

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend ist zu sagen, daß die Frage nach der tatsächlichen Verbreitung der HGA in dieser Arbeit aufgrund der in der Literatur stark variierenden Daten nicht beantwortet werden konnte. Nach allgemeiner Übereinstimmung machen die systemischen Reaktionen mit lebensgefährlicher Symptomatik im Gesamtgeschehen der HGA insgesamt den geringsten Anteil aus. Allerdings wird mehrfach die auf epidemiologischen Untersuchungen gründende Vermutung geäußert, daß die Mortalitätsrate wahrscheinlich unterschätzt wird.

Auch die Frage nach einer für die HGA möglicherweise besonders bedeutsamen Hymenopterenspezies ist nicht abschließend zu beantworten. Unabhängig davon, daß bestimmte Hymenopterenspezies aufgrund ihrer besonderen Verbreitung in manchen Gebieten endemische Bedeutung erlangen können, liegen insgesamt für keines der Gifte der untersuchten Spezies überzeugende Nachweise einer hervorstechenden Allergenität vor. Zwar wird im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Studien verschiedentlich über Besonderheiten der einzelnen Spezies berichtet. Eine definitive Festlegung auf eine bestimmte Hymenopterenspezies als Hauptverursacher der HGA ist aber auch nach Auswertung der in dieser Arbeit aufgeführten Veröffentlichungen nicht möglich.

Weiterhin ungeklärt bleiben muß die Frage nach dem tatsächlichen Vorkommen und der Bedeutung der HGA in der Veterinärmedizin. Zwar wird für das Pferd bereits in älteren Studien eine besondere Empfindlichkeit gegen Bienengift vermutet. Fallberichte aus der Praxis liegen zur HGA bei Tieren jedoch so gut wie nicht vor. Spezielle Hymenopterengift-Testreihen sind für den Veterinärbereich aufgrund mangelnder Nachfrage nicht erhältlich. Es wäre zu prüfen, inwieweit die für den humanmedizinischen Bereich angebotenen Hymenopterengift-Testreihen in der Veterinärmedizin anwendbar sind. Da sicher ist, daß allergische Dispositionen auch bei Tieren bestehen, wären zur Klärung der o.g. Frage Untersuchungen der toxischen und allergenen Einflüsse von Hymenopterengift auf Haustiere sowie breit angelegte anamnestiche Umfragen mit kritischer Datenanalyse wünschenswert.

Die toxische Wirkung eines einzelnen Hymenopterenstichs auf den Menschen ist normalerweise klinisch nicht bedeutsam. Manifestiert sich jedoch eine Sensibilisierung auf das Gift, sind allergische Reaktionen von teilweise dramatischem und u.U. auch tödlichem Verlauf möglich. Obwohl die Effekte des Bienengiftes aus der kombinierten Aktion seiner Komponenten resultieren, wird dem Melittin die größte Rolle für die lokale und systemische Toxizität zugeschrieben. Bienengift wirkt zytotoxisch, hämolytisch, paralyisierend (Melittin) und zentral erregend (Apamin). Durch Induktion der Mastzelldegranulation (MCD-Peptid) bewirkt es die Freisetzung großer Mengen von Entzündungsmediatoren (v.a. Histamin) in den Kreislauf. Neben den eigentlichen Toxinen sind im Giftdrüsensekret auch Enzyme (z.B. PLA₂, Hyaluronidase im Bienengift) enthalten, die als Ausbreitungsfaktoren wirken und durch Zellerstörung für eine rasche Verteilung der Toxine über die jeweilige Injektionsstelle hinaus sorgen. Neben Melittin und Hyaluronidase ist nach allgemein über-

