

Kontrollierte Praxisstudie bei Pollenallergikern in Ausübung Integrativer Medizin Praktische Anwendung einer emotional-funktionellen Messmethode*

H.-P. Scherf¹, R. Swat², K. Ristenbieter²

¹Praxisgemeinschaft Allgemeinmedizin/ Innere Medizin, Berlin

²FHTW, Fachbereich 4 – Wirtschaftswissenschaften II, Wirtschaftsinformatik, Quantitative Methoden, Berlin

*Herrn Prof. Dr. med. habil. Karl Hecht zum 85. Geburtstag gewidmet

1. Hintergrund

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) ist ein von der WHO anerkanntes Therapieverfahren bei Pollenallergien. Sie stellt gegenwärtig die einzige Möglichkeit dar, spezifisch in das allergische Geschehen einzugreifen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen [12, 20]. Zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit werden häufig Symptom-Medikations-Scores während der Pollensaison und in vivo Provokationstests heran gezogen, deren Ergebnisse aber durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden.

Im Gegensatz zur These eines humoralen Prinzips in Form blockierender Antikörper als Effektormechanismus der SIT implizieren neuere Arbeiten, dass die positiven Effekte der SIT auf der Basis einer funktionellen Umorientierung der Lymphkinproduktion der induzierten T-Zellen zu erklären sind. Inzwischen ist die Assoziation zwischen TH1-Zytokinprofil – Interleukin (IL)-2 und Interferon (IFN γ) – und non-atopischen Reaktionsmustern sowie Th2-Immunantwort (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13) und einer allergischen Reaktionsbereitschaft gut belegt [1, 7]. Nach heutiger Vorstellung bewirkt die SIT vermutlich eine funktionelle Umorientierung der allergenspezifischen T-Lymphozyten von einer bevorzugten Th2-Aktivierung zu einer dominierenden Th1-Immunantwort: Th2/Th1-Shift. Das Shifting könnte durch die Verstärkung der Th1-Antwort [11] oder durch die Induktion einer Th2-Zell-Anergie [18] oder auch über beide Wege erfolgen [19].

Seit langem sind die zentral-nervalen steuernden Einflüsse auf das Immunsystem bekannt. Schon in den Jahren 1927/28 sind Arbeiten von Bogendörfer [2, 3, 4] erschienen, die den Haupttitel „Zentralnervensystem und Immunitätsprozesse“ tragen. In diese Arbeiten wurde auch das vegetative Nervensystem mit einbezogen. Das zum Stresssystem zählende Locus coeruleus Noradrenalin-System (LCNS) und das damit verbundene sympathische Nervensystem hat zu allen lymphatischen Organen direkte Inervationen (z.B. Thymus, Milz, Lymphknoten, Knochenmark) [5, 6, 15]. Untersuchungen bei Tandemfallschirmsprüngen zeigten eine Zunahme der Killerzellen, die durch stressbedingte Aktivitätssteigerungen im Immunsystem über das sympathische Nervensystem ausgelöst wurde.

Auf dem 2. Gemeinsamen Deutschen Allergiekongress in Lübeck 2007 [10] wurde in Erweiterung der bestehenden Modelle ein Stress-Milieu-Modell vorgestellt, welches das Allergen als Stressor betrachtet, der im Organismus eine konstitutions-, konditions und konditionierungsabhängige Stressreaktion auslöst und mit der pollenallergischen Reaktion die Antwort gibt. Das Modell geht auf die Milieubeeinflussung der allergischen Reaktion beim Pollenallergiker ein und sollte so zur Klärung der klinisch-laborchemischen Diskrepanz aufgrund der individuellen Voraussetzungen beitragen, mit dem Ziel einer effektiven, effizienten und sicheren SIT durch Individualisierung.

In einer Pilotstudie wurde zur Beobachtung und Beurteilung des individuellen Stressmilieus und seiner stressbedingten Veränderungen im Verlauf der Spezifischen Immuntherapie die Methode der SFA nach Heinen verwendet.

Ob die Stimmfrequenzanalyse die SIT effektiver, effizienter und sicherer durch Individualisierung machen kann, soll in einer Praxisstudie geprüft werden. Die Zwischenergebnisse dieser 3-Jahresstudie werden dargestellt.

2. Methodik

Die Stimmfrequenzanalyse zerlegt mit Hilfe bestimmter zeitreihenanalytischer Algorithmen das akustische Signal der Stimme (Buchstabe „A“) in Frequenzen und bereitet sie so zu einem speziellen Diagramm auf,

dass über eine Flächen-biometrische Stressparameter- Beziehung auf den Ablauf verschiedener Stressprozesse rückgeschlossen werden kann (Abb1).

2.1 Studiendesign



Abb.1: Stimmfrequenzanalyse in der Praxis: Aufnahme des mehrfach nacheinander gesprochenen Vokals "A"

Die Stimmfrequenzanalyse im Verlauf der SIT (4 Impfungen in 3 Wochen) mit Pollinex® Quattro erfolgte über 3 Jahre. Innerhalb jeden Jahres wurde die Stimmfrequenz zu vier Messzeitpunkten aufgenommen: 4 Wochen vor erster Gabe (v0 bzw. MP1) ; unmittelbar vor erster Gabe (v1 bzw. MP2), eine Woche nach 4. Allergieimpfung (n4 bzw. MP3) sowie zum Zeitpunkt des maximalen Pollenfluges (POLm bzw. MP4). Zur Überprüfung der Stabilität der aus den Stimmfrequenzen zu ermittelnden Flächenwerten wurden zu jedem Messzeitpunkt zwei Stimmfrequenzaufnahmen zu zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Messzeiten in Abständen von ca. 1-2 Minuten (MZ1 und MZ2) gemacht.

