Differente Schwellenwertkonzentrationen für Sensibilisierungen durch das Rinderhaarallergen Bos d 2 bei atopischen und nicht-atopischen Landwirten

S. Hinze, K.-Ch. Bergmann, H. Løwenstein [1], Gitte Nordskov Hansen [1]

Allergie- und Asthma-Klinik Wilhelm Gronemeyer, Bad Lippspringe
[1] ALK Research, Hørsholm, Dänemark

Zusammenfassung: Derzeit sind für Innenraumallergene von Hausstaubmilbe, Katze, Hund, Küchenschabe und Rind Schwellenwerte bekannt, welche zu einer Sensibilisierung führen. Dabei wird eine hochgradige Sensibilisierung als starkes Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale gewertet. In dieser Studie sollte geprüft werden, ob die Schwellenwerte des Rindermajorallergens Bos d 2 im Hausstaub bei atopischen und nicht-atopischen Landwirten mit Rinderhaarasthma differieren. 45 Patienten mit einem Rinderhaarasthma wurden an ihrem Wohnort aufgesucht, um aus Korridor, Wohn- und Schlafzimmer Hausstaubproben gewinnen zu können. Die Quantität von Bos d 2 in den Staubproben wurde mittels Rocket-Immunelektrophorese bestimmt. Zusätzlich wurden Blutproben zur Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischem IgE gegen Rinderepithelien (CAP-RAST) entnommen. Fünf Patienten wurden von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, da sie ihre Rinder erst vor weniger als 6 Monaten abgeschafft hatten. Bei 21 Patienten zeigten sich typische atopische Stigmata wie Milchschorf, atopisches Ekzem oder Heuschnupfen in der Anamnese, während bei den übrigen 19 Untersuchten keine atopische Diathese gegeben war. Bei Atopikern trat eine hohe Sensibilisierung (spezifisches IgE > 0,7 kU/l) signifikant häufiger auf als bei Nichtatopikern. Bei Atopikern ergaben sich geringere Bos d 2-Konzentrationen (1–20 µg/g Staub), welche zu einer relevanten Sensibilisierung führten, als bei Patienten ohne atopische Anamnese (25–50 µg/g Staub). Die Resultate dieser Untersuchung legen nahe, daß bei Rinderhaarasthmatikern ohne atopische Diathese neben der Sensibilisierung durch direkten Rinderkontakt auch eine Exposition gegenüber großen Allergenmengen im Innenraum eine „aufgezwungene Sensibilisierung" verursachen kann.

Different Threshold Values for IgE Sensitization by Indoor Cow Hair Allergen Bos d 2 in Atopic and Nonatopic Farmers: Several threshold values for indoor allergens leading to IgE sensitization were proposed. Currently such values exist for allergens of house dust mite, cat, dog, and cockroach and cattle. A high sensitization is known as an important risk factor in the development of asthma. This study was undertaken to examine threshold values of major cow hair allergen Bos d 2 in the house dust of atopic and nonatopic cow hair asthmatic farmers. 45 patients with cow hair asthma were visited at their homes. House dust samples were taken from corridor, living room, and bedroom. The concentration of Bos d 2 was determined by means of rocket immunoelectrophoresis. Additionally, samples of venous blood were taken to demonstrate specific IgE towards cow epithelia by CAP-RAST. Five patients were excluded from further investigations because they have given up their cattle for less than 6 months. In 21 patients occurred typical atopic stigmata like infantil history of atopic eczema, hay fever or milk crust, while the other 19 subjects did not show an atopic diathesis. High sensitization towards cow epithelia (specific IgE > 0.7 kU/l in CAP-RAST) occurred significantly more often in atopics than in nonatopics. In atopic subjects the allergen concentrations leading to IgE sensitization amounted to 1–20 µg Bos d 2/g dust, whereas in nonatopics were found higher Bos d 2 threshold values (25–50 µg/g dust). The present study suggests that in nonatopic cow hair asthmatics high indoor Bos d 2 levels lead to IgE sensitization as well as the close contact to cattle.

Pneumologie 50 (1996) 177 – 181
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Einleitung

Für eine Reihe von Allergenen (Hausstaubmilbe, Katze, Hund, Küchenschabe und Rind) liegen Untersuchungen vor, die sich mit der Festlegung von Schwellenwertkonzentrationen im Hausstaub hinsichtlich einer IgE-Sensibilisierung befassen (Tab. 1).