einstimmenden Beobachtungen v.a. das Enzym PLA2 zur Auslösung einer starken Immunantwort fähig. Die PLA2 wird daher als das Hauptallergen des Bienengiftes angesehen. Für die Vespidengifte werden dagegen mehrere Hauptallergene angenommen. Die Vespidengifte unterscheiden sich teilweise erheblich in ihrer Zusammensetzung und in der Struktur ihrer Komponenten. Hieraus erklären sich möglicherweise einige der o.g. verschiedentlich beschriebenen speziesspezifischen Unterschiede. Es liegen zahlreiche, wenn auch z.T. widersprüchliche und meist nicht reproduzierbare Hinweise darauf vor, daß zwischen der Sensibilisierung auf Bienen- und Vespidengift Unterschiede bestehen (Schweregrad der Reaktionen, Nebenreaktionsrate bei DT, Reaktionsrate auf Provokations- bzw. Wiederholungstich). Es ist denkbar, daß diese Beobachtungen möglicherweise hinweisenden Wert für die Interpretation mancher Befunde haben könnten. Die qualitative und quantitative Erfassung sowohl der Unterschiede als auch der Gemeinsamkeiten verschiedener Hymenopteregifte ist somit essentiell für klinische und therapeutische Studien.

Die Sensibilisierung auf die genannten Allergene ist durch die B-Zellproduktion spezifischer IgE gekennzeichnet. Diese Ak-Moleküle binden an Oberflächen-Rezeptoren von Mastzellen. Bei erneuter Allergenexposition kommt es über die Vernetzung der IgE-Moleküle zur sofortigen Aktivierung der Mastzellen und infolgedessen zur Freisetzung der in ihren Granula enthaltenen Mediatorsubstanzen. Diese Substanzen spielen eine zentrale Rolle im anaphylaktischen Geschehen. Es ist jedoch unklar, welche Mastzellpopulationen genau aktiviert werden und ob neben Histamin und Tryptase auch noch andere vorgeformte Mastzellprodukte sowie Produkte der basophilen Granulozyten oder andere Mediatoren, Komplementfaktoren, endotheliale Faktoren, Zytokine oder Produkte der Koagulations und/oder Fibrinolyse-Kaskade beteiligt sind.

Nach der Theorie des „allergischen Durchbruchs“ wird eine Allergie erst dann manifest, wenn die Immunaktivität ein gewisses Maß überschreitet. Wann dieser Punkt erreicht ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Diskutiert werden für die HGA v.a.:

1. Stich (= Allergen)exposition
2. genetische Prädisposition
3. Immunzelldefekte (v.a. verminderte T-Suppressoraktivität)

Somit gilt für die HGA ähnlich wie für andere Allergien, daß die alleinige Bestimmung von IgE für die Diagnose nicht immer genügt, da für die Manifestation der klinischen Symptome u.U. genetische und umweltbedingte Faktoren eine Rolle spielen können.

Bei der HGA handelt es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ-I, welche durch das Auftreten der Symptome innerhalb von Minuten nach Allergenkontakt gekennzeichnet ist. Es werden allerdings auch vereinzelt bis zu 24 Stunden später einsetzende Reaktionen beschrieben. Man unterscheidet übermäßige lokale Reaktionen (LLR) und systemische Reaktionen (SR). Letztere werden in verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Diagnose und Management allergischer Erkrankungen werden durch Hauttestung und serologische Messungen gestützt. Die in vitro-Techniken haben gegenüber dem Hauttest den

Vorteil der absoluten Gefährlosigkeit für den Patienten, werden aber von manchen Beobachtern als weniger verlässlich eingestuft. Besonders das in der HGA-Diagnostik eingesetzte Standardverfahren, der Radioallergosorbenttest (RAST), wird häufig als nicht ausreichend zur Messung niedriger spez IgE-Titer eingestuft. Da jedoch hochgradige allergische Symptome auch bei Patienten mit niedrigen Titern auftreten können, wird intensiv an der Entwicklung serologischer Testverfahren mit hoher Spezifität, Sensibilität und Reproduzierbarkeit gearbeitet. Bei der Interpretation der genannten in vivo- und in vitro-Tests muß folgendes berücksichtigt werden:

- a) die Möglichkeit, daß die Reaktivität diagnostischer Tests gegen Hymenopterengift bei Vorhandensein bestimmter Indikatoren der Atopie heraufgesetzt wird
- b) die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse durch sehr niedrige spezifische Ak-Konzentrationen
- c) die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse durch unspezifische Bindung aufgrund von Kreuzreaktionen
- d) die Möglichkeit unterschiedlicher Sensitivität für Bienengift und Vespidengift
- e) die Möglichkeit der unspezifischen Beeinflussung durch Modifikationen der Allergen-Extrakte

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren werden die genannten Tests als Ergänzung der Anamnese zur Indikationsstellung für die Desensibilisierungstherapie herangezogen. Die Anamnese, d.h. der Schweregrad der Reaktionen wird übereinstimmend als das wichtigste Kriterium bezeichnet.

Für die Auswahl des zur DT verwendeten Allergenextrakts ist die Identifizierung des verursachenden Insektes von Bedeutung. Ein an der Stichstelle zurückgebliebener Stachel deutet nicht in jedem Fall auf die Honigbiene, da Stachelautotomie, wenngleich selten, auch bei Vespiden vorkommen kann.

Aufgrund der besonders unter Vespiden verbreiteten Kreuzreaktionen wird theoretisch die Therapie mit dem primären Gift zum Schutz vor Reaktionen als ausreichend angesehen. Trotzdem tendieren die meisten Allergologen dazu, alle Gifte, welche bei Hauttestung eine Reaktion provozieren, in die Behandlung miteinzuschließen, da zuverlässige serologische Methoden zur Identifizierung des betreffenden Insektes nicht existieren und ein sicheres Unterscheiden zwischen Kreuzreaktion und tatsächlicher multipler Sensibilisierung nicht möglich ist.

Bei der therapeutischen Desensibilisierung mit Hymenopterengiften (die früher übliche Verwendung von Ganzkörperextrakten gilt seit einigen Jahren als überholt) werden ansteigende Allergendosen bis zum Erreichen einer üblichen Erhaltungsdosis von 100µg injiziert. Obwohl dadurch bei einem hohen Prozentsatz der Patienten nahezu kompletter Schutz erreicht wird (es werden Zahlen von 90-99% genannt), weiß man bislang nicht, welche Mechanismen dafür genau verantwortlich sind. Die Immunantwort ist spezifisch für das injizierte Allergen und die Effizienz der Immuntherapie hängt von der verabreichten Dosis ab. Besonders kontrovers wurde in den letzten Jahren die den spez.IgG zugeschriebene protek-

tive Rolle diskutiert. Man ist sich mittlerweile darüber einig, daß die für die spezifische Ak-Anwort verantwortlichen Faktoren komplexer sind als ursprünglich angenommen und daß neben dem spez. IgG-Gehalt möglicherweise noch andere und u.U. länger wirksame Faktoren eine Rolle spielen.

Wenn allergische Nebenreaktionen auf DT-Injektionen auftreten, sind sie meist milder als die ursprünglichen. In seltenen Fällen werden wegen wiederholter Nebenreaktionen Modifikationen der DT nötig. Konkrete Hinweise auf ein spezielles Muster der Patienten mit wiederholten systemischen Nebenreaktionen gibt es jedoch nicht. Prävention bzw. Therapie der unter DT auftretenden Nebenreaktionen ist vorerst i.a. nur symptomatisch möglich und muß entsprechend der individuellen Reaktionsmuster des einzelnen Patienten variieren. Von besonderer Bedeutung ist sicherlich das strikte Beachten maximaler Sicherheitsvorkehrungen, d.h. Injizieren auch der Erhaltungsdosen nur unter Bereithaltung intensiver Notfallmaßnahmen und eine ausreichend lange Beobachtungsdauer im Anschluß an die Injektion.