Die Teilnehmerliste der offenen Praxisstudie umfasst bisher insgesamt 331 Patienten (zum Teil auch mehrfach in den Gruppen, die 3 Therapiegruppen und 6 Kontrollgruppen zugeordnet wurden (Stand: 24.06.2008):

- Gruppe 1 (n = 201): Therapiegruppe Baumpollen (Birke, Erle, Hasel)
- Gruppe 2 (n = 142): Therapiegruppe Gräser/Roggen (Beifuß)
- Gruppe 3 (n = 17): Therapiegruppe Birke-, Gräser- und Beifußpollen
- Gruppe 4 (n = 10): Kontrollgruppe A (Pollenallergiker ohne SIT)
- Gruppe 5 (n = 14): Kontrollgruppe B (Patienten ohne Pollenallergie = Nicht-Atopiker)
- Gruppe 6 (n = 12): Kontrollgruppe C (Baumpollenallergiker mit Placebo-SIT)
- Gruppe 7 (n = 22): Kontrollgruppe D (Baumpollenallergiker-Kontrolle des Verlaufs der Birke/Erle/Hasel-Pollenexposition, 4 Messungen im Abstand einer Woche)
- Gruppe 8 (n = 13): Kontrollgruppe E (Gräserpollenallergiker mit Placebo-SIT)
- Gruppe 9 (n = 17): Kontrollgruppe F (Gräser-Beifußallergiker-Kontrolle des Verlaufs der Gräser/Beifuß-Pollenexposition, 4 Messungen im Abstand einer Woche)

Zu berücksichtigen ist hierbei, dass 85 Patienten 2 Gruppen zugeordnet wurden und 16 Patienten drei Gruppen zugeordnet wurden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die einzelnen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten / Behandlungsjahren in die Studie aufgenommen wurden und somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Studie die Stimmfrequenzaufnahmen für die einzelnen Patienten nicht komplett für alle Messzeitpunkte und alle Behandlungsjahre vorliegen.

Tab.1: Studiendesign: SIT (Impfung mit Pollinex® Quattro) und Untersuchungsablauf der SFA

Maximale Pollenflugzeit:																																				
Baumpollen	POLmax				v1B n4B				POLmax				v0B v1B n4B																							
Gräserpollen	v1G	n4G	POLmax		POLmax		v1B	n4B	v0G	v1G	n4G	POLmax		POLmax		v0B	v1B	n4B																		
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Jahr	2006												2007												2008											
Legende: v0 = 4. Woche vor 1. SIT B = Baumpollen v1 = vor 1. SIT G = Gräser/Roggen n4 = 1 Woche nach 4. SIT K = Kräuter (Beifuss) POLmax = maximaler Pollenflug																																				

Die nachfolgenden Auswertungen betreffen nur die Therapiegruppe 1 (Baumpollenallergiker) und die Kontrollgruppen 4-7.

2.2 Datenaufbereitung

Im Ergebnis der Stimmfrequenzaufnahme (mit dem Programm „vocalyse“ von Heinen) lag für jeden einzelnen Patienten eine voc-Datei zu einem definierten Messzeitpunkt in einem definierten Jahr zu einer definierten Messzeit vor. Für einen Patienten ergeben sich somit für ein Behandlungsjahr bei vier Messzeitpunkten und bei zwei Messzeiten zu jedem Messzeitpunkt maximal 8 voc-Dateien.

Etappe 1 der Datenaufbereitung: In Vorbereitung der Berechnung von Flächenwerten wurden aus dem jeweiligen Stimmfrequenzbild (voc-Datei) drei csv-Dateien generiert (Programm von Heinen), die die numerischen Informationen für die Flächenberechnungen nach Heinen beinhalten. Somit ergeben sich in dieser Etappe für einen Patienten für ein Behandlungsjahr bei vier Messzeitpunkten und bei zwei Messzeiten zu jedem Messzeitpunkt maximal 24 csv-Dateien.

Etappe 2 der Datenaufbereitung: Auf der Grundlage der mit den csv-Dateien gegebenen numerischen Informationen wurden für jeden Patienten (zu definiertem Messzeitpunkt in dem definierten Jahr und zu der definierten Messzeit) 12 Flächenwerte (F1 bis F12 siehe Übersicht 1) in jeweils zwei Varianten (gehirnbezogen und körperbezogen) ermittelt. Die Berechnung der Flächenwerte erfolgte, um der aufgrund der Individualität der Stressantwort starken Heterogenität der verschiedenen Gruppen Rechnung zu tragen, abweichend zu 2007 [10, 17] nach einer von Heinen entwickelten Methodik wie folgt: Die 2007 als Referenz(Bezugs)linie gewählte -100 dB-Linie wurde, in Entsprechung zu Tangente an das Maximum der +10dB-Linie, siehe 2007, durch die variable Tangente an das untere Minimum der -10dB-Linie zur Mittellinie ersetzt. Außerdem wurden nicht wie in 2007 die Absolut-, sondern die Relativflächen bezogen auf die Rechteckfläche in Prozent berechnet. Das Programm zur rechentechnischen Realisierung der Flächenberechnungen wurde von Sonnenburg erstellt. Die nachfolgenden Auswertungen beziehen sich nur auf die körperbezogenen Flächenwerte.

