Gegensatz zu bestimmten Gräsern oder Bäumen weltweit verbreitet. In fast allen Arbeiten zum Thema Allergie werden sie erwähnt. Insgesamt 38,7 % der hier untersuchten Studienteilnehmer wurden positiv auf eine bestehende Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben getestet. Heinzerling et al. [55] konnten innerhalb Europas die höchsten Sensibilisierungsraten für HDM mit 68 % in Portugal und 51 % in Dänemark aufzeigen. In Polen konnten Majkowska-Wojciechowska et al. [70] mit 39 %, bei im städtischen Raum lebenden Kindern in etwa gleiche Sensibilisierungsraten wie in der hier vorgelegten Arbeit aufzeigen. Dies war mit 25,9 % positiver Patienten auf HDM auch in Belgien bei Blomme et al. [68] der Fall. Im Vergleich der vorliegenden Daten mit denen des BGS2013 liegen dort die Sensibilisierungsraten auf HDM mit 15,9 % deutlich niedriger. Auffällig war eine abnehmende Sensibilisierung auf HDM mit zunehmendem Patientenalter [57]. Deutlich höhere Sensibilisierungsraten auf HDM konnten in mehrere Studien aus dem amerikanischen, asiatischen und arabischen Raum beobachtet werden, welche bereits im aktuellen Forschungsstand dieser Arbeit beschrieben wurden [58, 78, 79, 82, 83, 112].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine positive Sensibilisierung auf HDM weltweit auftritt, aber starken Schwankungen unterlegen ist. Dabei wird in vielen Studien berichtet, dass HDM besonders in feuchtheißen Regionen auftritt [82]. In Thailand stellen HDM die wichtigsten auslösenden Allergene für Asthmatiker dar, und es wird vermutet, dass in Bezug auf die verschiedenen HDM-Spezies diverse Kreuzreaktionen dafür verantwortlich sind [83]. Für eine zunehmende Sensibilisierung auf sogenannte Indoor-Allergene wie HDM wird ein vermehrter Indoor-Lifestyle verantwortlich gemacht. So sind laut Koshak et al. [112] Temperaturen von 22°-26° C, moderne Häuser und Matratzen der ideale Lebensraum für HDM.

Da es sich bei der hier untersuchten Studienpopulation um in der Großstadt lebende Menschen handelt, welche in über 60 % der Fälle polysensibilisiert sind, ist es nicht verwunderlich, dass auch ein hoher Anteil auf HDM positiv sensibilisiert ist. Zudem wurde nachgewiesen, dass Patienten mit Asthma, Atopie oder AR auffallend häufig auf HDM positiv sensibilisiert sind. Dies könnte ein möglicher Grund für die erhöhten HDM-Sensibilisierungen in der vorliegenden Studie sein, da die Patienten hauptsächlich wegen allergischen Beschwerden die Asthma-Poliklinik aufsuchten und dementsprechend auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, positiv auf HDM sensibilisiert zu sein.

4.1.7 Ambrosia

In aller Munde ist heutzutage weltweit die zunehmende Sensibilisierung und Verbreitung von Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.). Nun konnte in dieser Arbeit auch erstmals für Berlin eine positive Sensibilisierung auf Ragweed bei insgesamt 9,7 % der untersuchten Studienpopulation aufgezeigt werden. Dabei waren im Jahr 2008 deutlich mehr Patienten auf Ragweed positiv sensibilisiert als zu Beginn im Jahr 1998. Ein signifikanter Unterschied der Sensibilisierung zwischen den Geschlechtern war nicht nachzuweisen.

Am weitesten verbreitet ist Ragweed in den USA, dort wurden in einer Studie Sensibilisierungsraten von 26,2 % in der Allgemeinbevölkerung erhoben [56]. Doch auch in Europa kommt es zu steigenden Sensibilisierungsraten. Eine von GA²LEN durchgeführte Studie aus dem Jahr 2006 geht von einer europaweiten Gesamtsensibilisierungsrate von 10-15 % aus. In Deutschland sind laut GA²LEN 15,7 % der Bevölkerung positiv auf Ragweed sensibilisiert, als Grund für die steigenden europaweiten Sensibilisierungsraten wird der fortschreitende Klimawandel und die damit verbundene Ausbreitung von Ragweed angeführt [128].

In Frankreich und Italien, Regionen mit eher starkem Ragweedbewuchs, traten bei bis zu 12 % der Bevölkerung Allergien auf, welche mit Ragweedpollen in Verbindung stehen [60]. Schon älteren Studien zufolge lagen bereits 1976 und 1977 in einigen Regionen Zentraleuropas durchschnittliche Sensibilisierungsraten von 10-14 % für Ragweed vor [129].