Der Erfolg der Therapie wird heute allgemein mithilfe eines reaktionslos ertragenen Provokationsstiches demonstriert. Die teilweise vorgenommene Festlegung eines Boosterinjektions-Intervalls von einem Monat wird in der Literatur als empirisch angesehen, und die Verlängerung der Abstände auf sechs, acht oder sogar zwölf Wochen wird für ausreichend sicher gehalten. Wie lange die Desensibilisierungstherapie fortgeführt werden muß, ist derzeit noch ungeklärt. Zahlreiche Beobachtungen weisen jedoch auf einen möglicherweise selbstlimitierenden natürlichen Verlauf der HGA zumindest bei einem Teil der Patienten hin. Genaue Daten existieren auch hier nicht. Momentan wird ein Behandlungszeitraum von drei bis sechs Jahren diskutiert. Die Entscheidung über ein Fortführen oder Beenden der Therapie wird dabei je nach Autor von Parametern wie negativ werdendem Hauttest, Absinken der spez. IgE-Titer auf nicht mehr meßbare Werte bei gleichzeitig erhaltenen spez. IgG-Titern und/oder reaktionslos ertragenen Provokationsstichen abhängig gemacht. Insgesamt scheint die Sorge einer lebenslang notwendigen Therapie nach heutigem Erkenntnisstand für einen Großteil der Patienten unbegründet zu sein.

Hieraus ergibt sich eine wichtige Besonderheit der HGA im allgemeinen allergischen Geschehen. Ihr möglicherweise selbstlimitierender Verlauf steht im Gegensatz zu der für atopische Inhalationsallergien beschriebenen Tendenz zur Verschlechterung der Symptomatik. Ansonsten wird bei den Ermittlungen ätiologischer und pathogenetischer Mechanismen zwar besonders aufmerksam nach möglichen Zusammenhängen zwischen der HGA und einer atopischen Disposition geforscht. Eindeutige Zusammenhänge wurden jedoch auch hier bislang nicht nachgewiesen.

Übereinstimmend wird in der Literatur auf die Notwendigkeit hingewiesen, grundsätzlich alle Patienten mit SR-Anamnese gleich welchen Schweregrades mit Notfall-Sets zur Selbstbehandlung auszustatten. Die Wichtigkeit der umfassenden, sachgerechten Aufklärung des Patienten wird immer wieder betont. Darüberhinaus wird im Verlauf der vorlie-

genden Arbeit deutlich, daß die Öffentlichkeit nicht ausreichend über Art und Auftreten der HGA informiert ist. Der Informationsbedarf ergibt sich u.a. auch aus der zunehmenden Nutzung der ausgeprägten antirheumatische Wirkung des Bienengiftes in der Alternativ- sowie auch in der Schulmedizin (Apitherapie). Zudem entsteht die Vermutung, daß möglicherweise auch der Informationsstand der Allgemeinmediziner teilweise unzureichend sein könnte. Hieraus ergeben sich u.U. Ansatzpunkte für weitere klärende Nachforschungen und für die Erarbeitung und Verfügbarmachung adequate Informationsmaterials. Auch entsprechende Informationsveranstaltungen könnten speziell für Personengruppen sinnvoll sein, die beruflich mit Bienen zu tun haben oder Verantwortung für Kinder tragen (Lehrer, Jugendbetreuer). Insgesamt ist ein wichtiges Ziel derartiger Aufklärung gleichzeitig die Vermeidung übertriebener Reaktionen, z.B. in Form von kritikloser Ausmerzungen wild lebender Hymenopteren.