Übersicht 1: Übersicht über die Flächenwerte

Flächen-Code _(x)	Inhalt	Bemerkung
F1	Anteil Oxidation an Gesamtfläche (Oxidation+Reserve+Reduktion), in Prozent	Oxidativ/Reduktiv-Verhältnis es gilt: F1+F2+F3=100
F2	Anteil Reserve an Gesamtfläche (Oxidation+Reserve+Reduktion), in Prozent	
F3	Anteil Reduktion an Gesamtfläche (Oxidation+Reserve+Reduktion), in Prozent	
F4	Anteil Basenanteil an Gesamtfläche (Basenanteil+Reserve+Säureanteil), in Prozent	Säure-Basen-Verhältnis es gilt: F4+F5+F6=100
F5	Anteil Reserve an Gesamtfläche (Basenanteil+Reserve+Säureanteil), in Prozent	
F6	Anteil Säureanteil an Gesamtfläche (Basenanteil+Reserve+Säureanteil), in Prozent	
F7	Anteil Anabolie an Gesamtfläche (Anabolie+Reserve+Katabolie), in Prozent	Katabol-anaboles Hormonverhältnis es gilt: F7+F8+F9=100
F8	Anteil Reserve an Gesamtfläche (Anabolie+Reserve+Katabolie), in Prozent	
F9	Anteil Katabolie an Gesamtfläche (Anabolie+Reserve+Katabolie), in Prozent	
F10	Autonomes Nervensystem (ANS)	
F11	Aktivität der Schilddrüse (SD)	
F12	Vitalstoffe	

Etappe 3 der Datenaufbereitung: Die Ergebnisse der Etappe 2 werden als csv-Dateien in folgender Struktur ausgegeben: pro Gruppe pro Jahr pro Messzeitpunkt eine Datei / die einzelne Datei: pro Zeile ein Patient; pro Zeile 54 Felder mit folgenden Informationen: Patienten-Nummer, Name, Vorname, die einzelnen Flächenwerte für Messzeit 1 und Messzeit 2 (pro Messzeit 2 x 12 = 24 Flächenwerte, d.h. 24 Felder), Datum und Zeit der Aufnahme der Stimmfrequenz. Diese csv-Dateien wurden in SPSS-Datendateien überführt, die die Grundlage für die weiteren statistischen Auswertungen bilden.

3. Ergebnisse

3.1 Voruntersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse der Pilotstudie an 22 Patienten wurden auf dem 2. Gemeinsamen Deutschen Allergiekongress, Lübeck 2007 (17) diskutiert und sind am nachfolgenden Beispiel zusammengefasst dargestellt. (Abb.3 und 4)

BAUMPOLLENALLERGIE, Patient B.N. (Beispiel aus Gruppe 1) "Baumpollen-Allergiker"

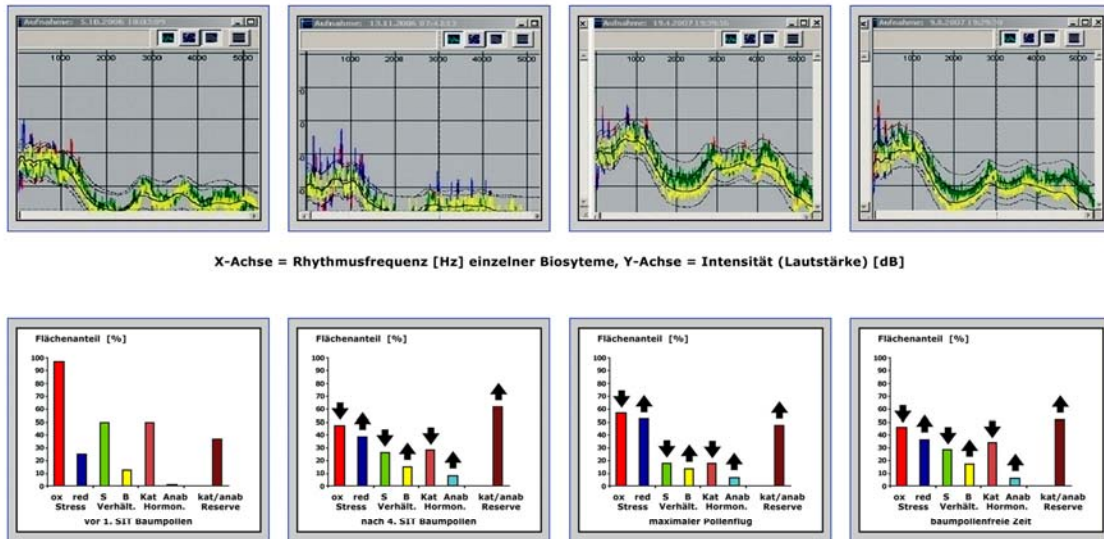


Abb.3 Gezeigt werden im Bild oben die Stimmogramme eines Baumpollenallergikers zu unterschiedlichen Messzeiten, die mit einer SIT und maximalen Pollenzeit verknüpft sind; unten die aus dem Diagramm hypothetisch ableitbaren Verhältnisse von Redox-, Säure-Base-, katabol-anabolen Hormonsystem und den verbleibenden katabol-anabolen Energieressourcen.