In einer Studie (1989 bis 2008) aus Legnano (Norditalien) konnten Steigerungen einer

Sensibilisierung für Ragweed von 13 % im Jahr 1989 auf 47 % im Jahr 2008 beobachtet werden, wobei im selben Zeitraum die Zahl der Pollensensibilisierten lediglich von 50 % auf 60 % stieg [120]. Auch Heinzerling et al. berichteten von der höchsten Verbreitung in Ungarn mit 53,8 % und Sensibilisierungsraten zwischen 2,3 % bis 18,6 % in den anderen europäischen Ländern. In Deutschland (Berlin und München) waren hierbei 14,4 % positiv auf Ragweed sensibilisiert [55]. Dies deckt sich in etwa mit den vorliegenden Ergebnissen. Im DEGS1 werden Sensibilisierungsraten von 11,2 % auf Kräuterpollen beschrieben, zu welchem auch Ragweed zugehörig ist. Es wird dort von einem sich schnell verbreitenden Neophyten gesprochen [57].

Mittlerweile ist diese Ausdehnung nicht nur in den südlichen Regionen Europas, sondern auch im Süden und Osten Deutschlands weit fortgeschritten. Dies spiegelt sich auch in Pollenmessungen wieder, sodass in den nächsten Jahren von einer deutlichen Steigerung der Ambrosiasensibilisierung ausgegangen werden muss [63]. Mehreren Studien zufolge sind die Allergene des Ragweed schneller und häufiger als andere Allergene in der Lage, Sensibilisierungen auszulösen [60, 62]. Auch eine bestehende Polysensibilisierung gegen andere Aeroallergene scheint das Risiko zu erhöhen, auf Ragweed positiv sensibilisiert zu werden [129, 130].

Auch hier gilt es, weiter neuere Studienergebnisse zu generieren. Es wird interessant zu verfolgen sein, ob Ragweed sich auch weiterhin schnell weiterverbreiten wird, und inwiefern es möglich ist, diese Verbreitung nachzuweisen und gegebenenfalls aufzuhalten. Auf jeden Fall sollte Ragweed heutzutage in jedem Standard-Panel beim SPT in Deutschland enthalten sein.

4.2 Stärken und Schwächen der Arbeit

In dieser Studie wurden 6999 Datensätzen von verschiedenen Individuen untersucht, dementsprechend handelt es sich um eine große Studiengruppe. Es wurden fast ausschließlich valide Daten wie Alter, Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten erhoben, welche mögliche Fehler oder subjektive Beurteilungsfehler minimieren konnten. Zudem stellt das einheitlich durchgeführte Testsystem, welches im Zeitraum von 1998-2008 an der Klinik für Infektiologie der Charité verwendet wurde, einen Vorteil gegenüber anderen weltweiten Studien dar. Der Pricktest ist einfach und kostengünstig durch geschultes Personal durchzuführen, und es bedarf keiner aufwendigen und

teuren Apparatur. Dadurch konnten eventuelle Fehler durch bestehende verschiedene Testsysteme vermieden werden, wobei dies eine hohe Relevanz bei der Diagnostik von Krankheiten hat. Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Studien ist die Länge des Studienzeitraumes von zehn Jahren.

Kritisch zu bewerten ist, dass es sich lediglich um eine Punktprävalenz der Daten handelt, da alle Studienteilnehmer nur einmal an einem bestimmten Tag innerhalb der zehn Jahre mittels SPT getestet wurden. Das heißt, es liegen keine Ergebnisse darüber vor, ob sich die Sensibilisierung des einzelnen Teilnehmers verändert hat. Die Ablesung der SPT und das Ausmessen der Quaddelgrößen stellt eine Fehlerquelle dar, dabei können individuelle Messfehler und subjektive Beobachtungsfehler durch den Untersucher auftreten.

Fehler bei der Durchführung des SPT sind zu vernachlässigen, da dieser standardisiert nach Leitlinie durchgeführt wurde.

Bei allen praktischen Arbeiten rund um die Testdurchführung kann es jedoch zu Fehlern kommen. Auch Übertragungsfehler der Testergebnisse und Falschbeschriftungen von Testbögen sind letztendlich nie zu 100 % auszuschließen.

Denkbar ist auch, dass Materialfehler wie Unreinheit der Lanzetten oder eine Überlagerung und Falschetikettierungen der Allergenextrakte aufgetreten sind. All diese Ungleichheiten könnten die Ergebnisse verändert haben, enthalten aber in der Regel nur geringe Abweichungen. Sicherlich wurden die Testergebnisse durch die Fallzahlen der einzelnen Erhebungsjahre beeinflusst, hierbei hätten homogenere Gruppengrößen gerade zum Ende des Erfassungszeitraumes vorherrschen können.