Ein bedeutsamer Punkt für die Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen ist die Kenntnis und Anwendung von Verhaltensweisen zur Stichvermeidung, mit denen HGA-Patienten vertraut gemacht werden müssen. Grundlage dieser Vorsichtsregeln sind Erkenntnisse zu den Verteidigungsmustern der Hymenopteren. Besonders intensiv wurden diesbezüglich die verschiedenen Rassen der Honigbiene untersucht, die sich z.T. erheblich in der Intensität ihres Verteidigungsverhaltens unterscheiden. Diese variablen Verhaltensmuster sind als Produkt komplexer genetischer und umweltbedingter Einflüsse Gegenstand ausgedehnter wissenschaftlicher Forschungen. Durch eine Quantifizierung einzelner Verhaltenscharakteristiken könnte bei der Zucht selektiv auf die Produktion von Bienen hingearbeitet werden, welche zwar Verteidigungsverhalten zeigen, dieses aber nicht in dem Maße, daß imkerliche Arbeit erschwert würde oder andere Menschen und ihre Haustiere gefährdet wären.

Die meisten der in der vorliegenden Arbeit dargelegten umfangreichen Forschungen haben das Ziel, die Zusammenhänge pathogenetischer Mechanismen der HGA aufzuklären. Denn nur in Kenntnis dieser Zusammenhänge ist es möglich, das Risiko eines schweren anaphylaktischen Schocks auf folgende Stiche einschätzen und präventive Maßnahmen durchführen zu können. Offensichtlich sind eindeutige und verlässliche Parameter, die eine schwere systemische Reaktion vorhersagbar machen könnten, bislang nicht gefunden worden. Auf der Suche nach solchen Parametern kommen verschiedene Studien zu unterschiedlichen und teilweise völlig gegensätzlichen Ergebnissen. Insgesamt vertreten die Beobachter jedoch überwiegend die Meinung, daß keine der erwähnten diagnostischen Methoden für die Prognose möglicher Reaktionen auf Wiederholungsstiche geeignet ist. Momentan wird viel im Bereich möglicherweise genetisch fixierter Immunitätsseigenschaften geforscht. Es ist anzunehmen, daß dazu in Kürze weitere Arbeiten erscheinen werden.

V. ABSTRACT

Ellen Stähr: „Bee venom allergy - the present state of art concerning aetiology, epidemiology, biochemistry, immunology and therapy.“

Hypersensitivity to hymenoptera venom is a significant cause of human morbidity. Although it affects only a relatively small part of the population it may induce severe anaphylactic reactions involving the respiratory tract and the cardiovascular system which may rarely be fatal.

Literature studies reveal a multitude of scientific reports concerning different aspects of this type of allergy. Obviously there is a lack of accordance between the observers in many ways. In other questions the authors come to agreement. Consequently, persons who are not specialized on the subject have difficulties gaining a complete survey of the actual findings on hymenoptera venom allergy.

This study analyses an extensive number of scientific publications tracing the development of research. It summarizes the most important findings, points out concordance and discusses contradictory statements.

One major question this study tries to answer is the possible danger of man and livestock implied in beekeeping. Therefore mainly the allergy to the venom of the honeybee (*A. mellifera*) is taken in regard. In this connection different studies concerning the variety in apid defensive behaviour are cited. Reports concerning other hymenoptera (vespids) are taken in account to expose distinctive characteristics of the allergy to *A. mellifera* venom. Furthermore, the main common features of allergy are outlined in order to describe differences between atopic diseases and hymenoptera venom allergy.

In veterinary medicine the problem of hymenoptera venom allergy is by far not as urgent as in human medicine. Regarding the fact that allergic diseases in animals (especially horse, dog and cat) are constantly increasing, a disposition for anaphylactic reactions to hymenoptera stings might well be assumed although reports referring to this subject seem to be missing. Hence, the actual incidence and significance of this kind of allergic reactions in veterinary medicine can not be cleared.

Adequate public information regarding incidence and symptoms of the hymenoptera venom allergy as well as knowledge about sting preventing behaviour and possibly life-saving measures in case of sting anaphylaxis is obviously insufficient. Possible ways of better information without overemphasizing the problem are suggested.