Tab. 1 Übersicht zu Schwellenwertkonzentrationen für Allergene, die zu einer IgE-Sensibilisierung führen.

Quelle	Allergen	Schwellenwert	Literatur
Küchenschabe	Bla g 1	2 U/g Staub	15
	Bla g 2	2 U/g Staub	6
Katze	Fel d 1	8 µg/g Staub	2, 6
Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus)	Gruppe 1-Allergene	10 µg/Staub	6
	Der p 1	2 µg/g Staub	11
	Der p 1	9 µg/g Staub	13
Hund	Can f 1	10 µg/g Staub	2
Rind	Bos d 2	20–29 µg/g Staub	10

Wir berichteten, daß sich Krankheitsentstehung und -verlauf bei Rinderhaarasthmatikern mit atopischer Diathese und bei Patienten ohne atopische Stigmata unterscheiden [9]. Bei erkrankten Nichtatopikern wird eine aufgezwungene Sensibilisierung durch hohe Allergenkonzentrationen diskutiert. Aus diesem Grunde soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob dementsprechend differente Schwellenwertkonzentrationen für die Auslösung von nachweisbaren Sensibilisierungen in beiden Patientengruppen nachzuweisen sind.

In den publizierten Studien zur Festlegung von Schwellenwertkonzentrationen wird über eine solche Differenzierung hinsichtlich vorhandener bzw. fehlender Atopie bisher nicht berichtet.

Material und Methodik

Bei 45 Patienten wurde im Rahmen einer berufsgenossenschaftlich angeregten Begutachtung eine aktuelle Rinderhaarsensibilisierung des Atemtraktes festgestellt. Diese Diagnose beruhte auf einer positiven Anamnese hinsichtlich Dyspnoe bei Rinderkontakt und positivem Intrakutantest mit einem Rinderepithelextrakt. Zusätzlich ergab sich in den meisten Fällen der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Radio-Allergo-Sorbent-Test und ein positiver spezifischer bronchialer Provokationstest.

Diese Rinderhaarasthmatiker wurden an ihrem Wohnort aufgesucht, um aus Korridor, Wohn- und Schlafzimmer Hausstaubproben gewinnen zu können. Zusätzlich wurden Blutproben zur Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Antikörpern gegen Rinderepithelien (CAP-RAST, Pharmacia) entnommen.

Im Hausstaub wurde das Rindermajorallergen Bos d 2 mittels Rocket-Immunelektrophorese quantifiziert [1]. Die Fertigung der Allergenextrakte aus den Staubproben wurde nach der bereits beschriebenen Methodik vorgenommen [10]. Die Gesamtzahl der untersuchten Staubproben betrug 131, von denen 43 auf Korridore, 45 auf Wohnzimmer und 43 auf Schlafzimmer entfielen.

Fünf Patienten hatten ihre Rinder erst vor weniger als 6 Monaten abgeschafft und danach in ihren Wohnräumen teilweise neue Teppichböden verlegt. Diese Patienten werden von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

Tab. 2 Sensibilisierungsgrad bei Atopikern und Nichtatopikern.

CAP-RAST	Atopiker	Nichtatopiker
Klasse 0–1	3	10
Klasse 2–4	18	9

$Chi^2 = 6{,}69$; $p < 0{,}01$

Bei 21 Patienten bestehen anamnestisch kindliche atopische Stigmata wie Milchschorf, atopisches Ekzem (Neurodermitis) oder Heuschnupfen (als Atopiker bezeichnet), während bei den übrigen (n = 19) anamnestisch keine atopische Diathese gegeben ist (Nichtatopiker).

Statistik

Berechnet werden die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Minima und Maxima. Des weiteren kommen je nach Fragestellung der Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Rangsummentest und der Chi-Quadrat-Test (Kontingenztafel) auf Homogenität zur Anwendung. Zur Berechnung von Bos d 2-Schwellenkonzentrationen im Hausstaub, welche zwischen niedriger und hoher Sensibilisierung im RAST trennen können, wird für jede Sammelstelle ein Gerhardt-Plot [7] erstellt. Der Plot stellt für die jeweilige Allergenkonzentration graphisch dar, welche Aussagen zur Sensitivität und Spezifität hinsichtlich einer Rinderhaarsensibilisierung im RAST abgeleitet werden können. Die optische Gegenüberstellung der errechneten Größen erlaubt die Beurteilung der Qualität des jeweilig gewählten Schwellenwertes. Zur Festlegung eines Diskriminators mit optimalen Eigenschaften wird das Maximum der Youden-Größe (Sensitivität + Spezifität – 100) herangezogen.