Falsch negative Ergebnisse könnten eventuell dadurch entstanden sein, dass ein Patient auf andere Aeroallergene allergisch ist, welche nicht in unserem Test-Panel enthalten waren. Weiterhin kann der Patient selbst Fehler in die Studie eingebracht haben. Eventuell hat er doch Antihistaminika, Kortison oder andere Medikamente vor dem Testbeginn eingenommen. Auch wurden keine bestehenden Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen, Alkoholkonsum oder Begleiterkrankungen mit Ausnahme derer, welche als Ausschlusskriterien der Studie galten, abgefragt.

Wichtig ist auch zu erwähnen, dass es sich bei dieser Studie um eine Sensibilisierungsstudie handelt. Es wurden keine Symptome oder Beschwerden der Patienten erhoben, weder vom Asthma, der Atopie noch von der AR.

5 Zusammenfassung

Allergische Erkrankungen stellen im Hinblick auf ihre weltweit zunehmende Verbreitung und den damit verbundenen Behandlungskosten ein zunehmendes globales Problem der heutigen Zeit dar. Etwa ein Viertel der Weltbevölkerung leidet derzeit an einer IgE-vermittelten Hypersensitivität [1], und ein Ende der zunehmenden Verbreitung ist nicht in Sicht. Aufgrund einer hohen Chronifizierungsrate der Erkrankungen des allergischen Formenkreises besteht im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen eine lebenslange Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit dementsprechend häufigen Ausfallzeiten auf dem Arbeitsmarkt und erhöhten Behandlungskosten.

Insbesondere der körperliche Sensibilisierungsstatus gegenüber verschiedensten Allergenen steht im engen Zusammenhang mit den Symptomen oder dem Ausbruch einer allergischen Erkrankung.

Im Hinblick darauf stand im Vordergrund dieser Arbeit den Sensibilisierungsstatus von verschiedenen inhalativen Aeroallergenen einer großen innerstädtischen Population aus dem deutschsprachigen Raum zu bestimmen und ihn mit internationalen Studien zu vergleichen, um so Prävalenzraten, Geschlechts- und Altersgruppenunterschiede, eine mögliche Zunahme der Ragweedsensibilisierung oder gegebenenfalls zeitliche Veränderungen und andere Tendenzen aufzuzeigen.

Dabei wurden die Daten einer Population von 6999 Patienten aus Berlin retrospektiv ausgewertet. Diese hatten im Zeitraum von 1998 bis 2008 einmalig die Asthma-Poliklinik der Charité aufgrund bestehender allergischer Symptome oder ohne Symptome aufgesucht und sich einem einheitlichen SPT unterzogen. Hierbei erfolgte die Pricktestung mit verbreiteten Aeroallergenen. Die SPT-Ablesung erfolgte durch geschultes Fachpersonal, welches die Ergebnisse auf einheitlichen Testbögen dokumentierte. Die Datensätze wurden hinsichtlich ihres Sensibilisierungsstatus, im Bezug auf das Geschlecht, das Alter und die verschiedenen Aeroallergengruppen statistisch ausgewertet.

Insgesamt bestand bei 70 % der Patienten eine positive Hautreaktion auf mindestens ein inhalatives Aeroallergen. Männer sind häufiger positiv sensibilisiert als Frauen, aber über den gesamten Zeitraum von 1998 bis 2008 gesehen, glichen sich die Geschlechter bezüglich ihres positiven Sensibilisierungsstatus an.

Mit 82,5 % sind jüngere Patienten (max. 17 Jahre) signifikant häufiger positiv sensibilisiert als ältere Patienten (über 65 Jahre). Von allen positiv Sensibilisierten konnte bei 62,9 % eine Polysensibilisierung nachgewiesen werden. Demzufolge besteht in über der Hälfte der Fälle aller positiv Sensibilisierten eine Sensibilisierung auf mehr als ein Aeroallergen. Ebenso zeigte sich, dass jüngere Patienten signifikant häufiger polysensibilisiert sind als Ältere!

Gründe hierfür könnten bestehende Kreuzreaktivitäten sowie die Veränderung des menschlichen Lebensraumes, und die sich veränderte Interaktion zwischen Mensch und Umwelt in den letzten Jahrzehnten sein.

Als vorherrschende Aeroallergengruppe konnten die Pollenallergene identifiziert werden. Auf sie reagierten 60,2 % aller positiv Sensibilisierten mit einer positiven Hautreaktion. Bei 9,7 % von 2440 Studienteilnehmern lag eine positive Ragweedsensibilisierung vor, welche sich in den letzten Erhebungsjahren deutlich erhöht hat. Dies könnte einerseits an dem hohen allergischen Potential liegen, welches Raagweed zugeschrieben wird, oder möglicherweise auch an einer vorbestehenden Polysensibilisierung.

