

Therapie des Sommerekzems mit Insol® Dermatophyton – eine Feldstudie

Heidrun Gehlen¹, Magdalena Brunner¹, Jonny Klier² und Sven Reese³

¹ Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin

² Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München

³ Tieranatomisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung: Empirische Studien und positive Erfahrungsberichte praktizierender Tierärzte berichten von einer Verbesserung der klinischen Sommerekzemsymptomatik nach der Behandlung mit Insol® Dermatophyton. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von Insol®-Dermatophyton (ID) in einer Placebo kontrollierten Blindstudie an 51 mit Sommerekzem erkrankten Pferden zu testen. Alle Pferde waren vorberichtlich am Sommerekzem erkrankt. Neben einer Allgemeinuntersuchung wurden bei der Erstuntersuchung (Februar des Untersuchungsjahres) eine spezielle Untersuchung der Haut und ein Allergietest (Funktioneller In vitro-Test) durchgeführt. Im Anschluss wurden alle Pferde dreimal im Abstand von je zwei Wochen mit ID (Verumgruppe: n = 27) oder mit derselben Menge Placebo (Placebogruppe: n = 24) behandelt. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich durch die Behandlung mit ID immunmodulatorische Effekte nachweisen ließen. Hierfür wurden bei jeder Untersuchung der Pferde (insgesamt fünf Mal) Serumblutproben zur Auswertung spezifischer Zytokine (IL-1, IL-4, IL-10, IFN γ , TNF α) entnommen. Die Veränderungen des klinischen Bildes (Hautveränderungen, Juckreiz) wurden anhand eines Score-Systems vor (Februar), während (Juni) und nach (November) der Insektenperiode des Untersuchungsjahres beurteilt. Entsprechend den aus der Literatur bekannten Prädilektionsstellen wurden dazu 12 Körperregionen festgelegt, die auf je fünf Symptome (Haarbruch, Alopezie, blutige/eitrige Hautveränderungen, Hautverdickung, Schuppen) untersucht und von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (höchstgradig vorhanden) bewertet wurden. Aus der Summe dieser Punktzahlen war für jedes Tier und für jeden Zeitpunkt die klinische Ausprägung des Sommerekzems quantifizierbar. Bei Einsatz von Insol®-Dermatophyton konnte mit dem hier gewählten Behandlungsschema kein positiver Effekt (Therapie/Prophylaxe) auf die klinische Hautsymptomatik des Sommerekzems festgestellt werden. Es ließ sich jedoch der Trend erkennen, dass die mit ID behandelten Tiere im Sommer tendenziell einen niedrigeren klinischen Sommerekzem-Score aufwiesen als die mit Placebo behandelten Tiere. Dieser war statistisch nicht signifikant, konnte aber durch eine Besitzerbefragung zum Vergleich des Behandlungsjahres mit dem Vorjahr bestätigt werden. Hierbei beurteilten die Besitzer der Verumpferde die klinische Ausprägung der Symptome ihrer Tiere als signifikant besser als im Vorjahr. Dieser Effekt wurde in der Placebogruppe nicht festgestellt. Die mit ID behandelten „Jungekzemer“ (max. zwei Jahre Symptome) wiesen des Weiteren zu jedem Untersuchungszeitpunkt einen niedrigeren klinischen Score auf als die Tiere mit längerer Krankheitsymptomatik („Altekzemer“ = mehr als zwei Jahre Symptome). Bei der Untersuchung der Zytokine konnte ein immunmodulatorischer Effekt durch die Behandlung mit ID nachgewiesen werden. So stiegen die Konzentrationen von IL-10, TNF α und IFN γ in der Verumgruppe deutlich und zum Teil auch statistisch signifikant nach der ID Behandlung an, was eine Verschiebung der Immunantwort von Th2 (Allergie) zu Th1 (Toleranz) bedeutet. Dies wurde in der Placebogruppe nicht festgestellt. In weiterführenden Studien sollte untersucht werden, ob der immunmodulatorische Effekt durch eine Veränderung der ID-Rezeptur verstärkt werden, um somit auch in-vivo statistisch nachweisbare klinische Verbesserungen beim Sommerekzem liefern könnte.

Schlüsselwörter: Sommerekzem, Pferd, Insol Dermatophyton, Immunmodulation, Therapie

Therapy of summer eczema using Insol® Dermatophyton – a field study

The main purpose of this experiment was to test the effect of Insol® Dermatophyton (ID) by employing a placebo controlled blind study, testing 51 horses suffering from summer eczema. The animals were vaccinated three times every two weeks in February of the year, in which the experiment took place, using ID (n = 27) or placebo (n = 24). Furthermore, the testing encompassed showing whether immunomodulatory effects could be detected when having used ID. For this purpose, each time the horses were tested – 5 times in total – blood serum samples were taken to evaluate specific cytokines (IL-1, IL-4, IL-10, IFN γ , TNF α). Changes of the clinical findings (alteration of skin, itching) were assessed by a score especially developed for this purpose, before, during and after the insect period of the respective testing year. Following the generally well-known predilection sites, 12 body regions were specified, each of which was analysed for five symptoms (hair breakage, alopecia, bloody/purulent skin alteration, skin thickening, dandruff) and rated using points between 0 (not apparent) and 5 (severe). By adding and evaluating these points, for each animal and each time-point, the clinical intensity of the summer eczema could be quantified. After having used ID in a therapeutic or prophylactic placebo controlled blind study, it could not be established that there was a significantly positive effect on the clinical findings of skin affected by summer eczema. However, a positive trend could be observed in that the ID vaccinated animals in summer had a lower score than the ones which had been treated with a placebo. The score, nevertheless, was not statistically significant. This trend, however, could be confirmed by an owner-survey comparing the year of treatment with the year before. On this occasion the owners of the verum group evaluated the clinical appearance of the symptoms as significantly improved in the year of treatment compared with the year before. This effect could not be seen in the placebo group. Furthermore, the “young eczema” horses treated with ID (with symptoms of 2 years maximum) had a respectively lower score than the “old eczema horses” each time they were examined. Concerning the cytokines, an immunomodulatory effect resulting from the therapy could be verified. For instance, the concentrations of IL-10, TNF α , and IFN γ in the verum group rose considerably and what is also statistically significant, they rose after the vaccination, too. This is to be interpreted as an immunomodulatory shift from Th2 (allergy) to Th1 (tolerance). However, this effect could only be shown in-vitro.