GESUNDE: ohne Pollenallergie, Patient H.A. (Beispiel aus Gruppe 5) "Nicht-Allergiker"

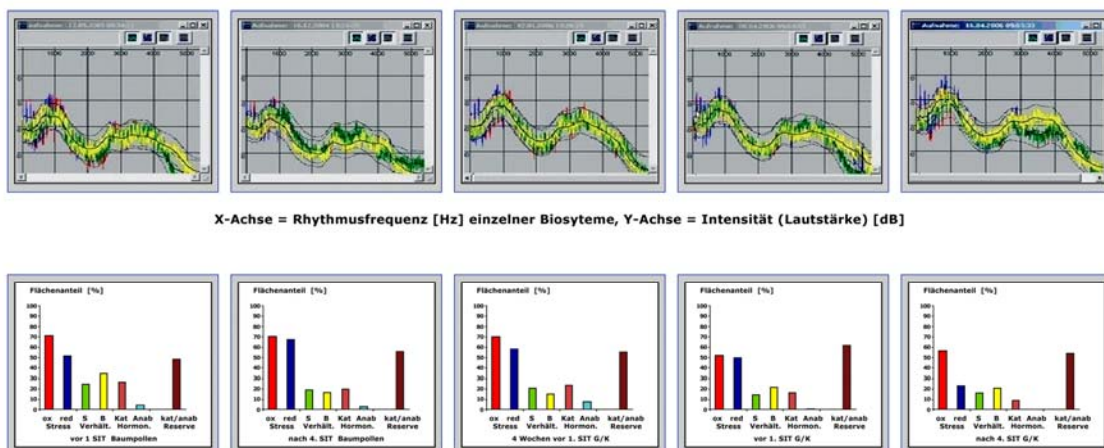


Abb.4 Gezeigt werden im Bild oben die Stimmogramme einer gesunden Normalperson zu unterschiedlichen Messzeiten, die mit einer SIT und maximalen Pollenzeit verknüpft sind; unten die aus dem Diagramm hypothetisch ableitbaren Verhältnisse von Redox-, Säure-Base-, katabol-anabolen Hormonsystem und den verbleibenden katabol-anabolen Energieressourcen.

Nach dem bisherigen Stand der SFA-Forschung scheinen folgende regulative Veränderungen im Patienten nachweisbar zu sein. Die Ergebnisse der Pilotstudie führten zur Annahme einer Hypothese nach der von der SIT auf Oxidations / Reduktion -Veränderungen, Säure-Basen-Verschiebung, katabole- und anabole Veränderungen sowie Veränderungen des Sympathikotonus und Parasympathikotonus

geschlossen werden könnte. In der Tabelle 2 wurden die Veränderungen dieser Parameter dargestellt (17). In weiteren Untersuchungen muss diese Hypothese überprüft werden.

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der mit der SFA messbaren Stressparameter von 22 Patienten aus einem Gesamtpool von 198 Patienten nach einem Jahr Behandlung (SIT) mit Pollinex Quattro® der Firma Bencard.

Vor SIT:			Nach SIT:		
oxidat.	↑ redukt.	↓	oxidat.	↓ redukt.	↑
Säure	↑ Base	↓	Säure	↓ Base	↑
Katabolie	↑ Anabolie	↓	Katabolie	↓ Anabolie	↑
Sympathikus	↑ Parasympathikus	↓	Sympathikus	↓ Parasympathikus	↑

Legende: ↑ = erhöht, ↓ = vermindert

Das Ergebnis zeigt beim Pollenallergiker anabole Reaktionen im Redox-, Säure- Basen-, endokrinen Hormon- und vegetativen Nervensystem (siehe Abb.3).

3.2 Erste Ergebnisse der 3-Jahrespraxisstudie (2006 - 2008)

Die Ergebnisse der Voruntersuchung veranlassten uns die Pilotstudie zu einer offenen 3-Jahrespraxisstudie zu erweitern mit dem Ziel, die Bewertungshypothese von Heinen [10, 17] wissenschaftlich zu fundieren.

3.2.1 Reproduzierbarkeit / Stabilität der SFA

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit / Stabilität der aus den Stimmfrequenzbildern ermittelten Flächenwerte wurden die körperbezogenen Flächenwerte zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 auf signifikante Unterschiede analysiert. Diese Analyse wurde in zwei Varianten durchgeführt.

Variante 1: Aus den für die Gruppe 1 vorliegenden 650 Stimmfrequenzmessungen wurde von jedem Patienten eine Stimmfrequenzmessung willkürlich ausgewählt. Die ausgewählte Teilmenge umfasst 169 Stimmfrequenzmessungen. Auf der Grundlage dieser Teilmenge wurde für jeden der körperbezogenen Flächenwerte überprüft, ob zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 signifikante Unterschiede bestehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Nach dieser Variante ergibt sich, dass für keinen der Flächenwerte ein signifikanter Unterschied zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 nachweisbar ist.