Die Studie zeigt die Häufigkeit einer positiven Sensibilisierung und Polysensibilisierung gegenüber Aeroallergen in Deutschland. Es ist bekannt, dass die Symptome und das Auftreten allergischer Erkrankungen wie AR, Asthma und Atopie in einem engen Zusammenhang mit einem positiven Sensibilisierungsstatus stehen. Eine einfache, weltweit einsetzbare, kostengünstige und gut vergleichbare Variante, den Sensibilisierungsstatus eines Patienten zu bestimmen, stellt der SPT dar. Dieser sollte weltweit standardisiert werden, um das globale Problem der Allergien besser beurteilen zu können und Studien vergleichbarer zu machen. Auch könnten zusätzlich zum Sensibilisierungsstatus Krankheitssymptome oder begleitende Risikofaktoren in weiteren Studien mit erfasst werden, um so weiteren Aufschluss über die Entstehung von Allergien zu erlangen.

Es ist festzustellen, dass eine vorliegende positive Sensibilisierung allein per se noch keine Allergie entstehen lässt, aber den Anfang einer schweren chronischen Erkrankung darstellen kann. Weitere Studien zu diesem Thema sind medizinisch und weltwirtschaftlich von höchstem Interesse und werden in den nächsten Jahrzehnten noch mehr in den Fokus der Forschung geraten.

6 Literaturverzeichnis

1. Böcking C, Renz H, Pfefferle P: Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2012; 55: 303-307.
2. Beasley R, Mutius EV: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351(9111): 1225-1232.
3. Isolauri E, Huurr A, Salminen S, Impivaara O: The allergy epidemic extends beyond the past few decades. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1007-1010.
4. Hermann- Kunz E, Thierfelder W: Verbreitung allergischer Krankheiten in Deutschland. Berlin: Robert Koch-Institut, 2002; 12-16.
5. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D: Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 110-124.
6. Gergen PJ, Weiss KB: The increasing problem of asthma in the United States. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 823-824.
7. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ: Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the National study of Health and Growth 1973 - 1986. BMJ 1990; 300: 1306-1310.
8. Hermann- Kunz E: Allergische Krankheiten in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Studie. Bundesgesundheitsblatt 2000; 43: 400-406.
9. Ring J: Allergie als Volkskrankheit. In: Ring J, Barchert C, Bauer CP, et al., eds. Weißbuch- Allergie in Deutschland, vol 3. München: Springer Medizin 2010; 17-63.
10. Renz H, Kamininski A, Pfefferle P: Volkskrankheit Allergie – eine interdisziplinäre Herausforderung für die medizinische Forschung In: Immunologie DGfAk, ed. Allergieforschung in Deutschland-Ein Atlas mit Bestandsaufnahme, Defizit- und Bedarfsanalyse. Marburg, 2008; 8-13.
11. ISSAC: Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international study of asthma and allergies in childhood (ISSAC) Steering Committee. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
12. Heinrich J, Richter K, Frye C, et al.: European Community Respiratory Health Survey in Adults(ECRHS). Pneumologie, vol 56. Stuttgart
New York: Georg Thieme Verlag, 2002; 297-303.
13. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W: Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents(KiGGS). Bundesgesundheitsblatt 2007; 50: 701-710.
14. von Pirquet C: Allergie. Münchner Medizinische Wochenschrift 1906; 30: 1457-1458.
15. Ring J: Angewandte Allergologie, 2 ed. München, 1988 MMV Medizin Verlag).
16. Kroegel C, Bartuschka B, Henzgen M: Allergie - Pathomechanismen und Krankheitsbilder. In: Matthys H, Seeger W, eds. Klinische Pneumologie, vol 4. Heidelberg, London, New York: Springer-Verlag Berlin, 2008; 115-161.
17. Gell PGH, Coombs RRA: Clinical aspects of immunology. Blackwell Scientific 1975; 3: 761-781.
18. Janeway C, Travers P: Immunologie, Vol. 2. Heidelberg: Spektrum, 1997.
19. Janeway C, Travers P: Immunologie, Vol. 1. Heidelberg: Spektrum, 1995.
20. Klimek L, Pfaar O: Allergische Rhinitis-Immunologische und neurogene

Mechanismen. HNO 2011; 59: 1191-1197.