Keywords: summer eczema, horse, Insol® Dermatophyton, immunomodulation, therapy

Zitation: Gehlen H., Brunner M., Klier J., Reese S. (2016) Therapie des Sommerekzems mit Insol® Dermatophyton – eine Feldstudie. Pferdeheilkunde 32, 306-315

Korrespondenz: Prof. Dr. Heidrun Gehlen, Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; Email: heidrun.gehlen@fu-berlin.de

Einleitung

Das Sommerkezem (SE) des Pferdes, eine Typ I-Allergie gegenüber Speichelantigenen weiblicher, blutsaugender Mücken der Gattung *Culicoides* spp. (Baker und Quinn 1978, Braverman 1983, Quinn et al. 1983, Anderson 1991/1996, Kurotaki 1994, Wilson et al. 2001, Wagner et al. 2006, Lagner et al. 2008 und 2009, Shrestha et al. 2015), ist eine nahezu weltweit verbreitete Erkrankung. Die klinischen Erscheinungen sind in Europa meist von Anfang März bis Ende Oktober (zum Teil auch bis November) zu beobachten. Leitsymptom ist ein stark ausgeprägter Juckreiz, der die Pferde zum Scheuern bis hin zur Automutilation veranlasst. Fellverluste und teilweise großflächige nässende Bereiche der Haut bis hin zu tiefergehenden Wunden sind die Folge. Betroffen sind Pferde verschiedenster Rassen, unterschiedlichen Alters und Geschlechts, besonderes jedoch Kleinpferderassen, v.a. Isländer. Es besteht zudem eine genetische Disposition (Strothmann 1982, Unkel 1985, Marti 1992, Lange 2004).

Obwohl das Sommerkezem bereits um 1840 (Lecoq 1842/1843) das erste Mal beschrieben wurde und schon seit langem intensiv untersucht wird, gibt es bis heute nur wenige therapeutische Ansätze gegen die Erkrankung. In den letzten Jahren wurde die Spezifische Immunotherapie (SIT) in einigen Studien bei Pferden mit SE untersucht (Barbet et al. 1990; Anderson et al. 1996). Man geht davon aus, dass der bisher begrenzte Therapieerfolg darauf zurückzuführen ist, dass bisher keine hochreinen Allergene zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde kommt bis heute den prophylaktischen Maßnahmen zur Verminderung der Allergenexposition wie z.B. der Optimierung der Haltungsbedingungen, dem Aufstallen der Pferde zu den Flugzeiten der *Culicoides* oder dem Anlegen von Ekzemerdecken die größte Bedeutung zu.

Für die vorliegende Felduntersuchung wurde der Pilzimpfstoff Insol® Dermatophyton (ID) bei Pferden mit Sommerkezem zum Zwecke der Therapie bzw. Prophylaxe verwendet. Ansatzpunkte hierfür waren positive Erfahrungsberichte praktizierender Tierärzte, die eine Verbesserung der Symptomatik bei mit an Sommerkezem erkrankten Tieren nach der Behandlung mit Insol® Dermatophyton feststellten. Dies wurde in einer in-vitro Studie von Dronov und Rohwer (2007) bestätigt, die eine immunmodulatorische Wirkung von ID an equinen Lymphozyten nachweisen konnten. Ziele dieser placebokontrollierten Blindstudie waren im Einzelnen: Nachweis einer möglichen klinischen Wirkung von Insol® Dermatophyton (ID) bei Sommerkezem, der Nachweis einer möglichen immunmodulatorischen Wirkung von ID bei Sommerkezem sowie die Darstellung eventuell vorhandener Unterschiede in der Behandlung von ID bei Sommerkezem zwischen Jung- (weniger als 2 Jahre Symptome) und Altekzemern (mehr als 2 Jahre Symptome).

Material und Methode

An der Studie nahmen 51 an Sommerkezem erkrankte Pferde verschiedener Rassen, überwiegend Ponies (n=15) und Warmblutpferde (n=10) teil, die seit mindestens einem Jahr entsprechende klinische Symptome zeigten und mindestens seit zwei Jahren beim gleichen Besitzer waren. Die Gruppe der Studienpferde setzte sich aus 30 Wallachen, 16 Stuten

und fünf Hengsten zusammen. Das Durchschnittsalter der Pferde betrug 10 Jahre \pm 6,1 Jahre, wobei das jüngste Pferd zwei und das älteste 31 Jahre alt war. Das Durchschnittsgewicht lag bei 491 kg \pm 156 kg, wobei zehn Pferde ein Gewicht von unter 400 kg aufwiesen. Die Einteilung der Gesamtgruppe in Jung- bzw. Altekzemer (maximal zwei Jahre Symptome bzw. über zwei Jahren Symptome) war im Verhältnis 2/3 Altekzemer (66,6%) zu 1/3 Jungekezemer (33,3%).

Allgemeinuntersuchung

Bei allen Pferden wurde vor Beginn der Studie und zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt.

Sommerkezem-Score

Der in dieser Studie verwendete Sommerkezem-Score wurde eigens entwickelt und orientierte sich an dem von Olivry (2006) entwickelten und etablierten „Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index“ (CADESI) für Hunde. Hierzu wurden die 12 häufigsten Sommerkezemstellen (Kopf, Schopf, Hals 1/3, Hals 2/3, Hals 3/3, Brustwirbelsäule, Vorderbrust, Lendenwirbelsäule/Kruppe, Hinterhand kaudal, Schweif, Bauchnaht, Schenkelspalt Hinterextremitäten) mit den fünf wichtigsten Symptomen (Haarbruch, Alopezie, blutige/eitrige Hautveränderungen, Hautverdickung, Schuppen) in Verbindung gesetzt. Für jede Stelle und jedes Symptom musste der Schweregrad nach folgendem Schema angegeben werden:

- 0 = keine Symptome
- 1 = geringgradige Symptome
- 3 = mittelgradige Symptome
- 4 = hochgradige Symptome
- 5 = höchstgradige Symptome

Mit Hilfe dieses Scores wurde der Fell-/Haut-Zustand der Pferde bei der Erstuntersuchung (EU) im Februar/März, bei der Zwischenuntersuchung (ZU) im Juni/Juli und bei der Abschlussuntersuchung (AU) im November beurteilt.

Funktioneller In vitro-Test (FIT)

Bei allen Pferden wurde ein Allergietest (Funktioneller In vitro-Test) durchgeführt. Dazu wurden entsprechende Blutproben an das Institut für Immunologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover versandt.

Einteilung der Patienten

Die Einteilung der Pferde in Verum- oder Placebogruppe fand zufällig statt. Von den 51 Pferden wurden 27 Pferde der Verum- und 24 in der Placebogruppe zugeteilt. Die Placebolösung bestand aus der Nährlösung für ID ohne die in ID verwendeten Pilzstämme (Inhaltsstoffe: 0,04 mg/ml Thiomersal, Glucose, Fleischextrakt, Wasser für Injektionszwecke). Die Verumgruppe wurde außerdem noch nach der Dauer der Erkrankung in Jung- (<2 Jahre an SE erkrankt, n=11) und Alt- (>2 Jahre an SE erkrankt, n=16) Ekzemer unterteilt.

Zytokinbestimmung

Für die Zytokinbestimmung wurden bei jedem Besuch der Pferde (insgesamt fünf Mal) Serumproben gewonnen, und zunächst bis zur Auswertung bei -80 Grad gelagert. Die ausgewählten Zytokine (IL-1, IL-4, IL-10, INF γ , TNF α) wurden anschließend mittels spezies-spezifischer Sandwich-ELISA Kits der Firma R&D-Systems (Minneapolis, USA) bestimmt.