Ergebnisse

Bei Atopikern sind signifikant häufiger höhere RAST-Klassen zu beobachten als bei Nichtatopikern (Tab. **2**). Weiterhin ergibt sich bei den atopischen Patienten eine statistisch signifikant ($p < 0{,}05$) höhere Gesamt-IgE-Konzentration (Median 286 kU/l; Bereich 10–1476 kU/l) im Serum im Vergleich zu den Nichtatopikern (Median 100 kU/l; Bereich 26–1198 kU/l). In beiden Patientengruppen können bei höhergradig Sensibilisierten (CAP-RAST-Klasse 2–4; spez. IgE > 0,7 kU/l) signifikant größere Mengen an Bos d 2 im Hausstaub nachgewiesen werden als bei Erkrankten mit niedriger (CAP-RAST-Klasse 0–1: spez. IgE < 0,7 kU/l) Sensibilisierung gegen Rinderepithel (Tab. **3**). Tendenziell zeigen sich bei Nichtatopikern mit hoher Sensibilisierung höhere Bos d 2-Konzentrationen im Hausstaub als bei hochsensibilisierten Atopikern (Abb. **1**).

Tab. 3 Sensibilisierungsgrad bei atopischen und nicht-atopischen Rinderhaarasthmatikern in Abhängigkeit von der Bos d 2-Konzentration (µg/g Staub) im Hausstaub.

	CAP-RAST-Klasse 0–1			CAP-RAST-Klasse 2–4			
	n	Median (Bereich)	Mittel- ± SD wert	n	Median (Bereich)	Mittel- ± SD wert	p
Atopiker							
Korridor	3	0 (0–20)	6,7 ± 11,6	18	39 (0–204)	60,3 ± 63,2	< 0,05
Wohnzimmer	3	0 (0–18)	6 ± 10,4	18	48 (0–248)	66,1 ± 67	< 0,1
Schlafzimmer	2	0 (0–0)	0 ± 0	18	46 (0–328)	83,9 ± 101,6	< 0,05
Nichtatopiker							
Korridor	8	10 (0–57	15,3 ± 20	9	51 (23–300)	95,3 ± 110,6	< 0,01
Wohnzimmer	10	12 (0–248)	32,8 ± 76,1	9	80 (21–520)	161,1 ± 188,3	< 0,01
Schlafzimmer	9	28 (0–169)	36,1 ± 53,7	9	103 (32–360)	121,4 ± 100,4	< 0,05

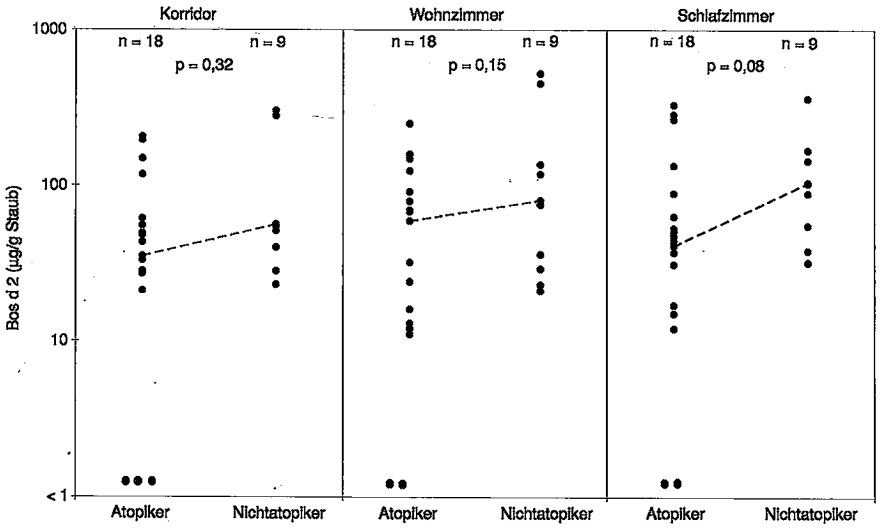

Abb. 1 Bos d 2-Konzentrationen mit Medianwerten im Hausstaub atopischer und nicht-atopischer Rinderhaarasthmatiker mit hoher Sensibilisierung (CAP-RAST-Klasse 2–4).