21. David J, Edgar M: Clinical Immunology. Ulster Med J 2011; 80(1): 5-14.
22. Simon H, Blaser K: Immunologische Grundlagen des Asthma bronchiale. Internist 1999; 40: 849-854.
23. Wöhrl S, Radon K, Ring J, et al.: GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), die Perspektive der deutschsprachigen Zentren. Wien Klin Wochenschr 2009; 121: 589-597.
24. Augustin M: Sozioökonomische Bedeutung allergischer Erkrankungen. In: Ring J, Bachert C, Bauer C-P, et al., eds. Weißbuch-Allergie in Deutschland, vol 3. München: Springer Medizin, 2010; 64-79.
25. Sennhauser FH, Braun- Fahrländer C, Wildhaber JH: The burden of Asthma in children: a European perspective. Pediatr Respir Rev 2005; 6(1): 2-7.
26. Burr ML: Epidemiology of asthma. In: Burr ML, ed. Epidemiology of clinical allergy. Basel: Karger, 1993; 80-102.
27. Schober W, Behrendt H: Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung. HNO 2008; 56: 752-758.
28. Laußmann D, Haftenberger M, Langen U, Eis D: Einflussfaktoren für Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2012; 55: 308-317.
29. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469-478.
30. Zuberbier T, Lötvall J: Allergies have a socio- economic impact- a model calculation. European Academy of Allergology and Clinical Immunology, annual meeting. Allergy 2008; 63(88): 621.
31. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR: Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ 2009; 181: 181-190.
32. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H: Why are allergies increasing? Curr Opin Immunol. 2001; 13: 701-708.
33. Blando B, Bielory L, Nguyen V, Diaz R, Jeng HA: Anthropogenic Climate Change and Allergic Diseases. Atmosphere 2012; 3: 200-212.
34. Karjalainen J, Lindqvist A, Laitinen LA: Seasonal variability of exercise-induced asthma especially outdoors. Effect of birch pollen allergy. Clin A Exp Allergy J 1989; 19: 273-278.
35. Strachan DP: Hay fever, hygiene and household size. Br Med J 1989; 299: 1259-1260.
36. Kurz H, Riedler J: Zunahme allergischer Erkrankungen im Kindesalter-aktuelle Hypothesen und möglich Prävention. Wien.Med.Wschr. 2003; 153: 50-58.
37. Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, et al.: A susceptibility locus for asthma- related traits on chromosome 7 revealed by genome- wide scan in a founder population. Nat Genet 2001; 28: 87-91.
38. Cookson WO, Moffatt MF: Genetics of asthma and allergic disease. Hum Mol Genet 2000; 9: 2359-2364.
39. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK: The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic disease in children (ISAAC). Int J Epidemiol 2001; 30: 173-179.
40. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy (Suppl 86) 2008; 63: 8-160.
41. Urbanek R: Allergologie. In: Speer CP, Gahr M, eds. Pädiatrie, vol 3. Heidelberg:

Springer Verlag, 2009; 313-322.

42. Langen U: Sensibilisierungsstatus bei Kindern und Jugendlichen mit Heuschnupfen und anderen atopischen Erkrankungen – Ergebnis aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Gesundheitsblatt 2012; 55: 318-328.
43. Schütt C, Bröker B: Wann können körpereigene Antikörper krank machen. In: Schütt C, Bröker B, eds. Grundwissen Immunologie, vol 3. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2011; 152-160.
44. FORSA: Allergien – Ergebnisse einer telefonischen Repräsentativbefragung. Berlin: Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH, 2012; 12-13.
45. Russi EW: Klinik des Asthma bronchiale. Internist 1999; 40: 825-829.
46. Berdel D, Forster J, Gappa M, et al.: Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2007; 155(10): 957-967.
47. Kroegel C: Asthma bronchiale bei Erwachsenen: Ursachen-Zusammenhänge-Prävention. In: Lingner H, Schultz K, Schwartz FW, eds. Volkskrankheit Asthma/COPD Bestandsaufnahme und Perspektiven. Heidelberg: Springer Verlag, 2007; 53-77.
48. Turnher D, Grasl MC, Erovic BM, Lercher P: Allergie. In: Turnher D, Grasl MC, Erovic BM, et al., eds. HNO-Heilkunde: Ein symptomorientiertes Lehrbuch. Wien: Springer Verlag, 2011; 381-385.
49. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(3): 466-476.
50. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Allergische Rhinitis“ der Sektion HNO, Bachert C, Borchard U, et al.: Allergische Rhinokonjunktivitis – Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). Allergo J 2003; 12: 182-194.
51. Corren J: Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? J Allergy Clin Immunol 1997; 99(2): 781-786.
52. DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie): Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp- Reaktionen. S2- Leitlinie: AWMF online, 2009.
53. Schaub B: Allergietestung. Monatsschr Kinderheilkd: Springer, 2009; 71-86.
54. Klärner D: Die Beifuß-Ambrosie: Schrecken der Pollenallergiker. Frankfurter Allgemeine Zeitung 2005; N2.
55. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, et al.: GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. Allergy 2009; 64(10): 1498–1506.
56. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliot L, Zeldin DC: Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 377-383.
57. Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, et al.: Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 687-697.
58. Sheehan WJ, Rangsihienchai PA, Baxi SN, et al.: Age-Specific Prevalence of Outdoor and Indoor Aeroallergen Sensitization in Boston. Clin Pediatr (Phila) 2010; 49(6): 579-585.
59. Peternel R, Čulík J, Srnc L, Mitic B, Vukusic I, Hrga I: Variation in Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) pollen concentration in Central Croatia, 2002-2003. Ann Agric Environ Med 2005; 12: 11-16.
60. Tamarcaz P, Lambelet C, Clot B, Keimer C, Hauser C: Ragweed (*Ambrosia*)