Untersuchungszeitpunkte

Die Feldstudie wurde innerhalb eines Jahres im Zeitraum von Februar bis November durchgeführt und gliederte sich in drei zeitliche Untersuchungsabschnitte (A-C):

Teil A

Die Erstuntersuchung (EU) fand im Februar (Winter) statt und umfasste die Allgemeinuntersuchung der Pferde, die Beurteilung der Ausprägung des Sommerkezems mittels eines für diese Studie entwickelten Score-Systems, sowie die Dokumentation des aktuellen Zustands mittels Fotos. Des Weiteren wurde allen Pferden Blut für die Durchführung eines speziellen Allergietests (Funktioneller In vitro-Test = FIT) und für die Bestimmung spezifischer Zytokine entnommen. Im Anschluss wurden die Pferde das erste Mal mit ID oder Placebo behandelt. Hierbei wurde die doppelte der normalen, bei Hautpilzkrankungen angewandten und vorgegebenen Menge ID/Placebo (0,6ml für Pferde unter 400kgKM; 1,0ml für Pferde über 400kgKM) injiziert. Die Injektion erfolgte nach vorheriger Desinfektion tief intramuskulär in die Brustmuskulatur mit wechselnden Körperseiten (Schema: links-rechts-links). Bei den drei kleinsten Ponys erfolgte die Injektion in die Hinterhandmuskulatur. Das Schema (links-rechts-links) wurde auch hier eingehalten. Die Injektionen erfolgten noch zwei Mal im Abstand von je zwei Wochen. Dabei wurde auch jedes Mal vor der Injektion Blut für die Zytokinbestimmung gewonnen.

Teil B

Bei der Zwischenuntersuchung (ZU) im Zeitraum von Mitte Juni bis Mitte Juli (Sommer) wurden die Pferde erneut mittels des klinischen Score-Systems beurteilt und der Zustand photographisch dokumentiert. Im Anschluss wurden wiederum Blutproben für die Zytokinbestimmung genommen.

Teil C

Die Abschlussuntersuchung (AU) der Patienten fand schließlich im November (Herbst) statt. Hierbei wurde ebenfalls der aktuelle Zustand von Fell und Haut der Patienten anhand des Score-Systems ermittelt und mit Fotos dokumentiert. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden erneut Blutproben für die Zytokinbestimmung entnommen.

Besitzerfragebogen zur klinischen Symptomatik im Vergleich zum Vorjahr

Alle Besitzer wurden zur klinischen Symptomatik ihrer Pferde während des Behandlungsjahres im Vergleich zur klinischen Symptomatik im Vorjahr befragt.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel Version 2000 sowie dem statistischen Programmpaket SPSS für Windows Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Berechnung der statistisch notwendigen Gruppengröße erfolgte mittels Bias für Windows 9.03. Hierbei wurde ein Stichprobenumfang von 22 Pferden je Gruppe (Verum, Placebo) berechnet. Da über den Untersuchungszeitraum durch Krankheit, Verkauf und Besitzerwechsel mit einem Ausfall von Pferden zu rechnen war, wurden Reservepferde eingeplant, wodurch letztendlich die Untersuchungsgruppe 51 Pferde umfasste. Für die Auswertung der klinischen Scores wurden der rangbasierte Korrelationskoeffizient nach Spearman, der Test nach RAATZ und der T-Test verwendet. Um hierbei ein noch genaueres Ergebnis zu bekommen, wurden sogenannte „matched-pairs“ gebildet. Dies bedeutet, dass fiktive Pärchen gebildet wurden, wobei immer einem Verum Pferd das punktgleich passende oder nächstpassende Placebo Pferd mit ähnlicher Rasse und Alter bei der Erstuntersuchung zugeordnet wurde. So erhielt man den direkten Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Diese „matched-pairs“ wurden dann mittels Wilcoxon-Test statistisch analysiert. Dieser wurde ebenfalls bei der Auswertung der Zytokine angewandt. Für die Interpretation der resultierenden p-Werte wurde ein lokales Signifikanzniveau von 5% ($p \leq 0,05$) festgelegt.

Ergebnisse

Allgemeinuntersuchung

Die Allgemeinuntersuchung war bei allen Pferden zu allen Zeitpunkten unauffällig. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 37 ± 9 Schlägen/Minute, die mittlere Atemfrequenz bei 13 ± 5 Atemzügen/Minute. Keines der Pferde zeigte eine erhöhte innere Körpertemperatur ($37,5^\circ\text{C} \pm 0,32^\circ\text{C}$).

Ergebnisse des Funktionellen In vitro-Tests (FIT)

Drei der 51 eingeschickten Blutproben wurden vom Labor als nicht auswertbar eingestuft (Nr. 3, 9, 23). Zwei Pferde zeigten keine Reaktionsbereitschaft auf die getesteten Insekten (Nr. 26 und 41). Die Einteilung der Schweregrade des FIT erfolgte von 0 (= keine Reaktion) bis 4 (= hgr. Reaktion). Getestet wurden acht Insektenallergene. Mit 81% (39/48) reagierten die meisten Tiere auf die Motte, ein nicht Sommerkezem relevantes Insekt. Erst an zweiter Stelle fand sich die Gnitze mit 73% (35/48) gefolgt von der Stechmücke mit 63% (30/48; Tab. 1).

Klinische Beurteilung des Sommerkezems (Sommerkezem-Score)

Die Beurteilung der Pferde mittels Sommerkezem-Score-System erfolgte dreimal (Erst-, Zwischen-, und Abschlussuntersuchung). Bei der Erstuntersuchung (EU) nahmen alle 51 ausgewählten Pferde teil, wohingegen es bei der Zwischenuntersuchung (ZU) 48 und bei der Abschlussuntersuchung (AU) nur noch 43 Pferde waren. Pferd Nr. 1 fehlte aufgrund von Verleih an einen Reitbetrieb bei der Zwischenuntersuchung im Sommer, war aber im Herbst wieder dabei, die anderen Pferde

schieden aufgrund von Tod (Nr. 10, 21, 27, 40) oder Verkauf (Nr. 7, 41, 50) zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Studie aus. Bei der Erstuntersuchung (EU) im Februar zeigten vier Pferde (Nr. 3, 12, 36, 47) keine klinischen Symptome bzw. Veränderungen. Bei den zwei Folgeuntersuchungen zeigten alle Pferde klinische Symptome des Sommerkezems. Die durchschnittliche Punktezahl pro Pferd betrug bei der EU 14 Punkte ± 10 Punkte, bei der ZU 37 Punkte ± 28 Punkte und 28 Punkte ± 19 Punkte im Herbst bei der Abschlussuntersuchung. Keines der Pferde zeigte zum Zeitpunkt der EU blutige oder eitrige Hautveränderungen.

Einfluss von Insol® Dermatophyton auf die klinische Ausprägung

Beim Vergleich des klinischen Sommerkezem-Scores zu den drei Untersuchungszeitpunkten, ließ sich in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Winter zu Sommer und Winter zu Herbst feststellen. Hierbei war der Score bei der EU (Winter) signifikant niedriger als bei der ZU (Sommer) und der AU (Herbst). Beim Vergleich Sommer zu Herbst zeigte sich nur in der Placebogruppe ein signifikanter Unterschied ($p < 0,037$). Beim Vergleich der beiden Gruppen miteinander (Verum vs. Placebo) zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Abbildung 1). Beide Gruppen waren bei der Erst- und der Abschlussuntersuchung so gut wie identisch. Bei der Zwischenuntersuchung im Sommer zeigte sich lediglich, dass die mit ID behandelten Tiere einen tendenziell niedrigeren klinischen Score zeigten als die Placebogruppe.