Eine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Anzahl der gehaltenen Rinder und dem Grad der Sensibilisierung hinsichtlich Gesamt-IgE und CAP-RAST sowie der Bos d 2 Konzentration im Hausstaub kann nicht nachgewiesen werden.

Als Schwellenwerte für eine höhergradige RAST-Sensibilisierung ergeben sich bei Atopikern Bos d 2-Konzentrationen zwischen 1 und 21 µg/g Staub, während die errechneten Diskriminatoren bei Nichtatopikern 24–50 µg Bos d 2/g Staub betragen (Tab. **4**). Die jeweiligen Werte für die Youden-Größe liegen zwischen 55 und 89.

Tab. 4 Trennfähigkeit der Bos d 2-Konzentrationen im Hausstaub zwischen hoher (CAP-RAST-Klasse 2–4) und niedriger (CAP-RAST-Klasse 0–1) Rinderepithelsensibilisierung bei Atopikern und Nichtatopikern.

	Diskriminator Bos d 2	max.-Youden Größe	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	korrekte Zuordnung n	(%)
Atopiker						
Korridor [µg/g Staub]	21	83,8	83,3	100	18	85,7
Wohnzimmer [µg/g Staub]	1–10	55,4	88,8	66,6	18	85,7
Schlafzimmer [µg/g Staub]	1–11	88,8	88,8	100	18	90
Nichtatopiker						
Korridor [µg/g Staub]	24	76,3	88,8	87,5	15	88,2
Wohnzimmer [µg/g Staub]	20	80	100	80	17	89,5
Schlafzimmer [µg/g Staub]	50	66,7	77,8	88,9	15	83,3

Diskussion

Zwischen der Exposition gegenüber Innenraumallergenen und der Verringerung der bronchialen Hyperreaktivitätsschwelle wird eine Dosis-Antwort-Beziehung angenommen [3,6,11]. Es wird z.B. gezeigt, daß bei einer bestimmten Raumluftkonzentration des Katzenallergens Fel d 1 Asthmaanfälle ausgelöst werden [21]. Fel d 1 in der Raumluft gilt als Verursacher von Asthma und Rhinitis [14]. Aus diesem Grunde wird versucht, durch verschiedene Maßnahmen eine Allergenreduktion im Innenraum herbeizuführen [4]. Bei einer allgemein niedrigen Konzentration von Allergenen im Hausstaub ist sowohl eine Verringerung der Sensibilisierungsrate als auch eine Verminderung respiratorischer Symptome zu erwarten [3].

Eine Allergensensibilisierung wird als hohes Risiko für das Auftreten einer bronchialen Hyperreaktivität und eines Asthma bronchiale gewertet [2,16,17,18]. Deshalb wird versucht, für Allergene im Innenraum Schwellenwertkonzentrationen festzulegen, bei welchen mit einer relevanten IgE-Sensibilisierung zu rechnen ist [2,6,10,11,13,15]. In diesem Zusammenhang kann eine gute Übereinstimmung zwischen hoher Innenraumexposition gegenüber Majorallergenen der Küchenschabe (Bla g 1, Bla g 2) und einer klinisch aktuellen IgE-Sensibilisierung herausgearbeitet werden [6]. Dabei gilt die Küchenschabe als wichtige Ursache für Asthma und Rhinitis in Amerika und Asien [6,12,15]. In den Haushalten einiger Patienten mit einer Küchenschabensensibilisierung treten die Allergene lediglich im Hausstaub auf, ohne daß über eine sichtbare Existenz der Schabe berichtet wird [15]. Auch diese Tatsache verdeutlicht die Wertigkeit von Allergenkonzentrationen im Innenraum.

Die positive Korrelation zwischen der Konzentration an Rinderhaarallergen Bos d 2 pro Gramm Hausstaub und einer Sensibilisierung gegen Rinderhaar wurde von uns beschrieben [10]. Der Zusammenhang zwischen einer hochgradigen Rinderhaarsensibilisierung und dem Auftreten respiratorischer Symptome ist in mehreren Arbeiten belegt, wobei die Häufigkeit von allergischer Rhinitis bzw. allergischem Asthma bei rinderhaarsensibilisierten Personen mit bis zu 27% angegeben wird [5,19,20,22]. Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung handelt es sich ausschließlich um Patienten mit ei-

nem diagnostizierten Rinderhaarasthma. Über Sensibilisierungen von Familienangehörigen können derzeit keine Angaben gemacht werden.