Tab. 3: Reproduzierbarkeitsnachweis / Stabilitätsanalyse der SFA nach Variante 1
 Statistisches Testverfahren: T-Test bei gepaarten Stichproben, vorgegebenes Signifikanzniveau: 0.05; Anzahl der Fälle 169 (Anzahl Freiheitsgrade: df=168)

Flächenwerte - Differenz	Gepaarte Differenzen					T	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standard-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz			
				Untere	Obere		
F1B_MZ1 - F1B_MZ2	0,133	2,514	0,193	-0,249	0,515	0,689	0,492
F2B_MZ1 - F2B_MZ2	-0,203	2,259	0,174	-0,546	0,14	-1,168	0,245
F3B_MZ1 - F3B_MZ2	0,07	2,994	0,23	-0,385	0,524	0,302	0,763
F4B_MZ1 - F4B_MZ2	-0,074	1,756	0,135	-0,341	0,192	-0,551	0,583
F5B_MZ1 - F5B_MZ2	0	5,423	0,417	-0,823	0,824	0,001	0,999
F6B_MZ1 - F6B_MZ2	0,074	6,111	0,47	-0,854	1,002	0,157	0,875
F7B_MZ1 - F7B_MZ2	0,069	1,657	0,127	-0,183	0,321	0,542	0,589
F8B_MZ1 - F8B_MZ2	0,036	9,053	0,696	-1,338	1,411	0,052	0,958
F9B_MZ1 - F9B_MZ2	-0,105	9,952	0,766	-1,617	1,406	-0,138	0,891
F10B_MZ1 - F10B_MZ2	-1088,1	18041,6	1387,81	-3827,9	1651,66	-0,784	0,434
F11B_MZ1 - F11B_MZ2	-34,801	19361,8	1489,37	-2975,1	2905,49	-0,023	0,981
F12B_MZ1 - F12B_MZ2	40,328	15056,1	1158,16	-2246,1	2326,75	0,035	0,972

Variante 2: Auf Grundlage der für die Patienten der Gruppe 1 vorliegenden Stimmfrequenzmessungen wurde nach Jahren und nach Messzeitpunkten für jeden der körperbezogenen Flächenwerte überprüft, ob

zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 signifikante Unterschiede bestehen Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Nach dieser Variante ergibt sich ein etwas anderer Befund als nach Variante 1. Für die Kombinationen v0/Jahr 2, v0/Jahr 3, v1/Jahr 3, n4/Jahr 1, n4/Jahr 2, n4/Jahr 3 und POLm/Jahr 2 ergibt sich ein analoger Befund wie in Variante 1 (für keinen der Flächenwerte ist ein signifikanter Unterschied zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 nachweisbar). Für die Kombinationen v0/Jahr 1, v1/Jahr 2, POLm/Jahr 1 und POLm/Jahr 3 sind für einige wenige Flächenwerte signifikante Unterschiede zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 nachweisbar. Auffällig ist die Kombination v1/Jahr 1. Hier sind für alle Flächenwerte signifikante Unterschiede zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 nachweisbar. Die Tab.4 zeigt, dass bei Pollenallergikern offenbar nicht zu jeder Zeit von einer Reproduzierbarkeit bzw. Stabilität der Messwerte in der SFA ausgegangen werden kann.

3.2.2 Diskussion der Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit / Stabilität

Tab.3 belegt eindeutig die Reproduzierbarkeit der SFA. Widersprüchlich erscheinen jedoch zum Teil die Ergebnisse im Untersuchungsverlauf (dargestellt in Tab.4), die nachfolgend diskutiert werden.

Bei den zwei Messzeitpunkten mit größerer Abweichung handelt es sich um Untersuchungen am Tage unmittelbar vor der 1. SIT des Patienten überhaupt. Tage also, an denen mit einer Erwartungsspannung der unter Leidensdruck stehenden Patienten per se gerechnet werden kann. Dazu kann jeder Stress des Tages den Stress durch die Krankheit selbst zusätzlich verstärken. Inwieweit zusätzliche Krankheiten außer der Pollenallergie bei dem einzelnen Patienten noch zusätzlich vorlagen und zu einer Stress-Milieu-Veränderung beitrugen, wurde bisher bei den 98 Patienten der Gruppe 1 nicht überprüft und soll Gegenstand weiterer Auswertung sein. Die Literatur beschreibt ein Th1-Th2- bzw. Th2 – Th1-Shifting auch bei anderen chronischen Erkrankungen und akuten Infektionen. Auch bei unseren Patienten bestand z.T. Multimorbidität.

In diesem Zusammenhang möchten wir uns auf Untersuchungen an Allergiepatienten von Scherf et al [16] mit dem Dreiphasen-Entspannungstest (DET) berufen, mit der Erwartungsstress anhand gemessener Daten verifiziert werden konnte. Dabei gab es folgende Ergebnisse: Der Anteil der Allergiker, die in der Phase der Erwartung eines Stressors Dysregulationen der emotionell vegetativen Funktionen auswiesen, waren sehr sensibel gegenüber Stressorwirkung. Es zeigte sich folgende ansteigende dysregulative Rangfolge: Responser 14%, Nonresponser 24%, unbehandelte Allergiker 49%. Ein Hinterfragen ergab, dass bereits bestehende chronische Dyss-Stressfunktion eine höhere Stressor-Sensibilität auslöste als die Normoregulierten.