Bei der Zuordnung der „matched-pairs“ ergaben sich 20 passende Paare, die sich bei der Erstuntersuchung weder in der Anzahl der Punkte noch in der Note signifikant unterschieden.

Der Vergleich der „matched-pairs“ bei der Zwischen- und der Abschlussuntersuchung ergab auch hier keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. Bei der ZU zeigten sieben Pferde aus der Verumgruppe jedoch ein tendenziell besseres Ergebnis als die Pferde aus der Placebogruppe. Jedoch war es auch 11× genau umgekehrt, dass die Placebogruppe einen niedrigeren Score zeigte als die Verumgruppe. Bei der AU war das Ergebnis mit acht zu sieben gleichverteilt (Tab. 2).

Bei der Erstuntersuchung zeigten die Jungekezemer einen signifikant ($p = 0,022$) niedrigeren Score als die Altekezemer. Bei den Untersuchungen im Sommer und Herbst war kein signifikanter Unterschied vorhanden, allerdings waren tendenzielle

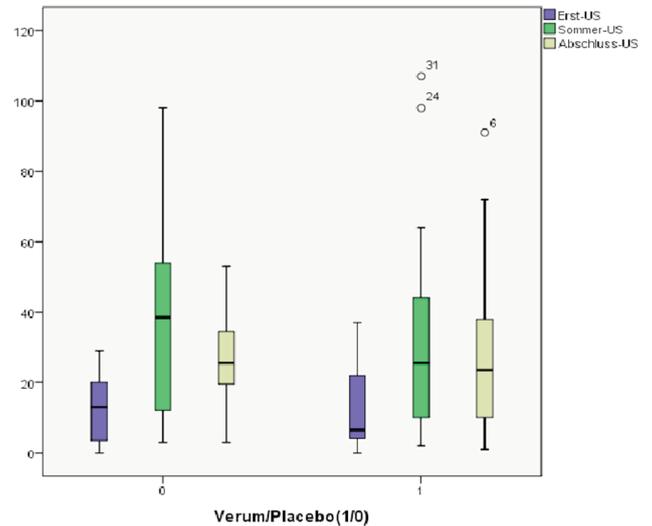


Abb. 1. Graphische Darstellung der klinischen Sommerkezem-Score-Entwicklung der beiden Untersuchungsgruppen (Verum/Placebo) zu den drei Untersuchungszeitpunkten.

Tab. 1 Anzahl reagierender Pferde pro Insekt beim FIT

FIT	Gnitze	Wadenstecher	KBM	ETF	Motte	Stechmücke	Pferdebremse	Hausfliege
reagierende Pferde	35	22	21	28	39	30	21	13
Prozent	72,9	45,8	43,8	58,3	81,3	62,5	43,8	27,1

KBM Kriebelmücke, ETF Eintagsfliege

Tab. 2 Vergleich von Mittelwert und Standardabweichung der Punkte-Scores in der Gesamtgruppe und den „matched-pairs“

Gesamtgruppe		n	Mittelwert ± SD
Erst-US	Placebo	24	13,33 ± 8,83
	Verum	27	11,96 ± 10,73
Zwischen-US	Placebo	23	39,00 ± 28,20
	Verum	25	35,28 ± 28,39
Abschluss-US	Placebo	21	27,71 ± 14,20
	Verum	22	28,23 ± 22,89
„matched-pairs“			
Erst-US	Placebo	20	13,05 ± 9,58
	Verum	20	13,15 ± 10,04
Zwischen-US	Placebo	18	39,50 ± 27,28
	Verum	18	39,17 ± 24,35
Abschluss-US	Placebo	18	28,89 ± 13,65
	Verum	18	31,50 ± 23,25

US Untersuchung, n Anzahl

Tab. 3a Mittelwert und Standardabweichung der IL1-Konzentration (pg/ml).

c (pg/ml) MW±SD	IL-1/I	IL-1/II	IL-1/III	IL-1/IV	IL-1/V
Gesamt	3331±5035	3130±576	4066±6093	4473±5805	4594±7347
Verum	3604±5742	3019±4424	4067±6020	4832±6226	5237±8133
Placebo	3023±4202	3256±4833	4065±6304	4083±5422	3921±6556

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, c Konzentration, I bis V = Untersuchungszeitpunkte

Tab. 3b Verlauf der IL1-Konzentration

Untersuchungszeitpunkt	I-II	I-III	I-IV	I-V
Gesamt	↓*	↓→	↑*	↓
Verum	↓*	↓→	↑*	↓
Placebo	↓	↓→	↑	↓

Legende zu Tab. 3b, 4b, 5b, 6b: * statistisch signifikant, ↑ Zytokinkonzentration steigt zwischen den Untersuchungszeitpunkten, ↓ Zytokinkonzentration fällt zwischen den Untersuchungszeitpunkten ab, → Zytokinkonzentration bleibt zwischen den Untersuchungszeitpunkten gleich, ↑↑ starker Anstieg, ↑↑↑ extrem starker Anstieg, () nur Tendenz erkennbar/minimaler Anstieg/Abfall

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Auch hier hatten die Jungekezemer bei der Zwischen- als auch bei der Abschlussuntersuchung einen niedrigeren Score.

Wie bei der Erkrankung „Sommerkezem“ zu erwarten war, wurden die höchsten Punktezahlen bei der Zwischenuntersuchung im Sommer erreicht, die niedrigsten bei der Erstuntersuchung Anfang des Jahres. Zudem zeigte sich, dass der Schweregrad bei der Erstuntersuchung im Februar einen signifikanten Einfluss auf die Schwere der Krankheit im weiteren Verlauf des Jahres hatte. Alle Pferde mit einem hohen Score im Winter hatten auch einen hohen Score im Sommer und Herbst. Als drittes Ergebnis lässt sich festhalten, dass die mit ID behandelten Jungekezemer im Vergleich zu Altekezemern tendenziell eine geringere klinische Symptomatik entwickelten. Der therapeutische bzw. prophylaktische Einsatz von ID vor Beginn der Insektenperiode brachte bei einigen Einzeltieren z.T. eine signifikante Verbesserung der klinischen Ausprägung (z.B. Pferd Nr. 13) bzw. verlagerte den Ausbruch des SE signifikant nach hinten (z.B. Pferd Nr. 38). Im Gruppenvergleich zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Sommerkezem-Symptomatik.