Rinderhaarasthmatiker besitzen unterschiedliche Charakteristika hinsichtlich der Symptomatik, des Krankheitsverlaufes und des Sensibilisierungsgrades. Patienten mit atopischer Diathese erkranken früher, leiden häufiger an allergischer Rhinokonjunktivitis und Kontakturtikaria bei Rinderkontakt und weisen eine stärkere Rinderhaarsensibilisierung im Intrakutantest und im RAST auf als Patienten ohne Atopiezeichen [9], wie in dieser Arbeit erneut bestätigt werden konnte.

Zwischen der Konzentration an Bos d 2 im Hausstaub und der Rinderhaarsensibilisierung im RAST besteht eine starke Beziehung. Es gelingt, eine Schwellenwertkonzentration von 20–29 µg Bos d 2/g Hausstaub zu etablieren, bei welcher in der Gesamtgruppe der Rinderhaarasthmatiker eine höhergradige Sensibilisierung zu erwarten ist [10]. Diese Schwellenwertdosis ist vergleichbar mit Hausstaubkonzentrationen von Hund-, Katzen-, Hausstaubmilben- und Küchenschabenallergenen, die eine IgE-Sensibilisierung auslösen können (Tab. **1**).

Die Ergebnisse der jetzigen Untersuchung legen nahe, daß bei nicht-atopischen Rinderhaarasthmatikern offensichtlich erst wesentlich höhere Bos d 2-Konzentrationen im Hausstaub zu einer relevanten Rinderallergensensibilisierung führen als bei Atopikern. Bei Letztgenannten bewirken bereits geringste Bos d 2-Mengen im Hausstaub eine höhergradige Sensibilisierung. So weisen im Rahmen der Studie lediglich 3 Atopiker eine CAP-RAST-Klasse 0–1 auf. Die Bos d 2-Konzentration im Hausstaub dieser Patienten ist sehr gering. Bei einigen niedrig sensibilisierten Nichtatopikern werden relativ hohe Bos d 2-Konzentrationen im Hausstaub registriert, während bei allen Nichtatopikern mit höhergradiger RAST-Sensibilisierung Bos d 2 in sehr hohen Konzentrationen nachweisbar sind. Dieser Befund spricht für eine aufgezwungene Sensibilisierung dieser Rinderhaarasthmatiker im Sinne von K. Hansen, der bereits 1953 berichtete, daß „manche Inhalationsallergene", die „in weit überdurchschnittlichen Mengen, wie es die Berufsarbeit mit sich bringt, mit dem Menschen in Berührung" gelangen, eine Sensibilisierung und deren Folgen „erleichtern, ja erzwingen" [8].

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Untersuchung von Kindern im Schulalter. Hier wird demonstriert, daß bei polyvalent sensibilisierten Kindern geringe Konzentrationen von Der p 1 bereits 2 µg/g Hausstaub das Risiko einer zusätzlichen Sensibilisierung gegenüber Dermatophagoides pteronyssinus erhöhen, während bei Kindern mit monovalenter Dermatophagoides pteronyssinus-Sensibilisierung erst wesentlich größere Der p 1-Mengen im Hausstaub von über 80 µg/g Staub von Bedeutung sind [13].

Die vorliegende Studie belegt exemplarisch die Bedeutung quantitativer Allergenbestimmungen im Hausstaub auch von Allergenen, die traditionell als berufstypische und damit als arbeitsplatzspezifische Allergene angesehen werden.

Literatur

1 Axelsen, N. H., E. Bock: Electroimmunoassay (Rocket Immunoelectrophoresis). Scand. J. Immunol. 17 Suppl. 10 (1983) 103–106

2 Chapman, M. D., P. W. Heyman, R. B. Sporik, T. A. E. Platts-Mills: Monitoring allergen exposure in asthma: new treatment strategies. Allergy 50, Suppl. 25 (1995) 29–33

3 Charpin, D., J. Birnbaum, E. Haddi, G. Genard, A. Lanteaume, M. Toumi, F. Faraj, X. van der Brempt, D. Vervloet: Altitutde and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. Am. Rev. Respir. Dis. 132 (1991) 983–986

4 De Blay, F., M. d. Chapman, T. A. E. Platts-Mills: Airborne cat allergen (Fel d 1). Environmental control with the cat in situ. Am. Rev. Respir. Dis. 143 (1991) 1334–1339