Tab. 4: Reproduzierbarkeitsnachweis / Stabilitätsanalyse der SFA nach Variante 2

Gruppe 1/ Jahr 1bis 3 / Flächenwerte FB1 bis FB12 / Ergebnisse der Tests auf signifikante Unterschiede zwischen Messzeit 1 und Messzeit 2 / zweiseitiger Test (T-Test für gepaarte Stichproben, wenn $n > 30$; Wilcoxon-Test, wenn $n \leq 30$), mit $\alpha = 0.05$ / n: Anzahl Wertepaare/Fälle, darunter sind die Flächenwerte aufgeführt, für die sich ein signifikanter Unterschied zwischen MZ1 und MZ2 ergibt.

Messpunkt	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3
v0 (MP1)	n = 51 F1B, F3B F6B	n = 38	n = 19
v1 (MP2)	n = 98 F2B, F3B F4B, F5B, F6B F7B, F8B, F9B F10B, F11B, F12B Im Prinzip alle Flächenwerte, da für F1B $\alpha^* = 0,054$	n = 67 F2B F7B F10B	n = 34
n4 (MP3)	n = 95	n = 72	n = 34
POLm (MP4)	n = 63 F3B F4B	n = 49	n = 30 F2B F10B

Legende: n: Anzahl Wertepaare (Anzahl Fälle), die die Basis für den Test bilden unter n sind die Flächenwerte aufgeführt, für die ein signifikanter Unterschied zwischen MZ1 und MZ2 nachweisbar ist

Es könnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse angenommen werden, dass es sich hierbei um das Einschwingen eines durch einen Störfaktor (= Sensibilisierung) ausgelöste instabile Übergangsfunktion der Regulation handelt [14, 9].

Auffallend ist, dass aber mit zunehmender SIT in den 3 Jahren die volle Reproduzierbarkeit gegeben ist, was für eine therapeutische Wirkung der SIT in Richtung Stabilisierung des Organismus sprechen könnte. oder z. B. dass der Patient die kommenden Injektionen bereits kennt.

3.3 Verlaufskontrolle der SFA (Flächen 1-12, körperbezogen) im Verlauf der SIT

3.3.1 Soforteffekt während der SIT-Serien

Für die Gruppe 1 wurde für die Jahre 1, 2, oder 3 untersucht, ob sich die körperbezogenen Flächenwerte 1 bis 12 (jeweils Messzeit 1) zwischen ausgewählten Messzeitpunkten (v0 - v1, v1 - n4, v1 - POLm und n4 - POLm) innerhalb des betreffenden Jahres signifikant unterscheiden (T-Test für gepaarte Stichproben, wenn $n > 30$; Wilcoxon-Test, wenn $n \leq 30$; mit $\alpha = 0,05$). Es konnten (bis auf die Flächen F2 und F10 im Vergleich v1 - POLm) keine signifikanten Flächenänderungen als Soforteffekt nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Pilotstudie (Abb.3), da die 2008 als Hypothese angesetzte Bestimmung der Flächen zur Einschätzung der emotionalen Stressparameter (siehe die unter Punkt 2.2. Datenaufbereitung Etappe 2 definierte Flächenberechnung) die Ergebnisse der Pilotstudie von 2007 nicht bestätigen konnte. Diese Hypothese sollte daher vorläufig zurückgestellt werden.

3.3.2 Verlaufskontrolle zwischen Messpunkten verschiedener Jahre

Für die Gruppe 1 wurde untersucht, ob sich die körperbezogenen Flächenwerte 1 bis 12 (jeweils Messzeit 1) für ausgewählte Messzeitpunkte zwischen den Jahren (Jahr 1 zu Jahr 2 und Jahr 2 zu Jahr 3) signifikant unterscheiden (T-Test für gepaarte Stichproben, wenn $n > 30$; Wilcoxon-Test, wenn $n \leq 30$; mit $\alpha = 0,05$). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 5-a, und 5-b zusammengefasst dargestellt.

Der Vergleich Jahr 1 zu 2, Jahr 2 zu 3 zeigt eine signifikante Änderung aller Flächen in gleicher Richtung. Diese Ergebnisse könnten für die Effektivität und Effizienz der SIT sowie die Objektivierbarkeit der Wirkung durch die SFA sprechen. Eine hypothetische Interpretation nach Heinen vorzunehmen, erscheint uns zunächst zu unsicher.