Zytokinbestimmung

Insgesamt wurden im Rahmen der Zytokinauswertung 244 Blutproben ausgewertet (je 51 bei den ersten drei Besuchen, 48 bei der Zwischenuntersuchung und 43 bei der Abschlussuntersuchung). Bei der Auswertung fiel auf, dass bei 23 Pferden (13 Verum, 10 Placebo) unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt insgesamt 258 Werte über dem höchsten Standardwert lagen und somit ohne Verdünnung nicht auswertbar waren. Mit Abstand die meisten zu hohen Werte lieferte IL-4 mit 92 primär nicht auswertbaren Ergebnissen, gefolgt von TNFα mit 68, IL-10 mit 61, IFNγ mit 36 und IL-1 mit einem nicht auswertbaren Wert. Die Proben wurden im Anschluss der Auswertung der Nativproben verdünnt und rückgerechnet. Da aber mit dieser Methode keine vertretbaren Werte herauskamen, wurde letztendlich für jeden Wert oberhalb der Nachweisgrenze ein fiktiver Wert festgelegt und durch diesen ersetzt. Dieser lag, je nach Grundkonzentration, bei IL-4 und TNFα bei 2500 pg/ml (höchste Nachweisgrenze

bei 2000 pg/ml), bei IL-10 bei 25000 pg/ml (Nachweisgrenze bei 20000) und bei IFNγ bei 5000 pg/ml (4000 pg/ml als höchster Messwert).

Bei IL-1 und IL-4 ließ sich ein saisonaler Trend der Serumkonzentrationen finden, wobei der Verlauf in beiden Gruppen annähernd gleich war. Die Werte waren Anfang des Jahres in der insektenfreien Zeit niedriger, stiegen im Sommer deutlich an und fielen im Herbst (mit Abnahme der Insekten-Exposition) wieder ab (Tab. 3a, b, Abbildung 2). Beim IL-10 stiegen die Werte in der Placebogruppe von Untersuchung I auf II signifikant an (p = 0,011), waren genau gleichverteilt bei Untersuchung II und III, stiegen dann wieder signifikant an (p = 0,012), um zwischen der Zwischen- und Abschlussuntersuchung abzufallen. In der Verumgruppe stiegen die Konzentrationen von IL-10 von Untersuchung zu Untersuchung an, um dann ebenso wie in der Placebogruppe von der Zwischen- zur Abschlussuntersuchung deutlich abzufallen. Dies war allerdings nur ein Trend und nicht statistisch signifikant (Tab. 4a, b). Auch bei IFNγ waren sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe die Werte der Pferde bei den Folgeuntersuchungen (II bis V) höher als bei dem Ausgangswert der Erstuntersuchung (I). Dieser Anstieg war in der Verumgruppe beim Vergleich der Zeitpunkte der letzten Impfung (III), der Zwischenuntersuchung (IV) und der Abschlussuntersuchung (V) mit der Erstuntersuchung (Nullwert, I) signifikant. Bei Betrachtung der jeweils aufeinanderfolgenden Untersuchungszeitpunkte stieg in der Verumgruppe die IFNγ-Konzentration von der Erstuntersuchung bis zur Zwischenuntersuchung (Beprobung I bis IV) kontinuierlich, wenn auch statistisch nicht signifikant, an. Zwischen der ZU und der AU fielen die Werte in beiden Gruppen, was ein Hinweis auf die nachlassende Immunmodulation sein könnte. In der Placebogruppe war, im Gegensatz zur Verumgruppe, zwischen den Impf-

IL-4

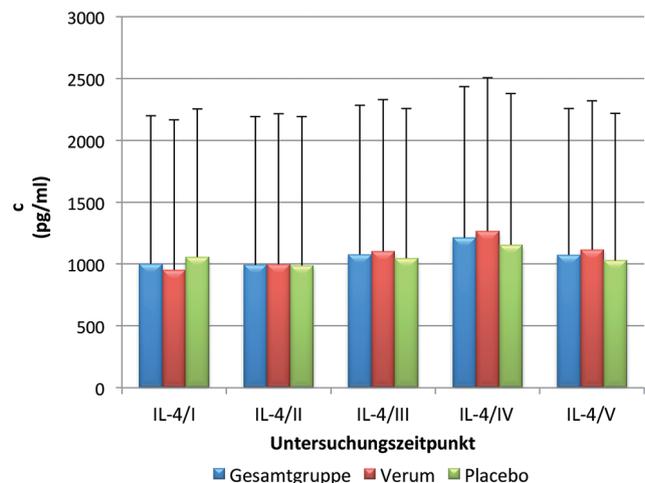


Abb. 2 Mittelwert und Standardabweichung der IL 4-Konzentration (pg/ml)

Tab. 4a Mittelwert und Standardabweichung der IL10-Konzentration (pg/ml).

c (pg/ml) MW±SD	IL-10/I	IL-10/II	IL-10/III	IL-10/IV	IL-10/V
Gesamt	6759±10115	7987±11230	8076±11232	8837±11292	8574±11387
Verum	6443±10079	7113±10889	8204±11317	8430±11030	8920±11716
Placebo	7116±10079	8969±10889	7931±11317	9278±11030	8211±11716

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, c Konzentration, I bis V = Untersuchungszeitpunkte

terminen II und III ein deutlicher Abfall der IFN γ -Konzentration im Serum der Pferde zu finden, bei den anderen Terminen verhielten sich beide Gruppen gleich, wenn auch der Anstieg in der Verumgruppe deutlicher war als in der Placebogruppe (Tab. 5a, b).

Beim Tumornekrosefaktor α (TNF α) fiel ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. So war in der Placebogruppe zwischen den Untersuchungen II und III im Verhältnis zum Ausgangswert der Untersuchung I kein Effekt sichtbar. Auch bei der Gegenüberstellung von Erst- und Abschlussuntersuchung blieben die Werte gleich bzw. fielen etwas ab. Anders war es in der Verumgruppe. Hier waren deutlich gerichtete Effekte der TNF α -Konzentrationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten sichtbar. So stiegen die Konzentrationen über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg an und blieben letztendlich zwischen der Zwischen- und der Abschlussuntersuchung ungefähr auf demselben Level. Dieser Anstieg war für alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zum Nullwert (Untersuchung I) signifikant (Tab. 6a, b).

Diskussion

Empirische Studien und Erfahrungsberichte praktizierender Tierärzte zeigten eine Verbesserung des klinischen Bildes bei an Sommerkzem erkrankten Pferden nach der Behandlung mit dem Pilzimpfstoff Insol® Dermatophyton. Steidle (2009) berichtet von einem hochsignifikanten Unterschied des Befalls mit Dermatophyten bei Pferden mit (52,8%) und ohne (22,2%) Disposition für das Sommerkzem. Obwohl ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Sommerkzem und

Tab. 4b Verlauf der IL10-Konzentration

Untersuchungszeitpunkt	I-II	I-III	I-IV	I-V
Verum	↑↑ *	↑↑ *	↑↑ *	↑↑ *
Placebo	↑↑	↑	↑	↑ *