5 Frank, A.: Allergie in der Landwirtschaft. Atemw.-Lungenkrkh. Beiheft 1 (1991) B13–B16

6 Gelber, L. E., L. H. Seltzer, J. K. Bouzoukis, S. M. Pollart, M. D. Chapman, T. A. E. Platts-Mills: Sensitization and exposure to indoor allergen as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. Am. Rev. Respir. Dis. 147 (1993) 573–578

7 Gerhardt, W., H. Keller: Evaluation of test data from clinical studies. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 46 Suppl. (1986) 181

8 Hansen, K.: Berufsallergische Asthmaerkrankungen und ihre Prophylaxe. Dtsch. Med. Wschr. 78 (1953) 537–540

9 Hinze, S., K.-Chr. Bergmann: Rinderhaarasthma: Symptomatik und Verlauf. Allergo J. 5 (1995) 97–101

10 Hinze, S., K.-Chr. Bergmann, H. Løwenstein, G. N. Hansen: Bestimmung und Bewertung des Rindermajorallergens Bos d 2 im Hausstaub von Rinderhaarasthmatikern. Allergo J. (im Druck)

11 Lau, S., G. Falkenhorst, A. Weber, I. Werthmann, P. Lind, P. Buettner-Goetz, U. Wahn: High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. J. Allergy Clin. Immunol. 84 (1989) 718–725

12 Lan, J. L., D. T. Lee, C. H. Wu, C. P. Chang, C. L. Yeh: Cockroach hypersensitivity: preliminary study of allergic cockroach asthma in Taiwan. J. Allergy Clin. Immunol. 82 (1988) 736–740

13 Kühr, J., T. Frischer, R. Meinert, R. Urbanek, J. Forster, W. Karmaus: Mite allergen exposure is a risk for a new sensitization at schoolage (Abstract). J. Allergy Clin. Immunol. 93, Nr. 1, Part 2 (1994) 254

14 Luczynska, C. M., Y. Li, M. D. Chapman, T. A. E. Platts-Mills: Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (Felis domesticus). measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d 1. Am. Rev. Respir. Dis. 141 (1990) 361–367

15 Pollart, S. M., T. F. Smith, E. C. Morris, L. E. Gelber, T. A. E. Platts-Mills, M. D. Chapman: Enivronmental exposure to cockroach allergens: analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. J. Allergy Clin. Immunol. 87 (1991) 505–510

16 Rose, G., R. Sporik, S. Squillace, J. Ingram, J. Sussman, R. Honsinger, T. A. E. Platts-Mills: Measurements of IgE ab to cat and dust mite in sera from middle school children: Assessment of the association with asthma (Abstract). J. Allergy Clin. Immunol. 93, Nr. 1, Part 2 (1994) 229

17 Sporik, R., S. T. Holgate, T. A. E. Platts-Mills, J. Gogswell: Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. N. Engl. J. Med. 323 (1990) 502–507

18 Sporik, R., G. Rose, R. Honsinger, t. A. E. Platts-Mills, J. M. Ingram: Sensitization to dog allergen (Can f I) as a risk factor for asthma in New Mexico: Relationship to allergen exposure in houses (Abstract). J. Allergy Clin. Immunol. 93, Nr. 1, Part 2 (1994) 229

[19] Terho, E. O., I. Vohlonen, K. Husman, M. Rautalahti, H. Tukiainen, M. Viander: Sensitization to storage mites and other work-related and common allergens among finnish dairy farmers. Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 152 (1987) 165–174
[20] Terho, E. O., K. Husman, I. Vohlonen, M. Rautalahti, H. Tukiainen: Allergy to storage mites or cow dander as a cause of rhinitis among finnish dairy farmers. Allergy 40 (1985) 23–26
[21] Van Metre, T. E., D. G. Marsh, N. F. Adkinson, J. E. Fish, A. Kagey-Sobotka, P. S. Norman, E. B. Radden, G. L. Rosenberg: Dose of cat (Felis domesticus) allergen 1 (Fel d 1) that induces asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 78 (1986) 62–75
[22] Virtanen, T., P. Vilhunen, K. Husman, R. Mäntyjärvi: Sensitization of dairy farmers to bovine antigens and effects of exposure on specific IgG and IgE titers. Int. Archs. Allergy appl. Immunol. 87 (1988) 171–177

Dr. med. S. Hinze

Allergie- und Asthma-Klinik
Wilhelm Gronemeyer
Lindenstraße 26
33175 Bad Lippspringe