		Jahr 2			
		v0	v1	n4	POLm
Jahr 1	v0				
	v1		n=36 F2B, F3B F4B, F5B, F6B F7B, F8B, F9B F10B, F11B, F12B		
	n4			n=38 F1B, F2B, F3B F4B, F5B, F6B F7B, F8B, F9B F10B, F11B, F12B	
	POLm				n=25 F3B F6B F7B, F8B, F9B F10B, F11B, F12B

Abb. 5-a: Verlaufskontrolle zwischen ausgewählten Messzeitpunkten von Jahr 1 zu Jahr 2
Legende: n: Anzahl Wertepaare (Anzahl Fälle), die die Basis für den Test bilden unter F sind die Flächenwerte aufgeführt, für die ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Messpunkten nachweisbar ist

		Jahr 3			
		v0	v1	n4	POLm
Jahr 2	v0				
	v1		n=13		
	n4			n=17 F2B, F3B F5B, F6B F7B, F8B, F9B F10B, F11B, F12B	
	POLm				n=12 F2B, F3B F5B, F6B F7B, F8B, F9B F10B, F11B, F12B

Abb. 5-b: Verlaufskontrolle zwischen ausgewählten Messzeitpunkten von Jahr 2 zu Jahr 3
Legende: n: Anzahl Wertepaare (Anzahl Fälle), die die Basis für den Test bilden unter F sind die Flächenwerte aufgeführt, für die ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Messpunkten nachweisbar ist

3.4 Vergleich Verumgruppe 1 und Kontrollgruppen 4, 5, 6

Die 3 Kontrollgruppen (Gruppe 4: Pollenallergiker ohne SIT, Gruppe 5: Gesunde Probanden, Gruppe 6: Pollenallergiker mit Placebo-SIT) zeigten im Vergleich zur Therapiegruppe 1 (Pollenallergiker mit SIT im 2. Jahr) bis auf bei wenigen Teilflächen keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test; vorgegebenes Signifikanzniveau 0,05).

In der Annahme, dass die Probandenzahl der Kontrollgruppen zu gering sei, wurde aus den Baumpollen-Kontrollgruppen 4 und 6 die Gruppe 10 (N = 22) gebildet. Auch dieser Vergleich mit der Baumpollen-Therapiegruppe 1 ergab keine Signifikanz.

Auch beim Vergleich v0 zu v1 zu n4 zu POLm innerhalb der Kontrollgruppe 10 wurde (bis auf Flächen F4B) im Wilcoxon-Test (Signifikanzniveau von 0,05) kein statistisch gesicherter Unterschied nachgewiesen.

Zu diesem Ergebnis kann aber erst nach der Auswertung der Verumgruppe 2 (Gräser / Roggen (Beifuß)-Gruppe und Kontrollgruppe 8 abschließend Stellung genommen werden.

4. Schlussfolgerungen

In der vorangegangenen Pilotstudie wurde eine Einzelfallbewertung und eine Flächenberechnung durchgeführt, die eine Referenzlinie (-100dB-Linie) als Bezug hatte und in statistische Auswertung die Absolutwerte der Flächen F1-F9 übernahm. In der vorliegenden offenen Praxisstudie wurde eine statistische Gesamtbewertung des Patientengutes vorgenommen, auf eine Referenzlinie verzichtet und somit die Dynamik und Kinetik des Systems (Individuums) aus der statistischen Berechnung entfernt. Zu dem wurden nicht die Absolut-, sondern die Relativwerte der Flächen in Prozent berechnet. Da jedes Individuum aber aufgrund seiner spezifischen Dynamik und Kinetik (Selbstregulationsfähigkeit) als ein „schwebendes“ System mit fraktalen Eigenschaften (Ähnlichkeit zu sich selbst) zu betrachten ist, wirkt sich der Wegfall der Referenzlinie (Bezugssystem) und die Bestimmung von Relativwerten bei der Flächenbestimmung dahingehend aus, dass es zur eindeutigen Signifikanz der über die Flächen eingeschätzten biometrischen Parameter kommt. Für eine Aussage zur Wirkung bedeutet dies, dass die Differenz vergleichbarer Parameter von unterschiedlichen Gruppen bzw. Messzeitpunkten angenähert „Null“ ist. Die vergleichbaren Parameter unterscheiden sich somit zu keinem Messzeitpunkt bzw. von Gruppe zu Gruppe trotz therapeutischer Wirkung bzw. Nicht-Wirkung. Die noch 2007 optisch durch einen außenstehenden Beobachter verfolgbare Bewegung in Richtung y-Achse wird 2008 zu „Null gerechnet“, obschon sie genau wie in 2007 in der Einzelschau der Kurven optisch zu sehen ist. Bei künftigen Vergleichstests sollte daher in jedem Fall eine Referenzlinie, d.h. ein festes Bezugssystem im bestehenden x/y-Koordinatensystem eingeführt werden. Wie das künftige Bezugssystem aussehen kann, sollen weitere Auswertungen zeigen.

Die Beurteilung und Bewertung der Ergebnisse der SFA auf der Grundlage der Flächen zur Beurteilung funktioneller Abläufe weist Instabilitäten, siehe Punkt 3.3.1., auf, die zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig zugeordnet werden können. Es sollte daher ergänzend eine weitere Auswertung unter funktionellen Aspekt mit der Kurzzeit-power-Spektrum-Analyse bezüglich der Koordination (Synchronisation) der SFA-Schwingungen vorgenommen werden, um die Anteile der Kohärenz und des Chaos zu verifizieren. Anhand dieser Auswertung erwarten wir, dass genauere Ergebnisse vorliegen könnten, als wir sie jetzt erhalten haben. Diese Methode hat sich z.B. bei der Herzfrequenz Variabilität (McGraty et al 1995, [13]) als brauchbar erwiesen, weil dadurch Aussagen über enge Verbindungen zwischen Herz- und Herzfunktion ermöglicht werden.