Dermatophytose beim Pferd nicht bekannt ist, testeten Dronov und Rohwer (2007) den Einfluss von ID auf equine Leukozyten in-vitro und konnten einen immunmodulatorischen Effekt durch ID nachweisen. Bis heute gibt es keine ausreichend effektiven Therapiemöglichkeiten für das Sommerkzem. Der Einsatz von immunsuppressiven Kortikosteroiden bringt nur zeitlich begrenzte Erfolge und ist aufgrund der möglicher Nebenwirkungen wie Hufrehe oder Infektanfälligkeit begrenzt (Ungemach et al. 2003). Die Spezifische Immuntherapie (SIT) als bislang einzige kausale Therapie hat das Ziel der Hypo-sensibilisierung des betroffenen Individuums gegenüber bestimmten Allergenen durch die serielle Verabreichung hochreiner Allergene (Westritschnig 2002). Da bisher jedoch für die SIT gegen das SE nur grobe Extrakte zur Verfügung stehen, waren die Erfolge bis dato nur begrenzt und stark schwankend (Barbet et al. 1990, Anderson et al. 1996). Es schien deshalb sinnvoll, die in-vivo Wirksamkeit von Insol® Dermatophyton bei Pferden mit Disposition für das Sommerkzem als prophylaktisch-therapeutische Maßnahme zur Modulation des Immunsystems mit der Erwartung einer Milderung bzw. Vermeidung der klinischen Erkrankung zu testen. Empirische Studien in der Vergangenheit haben zudem gezeigt, dass die Behandlung mit ID v.a. bei Pferden anschluss, die maximal zwei Jahre an SE erkrankt waren bzw. seit maximal zwei Jahren Symptome zeigten (Sonderdruck

Tab. 5a Mittelwert und Standardabweichung der IFN γ -Konzentration (pg/ml).

c (pg/ml) MW±SD	IFN γ /I	IFN γ /II	IFN γ /III	IFN γ /IV	IFN γ /V
Gesamt	1242±1837	1549±2071	1589±2050	1707±1924	1760±2093
Verum	1328±1943	1537±2041	1654±2125	1875±2003	1844±2075
Placebo	1144±1746	1564±2148	1512±2002	1524±1861	1667±2162

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, c Konzentration, I bis V = Untersuchungszeitpunkte

Tab. 5b Verlauf der IFN γ -Konzentration

Untersuchungszeitpunkt	I-II	I-III	I-IV	I-V
Verum	↑	↑↑ *	↑↑ *	↑↑ *
Placebo	↑	(↑)	↑	↑

Tab. 6b Verlauf der TNF α -Konzentration

Untersuchungszeitpunkt	I-II	I-III	I-IV	I-V
Verum	↑ *	↑↑ *	↑↑↑ *	↑↑↑ *
Placebo	→	(↑)	↑↑	(↓)

Tab. 6a Mittelwert und Standardabweichung der TNF α -Konzentration (pg/ml)

c (pg/ml) MW±SD	TNF α /I	TNF α /II	TNF α /III	TNF α /IV	TNF α /V
Gesamt	758±1063	890±1166	941±1192	951±1103	925±1136
Verum	818±1114	897±1175	960±1207	1035±1138	1062±1185
Placebo	690±1022	883±1182	919±1201	860±1081	774±1090

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, c Konzentration, I bis V = Untersuchungszeitpunkte

zum Roundtable Pferde-Spiegel 2002). Daher wurde dieser Aspekt in der vorliegenden Studie ebenfalls überprüft. Um gute statistische Ergebnisse zu erhalten, wurde vor Studienbeginn die notwendige Gruppengröße statistisch ermittelt. Diese lag bei ca. 50 Pferden.

Da vermutet wird, dass ID auf das Immunsystem der Pferde Einfluss hat, durften die teilnehmenden Pferde die letzten drei Monate vor Studienbeginn nicht mit Cortison oder anderen Medikamenten vorbehandelt worden sein, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Dazu lagen jedoch lediglich die Besitzeraussagen vor.

Die Auswahl der in dieser Studie untersuchten Zytokine orientierte sich an den Untersuchungen von *Dronov* und *Rohwer* (2007). Diese untersuchten die immunmodulatorische Wirkung von ID in-vitro mittels der Schlüsselzytokine IFN γ , IL-4 und IL-10 sowie dem der Th1-Immunantwort zugeordnetem TNF α . Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit noch das Th1-Zytokin IL-1 untersucht. Dieses eigentlich als pyrogenes Zytokin bekannte Interleukin wird gerade in der Humanmedizin immer mehr mit diversen Allergieformen (Kontaktdermatitis, Asthma, atopische Dermatitis) in Verbindung gebracht (*Krause* et al. 2012). Es sollte daher untersucht werden ob IL-1, auch in der Veterinärmedizin, ein aussagekräftiger Parameter zur Darstellung einer Allergie allgemein und im speziellen zur Darstellung der immunmodulatorischen Wirkung von ID ist.

Brünnlein (2001) konnte in ihren Untersuchungen zum Sommerkezem keinen dauerhaften und zuverlässigen Einfluss von Insol® Dermatophyton auf die generelle oder Culicoides-spezifische Sensibilisierung nachweisen. Ebenso war kein befriedigender Erfolg mit dem Immunmodulator BaypamunN® nachzuweisen (*Geiben* 2003). *Gremmes* (2002) dahingegen berichtete von einer guten Therapieerfolgsrate bei der prophylaktischen Impfung mit ID in einer retrospektiven Studie eines Patientenpools von 52 Pferden. Die Schnittmenge der Beobachtungen von *Brünnlein* (2001) und *Gremmes* (2002) ließen sich weitgehend auch im Rahmen dieser Studie nachweisen. So war zwar bei der prophylaktischen Behandlung mit Insol® Dermatophyton eine teilweise Besserung der Pferde, v.a. der Jungekezemer, wie es auch *Gremmes* (2002) berichtete, zu beobachten. Diese war aber eher auf das Einzelindividuum beschränkt und daher statistisch bei Betrachtung der Gesamtgruppe nicht signifikant. Zu berücksichtigen sind jedoch die relativ kleinen Gruppengrößen und die heterogene Altersstruktur v.a. der Jungekezemer. Nachfolgend sollte untersucht werden, ob das Alter der Tiere möglicherweise einen Einfluss auf das Ansprechen auf die Immunmodulatoren hat.

Bei einigen Pferden der Verumgruppe ließ sich auch nach Angabe der Besitzer eine Verbesserung der Symptomatik des Sommerkezems im Vergleich zum Vorjahr feststellen, die aber im Vergleich mit der Placebogruppe statistisch ebenfalls nicht signifikant war. Des Weiteren waren zum Teil auch Einzeltiere aus der Placebogruppe deutlich besser bzw. zeigten weniger klinische Symptomatik des Sommerkezems als im Vorjahr. Hierbei stach in beiden Gruppen je ein Pferd deutlich hervor. In der Verumgruppe zeigte Pferd Nummer 13 (6-jähriger Bayernwallach, seit 3 Jahren Symptome) bis auf geringgradiges Schweifschauern keine Symptome nach der Behandlung und konnte das erste Mal ohne Ekzemerdecke gehalten werden. In der Placebogruppe war Pferd Nummer 11 (5-jähriger

Ponywallach, Jungekezemer), das unter der Placebobehandlung so gut wie symptomfrei war.