progression and its health risks: will Switzerland resist this invasion? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 538-548.

61. Asero R: Birch and ragweed pollinosis north of Milan: a model to investigate the effects of exposure to "new" airborne allergens. *Allergy* 2002; 57: 1063-1066.
62. Laaidi M, Laaidi K, Besancenot JP, Thibaudon M: Ragweed in France: an invasive plant and its allergenic pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 195-201.
63. Alberternst B, Nawrath S, Klingenstein F: Biologie, Verbreitung und Einschleppungswege von *Ambrosia artemisiifolia* in Deutschland und Bewertung aus Naturschutzsicht. *Nachrichtenblatt Deutscher Pflanzenschutzbund* 2006; 58(11): 279-285.
64. Heinzerling LM, Mari A, Bergmann KC, et al.: The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013; 3(3).
65. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, et al.: International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1250-1261.
66. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST: Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835-839.
67. Janson C, Anto J, Burney P, et al.: The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18: 598-611.
68. Blomme K, Tomassen P, Lapeere H, et al.: Prevalence of Allergic Sensitization versus Allergic Rhinitis Symptoms in an Unselected Population. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 200-207.
69. Rönmark E, Bjerg A, Perzanowski M, Platts-Mills T, Lundbäck B: Major increase in allergic sensitization in school children from 1996 to 2006 in Northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2): 357-663.
70. Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J, Korzon L, et al.: Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy* 2007; 62: 1044-1050.
71. Aydin S, Hardal U, Atli H: An Analysis of Skin Prick Test Reactions in Allergic Rhinitis Patients in Istanbul, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009; 27: 19-25.
72. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E: Prevalence of Asthma and Allergic Diseases in Sanliurfa, Turkey, and the Relation to Environmental and Socioeconomic Factors: Is the Hygiene Hypothesis Enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(5): 290-295.
73. Lokaj-Berisha V, Berisha N, Lumezi B, et al.: Sensitization to Aeroallergens in Patients with Respiratory Allergies Based on Skin-Prick Test Results. *Iranian J Publ Health* 2012; 41(10): 29-35.
74. LeMasters GK, Wilson K, Levin L, et al.: High prevalence of aeroallergen sensitization among infants of atopic parents. *J Pediatr* 2006; 149(4): 505-511.
75. Wong V, Wilson NW, Peele K, Hogan MB: Early Pollen Sensitization in Children Is Dependent upon Regional Aeroallergen Exposure. *J Allergy (Cairo)* 2012: Article ID 583765.
76. Pendino P, Agüero C, Cavagnero P, Lopez K, Kriunis I, Molinas J: Aeroallergen Sensitization in Wheezing Children From Rosario, Argentina. *WAO Journal* 2011; 4: 159-163.
77. Yuen APW, Cheung S, Tang KC, et al.: The skin prick test results of 977 patients suffering from chronic rhinitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2007; 13: 131-136.
78. Jang AS, Kim SH, Kim TB, et al.: Impact of Atopy on Asthma and Allergic Rhinitis in