5. Literatur:

- [1] von Baehr V., Hermes A., von Baehr H., Scherf H.-P., Volk H.-D., Fischer von Weikersthal-Drachenberg H. J., Woroniecki S.: Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of the immunological response to specific immunotherapy (SIT) with a Th1-adjuvanted allergy vaccine. *J. Invest Allergol Clin Immunol* 2005; Vol. 15(4): 234-241
- [2] Bogendorfer, L. (1927a): Über den Einfluss des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 124, S. 65
- [3] Bogendorfer, L. (1927b): Über den Einfluss des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge der zeitlichen Verhältnisse. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 126, S. 378
- [4] Bogendorfer, L. (1928): Über den Einfluss des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge. Beziehungen des Sympathikus zum Zustandekommen der Agglutination. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 133, S. 107
- [5] Chrousos, G.P.; P.W. Gold (1992): The concepts of stress and stresssystem disorders. Overview of physical and behavioural homeostasis. *J. Americ. Med. Ass.* 267, S. 1244 – 1252
- [6] Felten, S.Y.; D.L. Felten (1991): Inervation of lymphoed tissue. M.R. Ader, D.J. Felten; N. Cohen (ed): *Psychoimmunology*. 2nd ed., Academic Press, San Diego, S. 27 – 69
- [7] Fiebig, H. : Wirkmechanismus der Immuntherapie mit Allergoiden. *Allergo J* 6: 154, 1997
- [8] Hecht K., Scherf H.P.: Emotionaler Stress durch Überforderung und Unterforderung von Karl Hecht et al., Schibri-Verlag Berlin, 2001, ISBN 3-933978-47-5

- [9] Hecht K., Savoley E. Siliziumminerale und Gesundheit Spurbuchverlag ISBN 978-3-88778-322-8 (2008)
- [10] Heinen A., Scherf H.P.: Beschreibung extrazellulärer Milieuveränderungen bei akuten und chronischen Erkrankungen über die Erhebung biometrischer Messdaten zur Bestimmung relevanter Stressparameter aus der Stimme am Beispiel der Pollenallergie und des Diabetes mellitus Typ IIB Poster 84, Allergo J 2007;16 - S.582
- [11] Jutel M., Pichler W.J. et al: Bee venom immunotherapy results in decrease of Il-4 and Il-5 and increase of IFN-Gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 120: 146-157, 1995
- [12] Markert U. R., Hoffmann C., Steiner L., Engel T., Scherf H.-P.: Langzeitwirkung einer Kurzzeit-Immuntherapie mit Pollen-Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A: Eine Follow-up Studie mit Telefon-Interviews. ADA-Kongress Wiesbaden, 2006, Vortrag
- [13] McGraty, R. M. Atkinson, et al (1995) The effects of emotions on short-term power spectrum analysis and heart rate variability, The American Journal of Cardiology Bd 76 (14, S. 1089-1093)
- [14] Rensing L. Biologische Rhythmen und Regulation VEB Fischer Verlag Jena (1973)
- [15] Schedlowski, M.; U. Tewes (1996): Psychoneuroimmunologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford
- [16] Scherf H.P., Hermes A., Andler S., Hecht k.: Allergie, Psychosomatik und Stress: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie in einer allergologisch ausgerichteten allgemeinmedizinischen Praxis. In Emotionaler Stress durch Überforderung und Unterforderung von Karl Hecht et al., Schibri-Verlag Berlin, S. 289 ff, 2001, ISBN 3-933978-47-5
- [17] Scherf H.P., Heinen A.: Stimmfrequenzanalyse zur Einschätzung des emotionalen Stresszustandes bei mit Pollinex® Quattro therapierten Patienten mit Baum-, Gräser- und Beifußallergie, Poster 85, Allergo J 2007;16 - S.583
- [18] Secrist H., DeKruyff R.H. et al.: Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell typ, j Exp Med 181: 1081-1089, 1995
- [19] Varney V.A., Hamid Q.A.. et al.: Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-included late-phase cutaneous responses. J Clin Invest 92(2): 644-651, 1993
- [20] Ziehlen S., Metz D., Sommer E., Scherf H.-P.: Kurzzeit-Immuntherapie mit Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl- Lipid A. Ergebnisse einer 3-jährigen Praxisstudie. Allergologie, Jahrgang 30, Suppl. 1/2007: 1-9

Anmerkung:

Herrn Dr. med. Arno Heinen, IFG Friedrichshafen danken wir für die Einarbeitung in die Methode der Stimmfrequenzanalyse und für die Bereitstellung der Analysesoftware und des Konvertierungsmoduls; Herrn Dipl.-Informatiker Sören Sonnenburg für die Programmierung der Flächenberechnung.

Kontaktadresse:

Dr. sc. med. Hans-Peter Scherf
 Facharzt für Allgemeinmedizin und Sportarzt
 Allergologie / Naturheilverfahren
 Praxisgemeinschaft
 Frankfurter Allee 165, 10365 Berlin
 hans-peter.scherf@t-online.de