Ein möglicher Grund für die positiven Ergebnisse auch in der Placebo-Gruppe könnten die klimatischen Bedingungen des Untersuchungsjahres und eine daher veränderte (eventuell niedrigere) Insektenbelastung als im Vorjahr darstellen. Da die Temperaturen im Behandlungsjahr mit Ausnahme der Monate Juni, Juli und November deutlich höher waren als im Jahr zuvor (www.dwd.de Stand: August 2014) ist jedoch eher nicht von einer verminderten Insektenbelastung im Untersuchungsjahr auszugehen. Hierbei wären weiterführende Studien mit Einbeziehung der klimatischen Werte und der letztendlich daraus resultierenden Insektenbelastung hilfreich. Zum anderen bleibt zu prüfen, ob die als Placebo verwendete Nährlösung (0,04 mg/ml Thiomersal, Glucose, Fleischextrakt, Wasser für Injektionszwecke) des ID (ohne die im ID enthaltenen Pilzkulturen) ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Immunsystem von sommerkezemkranken Pferden hat. Dies wäre eine weitere mögliche Erklärung für die deutliche Verbesserung der Symptomatik bei Einzeltieren aus der Placebogruppe. Da aber in der Humanmedizin das als Konservierungsstoff in Arzneimitteln eingesetzte Thiomersal die gegenteilige Wirkung zeigt und häufig sogar zu Hauterkrankungen/Ekzemen führen kann (*Schnuch* et al. 1997) ist dies eher unwahrscheinlich.

Dronov und *Rohwer* (2007) stellten unter dem Einfluss von ID fest, dass die Expression der Th1-Zytokine verstärkt wurde, wohingegen IL-4 als Th2-Zytokin kaum, dafür jedoch IL-10 produziert wurde. Dadurch wird die Reaktionslage des Organismus von Allergie (Th2) zu mehr Toleranz (Th1) verschoben. Dieses Phänomen wird auch in der immunmodulatorischen Therapie genutzt. So untersuchten *AKDIS* (2007) die Immunmodulation durch ASIT (Allergenspezifische Immuntherapie) beim Menschen und stellten fest, dass hierbei das Verhältnis von Th1- zu Th2-Zellen ansteigt, ebenso wie die Konzentration von IL-10 und TGF β . Auch konnten sie eine Anergie der allergenspezifischen Zellen unter der ASIT-Behandlung zeigen. *Keppel* et al. (2008) untersuchten dies in einer Studie zur atopischen Dermatitis des Hundes und konnten ebenfalls einen Anstieg von IL-10 nachweisen. Dieser korrelierte mit dem Behandlungserfolg.

In der vorliegenden Arbeit war der Verlauf von IL-1 in beiden Gruppen annähernd gleich, allerdings mit stärkerer Ausprägung (höheren Zytokinkonzentrationen) in der Verumgruppe. Daher kann angenommen werden, dass sich dieser Wert saisonal veränderte und durch die Impfung die Unterschiede deutlicher zur Geltung kamen. Durch das Fehlen eines wirklichen Unterschieds der beiden Gruppen ist dieses Zytokin jedoch weniger geeignet, um eine Immunmodulation bzw. das Ansprechen des Immunsystems auf eine Aktion zu beurteilen. Allerdings eignet es sich durchaus, allgemeine Aussagen über den saisonalen Verlauf einer allergischen Reaktion darzustellen. Hierfür wären weitere Studien mit anderen allergischen Geschehen (z.B. COB, *Abdel-Salam* 1989) interessant um zu sehen, ob die hier gefundenen Ergebnisse sich auch auf andere Krankheitsverläufe beim Pferd verallgemeinern lassen.

Wie von *Dronow* und *Rohwer* (2007) beobachtet, stiegen auch in der hier vorliegenden Studie die Werte von IL-10, TNF α und IFN γ an. Diese Effekte waren Großteils in der Verumgruppe signifikant und bestätigten den immunmodulatori-

schen Effekt von ID von Allergie (Th2-Immunantwort) zu mehr Toleranz (Th1-Immunantwort). Im Gegensatz dazu war bei der Untersuchung des Th2-Zytokins IL-4 kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar. Jedoch ließ sich in der klinischen Ausprägung kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe nachweisen. Dies lässt sich am wahrscheinlichsten damit erklären, dass der immunmodulatorische Effekt zwar auf hämatogener Ebene nachweisbar ist, jedoch zu gering, um einen sichtbaren Effekt im Organismus zu bewirken oder aufgrund der kleinen Gruppengrößen und heterogenen Alterszusammensetzung lediglich Trends gezeigt werden konnten. Hierzu wären weiterführende Studien mit z.B. größeren Patientenzahlen, homogene Altersstruktur und evtl. auch einer veränderten bzw. angepassten Rezeptur von Insol® Dermatophyton nötig.

Beim Auswerten der Daten der Zytokinbestimmung fiel primär auf, dass sehr viele Tiere, unabhängig der Gruppenzuordnung (Verum oder Placebo) und des Untersuchungszeitpunktes, Werte aufwiesen, die deutlich über der höchsten Standardkonzentration lagen. Am deutlichsten war dies bei dem Th2-Zytokin IL-4, aber auch die Werte der Th1-Zytokine TNF α und IFN γ lieferten einen hohen Anteil an Konzentrationen oberhalb der vom Hersteller angegebenen Nachweisgrenze. Die Serumproben der Pferde mit zu hohen Werten wurden im Anschluss lege artis verdünnt und schließlich rückgerechnet. Hierbei kamen allerdings, auch nach mehrfachen Kontrolldurchgängen, weder replizierbare noch in einer sinnvollen Größenordnung liegende Werte heraus. Daraufhin wurden diese Werte durch einen fiktiven, oberhalb der Konzentration des höchsten Standards liegenden, Wert ersetzt. Dies könnte erklären, warum im Gegensatz zu der Studie von *Dronov* und *Rohwer* (2007) der Abfall der IL-4 Konzentrationen nicht nachgewiesen werden konnte, da hier beinahe alle Werte der Probanden zu allen Untersuchungszeitpunkten über dem vom Hersteller angegebenen höchsten Standardwert lagen. Es wären hier weiterführende Nachforschungen angebracht, um genaue, sinnvolle und reproduzierbare Konzentrationen zu erlangen, bzw. um herauszufinden, ob es grundsätzlich nicht möglich ist auf -80°C gefrorene Serumproben zu verdünnen. Des Weiteren wäre eventuell von Seiten der Herstellerfirma zu überdenken, die Standardkonzentrationen für die betroffenen Zytokine grundsätzlich zu erhöhen.

Die Besitzer der Verumpferde gaben eine signifikante Besserung der Symptome im Untersuchungsjahr im Vergleich zum Vorjahr an, während die Tiere der Placebogruppe im Gesamtdurchschnitt gleich blieben. Auch hier könnte die Insektenbelastung der beiden Jahre eine entscheidende Rolle spielen, ist aber wie oben bereits erwähnt wahrscheinlich zu vernachlässigen, da teilweise in einem Stall sowohl Verum- als auch Placebotiere untersucht wurden. Da die Besitzer nur ihr Einzeltier beobachteten, könnte hier die Wirkung von ID besser zur Geltung kommen als beim Betrachten der Gesamtgruppe.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass ID bei Einzeltieren durchaus Verbesserungen der klinischen Symptomatik des Sommerekzems bewirken kann. Unter den Bedingungen dieser Studie war der statistische Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe zwar nicht signifikant, aber die positiven Beobachtungen von *Gremmes* (2002) zur ID Impfung bei 52 an Sommerekzem erkrankten Pferden deckten sich zum Teil mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit.