-
- the Cohort for Reality and Evolution of Adult Asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5(3): 143-149.
- 79.** Choi IS, Lee SS, Myeong E, Lee JW, Kim WJ, Jin J: Seasonal Variation in Skin Sensitivity to Aeroallergens. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5(5): 301-308.
- 80.** Kim J, Hahm MI, Lee SY, et al.: Sensitization to Aeroallergens in Korean Children: A Population-based Study in 2010. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1165-1172.
- 81.** Kim JS, Ouyang F, Pongratic JA, et al.: Dissociation between the Prevalence of Atopy and Allergic Disease in Rural China among Children and Adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(5): 929-935.
- 82.** Baratawidjaja IR, Baratawidjaja PP, Darwis A, et al.: Prevalence of Allergic Sensitization to Regional Inhalants among Allergic Patients in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J of All And Immun* 1999; 17: 9-12.
- 83.** Daengsuwan T, Lee BW, Visitsuntorn N, et al.: Allergen Sensitization to Aeroallergens Including *Blomia tropicalis* among Adult and Childhood Asthmatics in Thailand. *Asian Pac J of All And Immun* 2003; 21: 199-204.
- 84.** Yuenyongviwat A, Koonrangsomboon D, Sangsupawanich P: Recent 5-year trends of asthma severity and allergen sensitization among children in southern Thailand. *Asian Pac J of All And Immun* 2013; 31: 242-246.
- 85.** Ouyang F, Kumar R, Pongratic J, et al.: Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 940-948.
- 86.** Langen U, Schmitz R, Steppuhn H: Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56: 698-706.
- 87.** Medicines NCo: Registration of Allergen Preparations: Nordic Guidelines: Nordiska Läkemedelsnämnden, 1982.
- 88.** Allergopharma KG: Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®: Prick-Test. Documed AG, Basel, 2012.
- 89.** Ring J, Brockow K, Duda D, et al.: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen-Leitlinie. *Allergo J* 2007; 16: 420-434.
- 90.** Koller DY, Pirker C, Jarisch R, Götz M: Influence of the histamine control on skin reactivity in skin testing. *Allergy* 1992; 47: 58-59.
- 91.** Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al.: Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(3 Suppl. 3): 1-148.
- 92.** Dreborg S, Frew A: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993(suppl.): 48-82.
- 93.** Ring J: *Angewandte Allergologie*. München, 1992 MMV Medizin Verlag).
- 94.** Fahrmeir L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G: *Statistik. Der Weg zur Datenanalyse*, 2 ed. Berlin: Springer., 1999.
- 95.** Weiß C, Bauer AW: *Die medizinische Doktorarbeit - von der Themensuche bis zur Dissertation*, 3 ed. Stuttgart: Thieme, 2008.
- 96.** Tezcan D, Uzuner N, Sule Turgut C, Karaman O, Köse S: Retrospektive evaluation of epidermal skin prick tests in patients living in Aegean region. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 226-230.
- 97.** Hosseini S, Shoormasti RS, Akramian R, et al.: Skin Prick Test Reactivity to Common Aero and Food Allergens among Children with Allergy Children. *Iran J Med Sci* 2014; 39(1): 29-35.
- 98.** Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al.: Ga(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitization in Europe. *Allergy* 2009; 64(10):

1507-1515.

- 99.** Dreborg S: The skin prick test in diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(4): 820-821.
- 100.** Bousquet J, Heinzerling LM, Bachert C, et al.: Global Allergy and Asthma European Network: Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67(18-24).
- 101.** Rastogi D, Reddy M, Neugebauer R: Comparison of patterns of allergen sensitization among innercity Hispanic and African American children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 636-642.
- 102.** Calabria CW, Dice JP, Hagan LL: Prevalence of positive skin test responses to 53 allergens in patients with rhinitis symptoms. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 442-448.
- 103.** Liam CK, Loo KL, Wong CM, Lim KH, Lee TC: Skin prick test reactivity to common aeroallergens in asthmatic patients with and without rhinitis. *Respirology* 2002; 7: 345-350.
- 104.** Crimi P, Minale P, Tazzer C, Zanardi S, Ciprandi G: Asthma and rhinitis in schoolchildren: the impact of allergic sensitization to aeroallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11(2): 103-106.
- 105.** Jung HH, Kwon JW, Lee SY, et al.: Correlation between demographic characteristics and indoor allergen sensitization among Jeongeup countryside, Jeongeup city, and Seoul city in Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010; 30: 277-84.
- 106.** Wieringa MH, Weyler JJ, van Bastelaer FJ, Nelen VJ, van Sprundel MP, Vermeire PA: Higher asthma occurrence in an urban than a suburban area: role of house dust mite skin allergy. *Eur Respir J* 1997; 10: 1460-1466.
- 107.** Müller U, Heinzl-Guntenbrunner M: Krankheiten und Beschwerden (subjektive Gesundheit) unter Bewertung der eigenen Gesundheit. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, 2001; Heft 102c.
- 108.** Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P: The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1083-1091.
- 109.** Kerkhof M, Droste JH, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B: Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20–70 years. Dutch ECRHS Group, European Community Respiratory Health Study. *Allergy* 1996; 51: 770-776.
- 110.** Plaschke P, Janson C, Norrman E, et al.: Skin prick tests and specific IgE in adults from three different areas of Sweden. *Allergy* 1996; 51: 461-472.
- 111.** Jeon B, Lee J, Kim JH, Kim JW, Lee HS, Lee KH: Atopy and sensitization rates to aeroallergens in children and teenagers in Jeju, Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010; 30: 14-20.
- 112.** Koshak EA: Skin Test Reactivity to Indoor Allergens Correlates with Asthma Severity in Jeddah, Saudi Arabia. *Allergy, Asthma and Clin Immunol* 2006; 2(1): 11-19.
- 113.** Abramson M, Kutin JJ, Raven J, Lanigan A, Czarny D, Walters EH: Risk factors for asthma among young adults in Melbourne, Australia. *Respirology* 1996; 1: 291-297.
- 114.** Plaschke P, Janson C, Norrman E, Björnsson E, Ellbjär S, Järholm B: Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in Swedish adults: pets, and not mites, are the most important allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 58-65.
- 115.** Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F: Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study.

Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1413-1420.

116. Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Burney P: Individual allergens as risk factors for bronchial responsiveness in young adults. *Thorax* 1998; 53: 662-667.

117. Chinn S, Burney P, Sunyer J, Jarvis D, Luczynska C: Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1999; 14: 876-884.

118. Sunyer J, Anto J, Casteldague J, Soriano JB, Roca J: Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1880-1884.

119. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P: The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 934-940.

120. Tosi A, Wüthrich B, Bonini M, Pietragalla-Köhler B: Time lag between Ambrosia sensitisation and Ambrosia allergy. A 20-year study (1989–2008) in Legnano, northern Italy. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: 1-10.

121. Wöhrl S, Stingl G: Underestimation of allergies in elderly patients. *Lancet* 2004; 363(9404): 249.

122. Ciprandi G, Cirillo I: Monosensitization and Polysensitization in allergic rhinitis. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e75-79.

123. Miguères M, Fontaine JF, Haddad T, et al.: Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study (Realis). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 387-400.

124. Miguères M, Dávila I, Frati F, et al.: Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4:16.

125. Wong WK, Leung TF, Ko FWS: Changing Prevalence of Allergic Diseases in the Asia-Pacific Region. *Allergy and Clinical Immunology* 2013; 5(5): 251-257.

126. Emin Ö, Nermin G, Ülker Ö, Gökçay G: Skin Sensitization to Common Allergens in Turkish Wheezy Children less than 3 Years of Age. *Asian Pac J All Immun* 2004; 22: 97-101.

127. Assarehzadegan MA, Shakurnia A, Amini A: The most common aeroallergens in a tropical region in Southwestern Iran. *WAO Journal* 2013; 6: 7.

128. Burbach GJ, Heinzerling LM, Röhnel C, Bergmann KC, Behrendt H, Zuberbier T: GA(2)LEN Study (2009): Ragweed sensitization in Europe – GA(2)LEN study suggests increasing prevalence. *Allergy* 2009; 64: 664-665.

129. Asero R: Analysis of new respiratory allergies in patients monosensitized to airborne allergens in the area north of Milan. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14(3): 208-213.

130. Zanon P, Chiodini E, Berra D: Allergy to ragweed in northern Italy and prevention strategies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57(2): 144-146.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jakob Schlegel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Die Sensibilisierung auf Aeroallergene in Berlin, eine Populationsstudie von 1998 bis 2008**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

Unterschrift

8 Lebenslauf

“Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

9 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich den Personen danken, die mich in der Zeit des Schreibens unterstützt haben.

PD Dr. med. Matthias Krüll und Dr. med. Oliver Noga, meinem Doktorvater, für die Bereitschaft, mir jederzeit sinnvolle Ratschläge zu erteilen und mich ohne Druck das Werk vollenden zu lassen.

Sascha Bischoff, DRFZ, meinem Freund, für die stundenlange Geduld und Hingabe beim Erklären der statistischen Methoden, ohne Dich wäre es nicht gegangen.

Gregor Gluth, BAM, meinem Freund, ohne Deine Ratschläge und besonders die Ermahnungen, endlich weiterzumachen würde ich 2020 noch an der Arbeit sitzen.

Juliane Jarmer und Sabrina Marquardt, meinen Studienehefrauen, ohne die das Studium noch grausiger gewesen wäre, als es ohnehin schon war.

Meinen Eltern, weil Sie niemals in meinem Leben Zwänge auf mich ausgeübt und in jeder erdenklichen Situation meines Lebens an mich glaubten und zu mir hielten.

Edgar, meinem Sohn, weil durch Ihn das Leben so leicht und unbeschwert erscheint.

Ilsa, meiner Tochter, weil Sie unsere kleine Familie vervollständigt hat.

Meiner Liebsten, weil ik Dir lieben tue und Dich nich mehr herjebe, ejal wat auch passiert. Mein Schatz...

Jodie und Lorma, ohne Euch wär die Welt nicht bunt genug.

All denen, die anwesend waren als ich Sie brauchte, danke für das schönste Video meines Lebens. Und bäng haste die Schallmauer durchbrochen...