Literatur

- Abdel-Salam M.* (1989) Nachweis des Allergieverdachts bei Pferden mit COB durch tracheobronchoskopische und zytologische Untersuchungen sowie durch in-vitro-Histaminfreisetzung aus Blut und Tracheobronchialsekret. Diss. Med. Vet. München
- Akdis M., Akdis C.* (2007) Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 780-791
- Anderson G., Belton P., Kleider N.* (1991) *Culicoides obsoletus* (Diptera: Ceratopogonidae) as a Causal Agent of *Culicoides* Hypersensitivity (Sweet itch). *Brit. Col. J. Med. Entomol.* 28, 685-693
- Anderson G., Belton P., Jahren E., Lange H., Kleider N.* (1996) Immunotherapy trial for horses in British Columbia with *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) hypersensitivity. *J. Med. Entomol.* 33, 458-466
- Baker K., Quinn P.* (1978) A report on clinical aspects and histopathology of sweet itch. *Equine Vet. J.* 10, 243-248
- Barbet J., Bevier D., Greiner E.* (1990) Specific immunotherapy in the treatment of *Culicoides* hypersensitive horses: a double-blind study. *Equine Vet. J.* 22, 232-5
- Braverman Y., Ungar-Waron H., Frith K., Adler H., Danieli Y., Baker K., Quinn P.* (1983) Epidemiological and immunological studies of sweet itch in horses in Israel. *Vet. Rec.* 112, 521-452
- Brünnlein G.* (2001) Funktioneller in-vitro-Test (FIT) für Typ I-Allergien beim Pferd: Nachweis allergischer Sensibilisierung bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COB) sowie Einflüsse verschiedener Therapiemaßnahmen auf den Sensibilisierungsgrad von Patienten. Diss. Med. Vet. Hannover
- Deutscher Wetterdienst, Homepage: www.dwd.de August 2014
- Dronov A., Rohwer J.* (2007) Hinweise für eine immunmodulatorische Wirkung von Insol® Dermatophyton auf equine Leukozyten in vitro. Abstractheft XVII. Tagung über Pferdekrankheiten im Rahmen der Equitana 2007 (102-104) und Vet-MedReport Sonderausgabe V4 I (3)
- Geiben T.* (2003) Untersuchungen zum Sommerekzem sowie zum Einfluss des Immunmodulators Baypamun N® auf die Typ I-Allergie der Pferde. Diss. Med. Vet. Hannover
- Gremmes S.* (2002) Das Sommerekzem: praxisorientiertes Management. Sonderdruck zum Thema „Sommerekzem“, Pferdespiegel
- Keppel K., Campbell K., Zuckermann F., Greeley E., Schaeffer D., Husmann R.* (2008) Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 123, 337-344
- Krause K., Metz M., Makris M., Zuberbier T., Maurer M.* (2012) The role of interleukin-1 in allergy-related disorders. *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* 12, 477-484
- Kurotaki T., Narayama K., Oyamada T., Yoshikawa H., Yoshikawa T.* (1994) Immunopathological study on equine insect hypersensitivity ("kasen") in Japan. *J. Comp. Pathol.* 110, 145-52
- Lange S.* (2004) Untersuchung zur Vererbung des Sommerekzems beim Islandpferd. Diss. Med. Vet. Hannover
- Lagner K. F. A., Darpel K. E., Drolet B. S., Fischer A., Hampel S., Heselhaus J. E., Mellor P. S., Mertens P. P. C., Leibold W.* (2008) Comparison of cellular and humoral immunoassays for the assessment of summer eczema in horses. *Vet. Immun. Immunopathol.* 122, 126-137
- Lagner K. F. A., Jarvis D. L., Nimtz M., Heselhaus J. E., McHolland L. E., Leibold W., Drolet B. S.* (2009) Identification, expression and characterization of a major salivary allergen (Cul s 1) of the biting midge *Culicoides sonorensis* relevant for summer eczema in horses. *Int. J. Parasitol.* 39, 243-250
- Lecoq F.* (1842-1843) Affection psorique comiliquée d'un phénomène singulier, occasionné par l'emploi irrationnel du sulfure de potasse. *Memoires de la Société Vétérinaire des Départements du Calvados et de la Manche*, 14ième Année, No 10
- Löscher W., Ungemach F., Kroker R.* (2003) Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey Blackwell Verlag, Berlin/Wien, 6. Auflage

- Marti E., Gerber H., Lazary S. (1992) On the genetic basis of equine allergic diseases: II. Insect bite dermal hypersensitivity. *Equine Vet. J.* 24, 113-117
- Olivry T., Marselle R., Iwasaki T., Müller R. (2006) Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *ESVD and ACVD* 18, 78-86
- Quinn P., Baker K., Morrow A. (1983) Sweet itch: Response of clinically normal and affected horses to intradermal challenge with extracts of biting insects. *Equine Vet. J.* 15, 266-272
- Schnuch A., Geier J., Uter W., Frosch P., Lehmacher W., Aberer W., Agathos M., Arnold R., Fuchs T., Laubstein B., Lischka G., Pietrzyk P., Rakoski J., Richter G., Rueff F. (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. *Contact Dermatitis* 37, 200-209
- Shresta M., Eriksson S., Schurink A., Andersson L.S., Sundquist M., Frey R., Broström H., Bergström T., Ducro B., Lindgren G. (2015) Genome-wide association study of insect bite hypersensitivity in Swedish-born Icelandic horses. *Heredity* 106, 366-374
- Steidle B. (2009) Felduntersuchungen zur Ätiologie und Diagnose des Sommerkezems beim Islandpferd sowie zur Verlaufskontrolle einer Prophylaxe und Therapie mit homöopathischen Komplex-Präparaten in Verbindung mit Eigenblut anhand der funktionellen In vitro-Tests HRT und CAST. *Diss. Med. Vet. Berlin*
- Strothmann A. (1982) Beitrag zum Sommerkezem (Allergische Dermatitis) der Islandpferde. *Literaturstudie und eigene Untersuchungen.* *Diss. Med. Vet. Hannover*
- Unkel M. (1985) Zur genetischen Fundierung des Sommerkezems beim Islandpferd. *Diss. agr. Bonn*
- Wagner B., Miller W. H., Morgan E. E., Hillegas J. M., Erb H. N., Leibold W., Antczak D. F. (2006) IgE and IgG antibodies in skin allergy of the horse. *Vet. Res.* 37, 813-825
- Westritschnig K., Kraft D., Valenta R. (2002) Rekombinante Allergene in der Diagnose der Typ I-Allergie. *Laborat. Medizin* 26, 120-29
- Westritschnig K., Valenta R. (2003) Can we genetically engineer safer and more effective immunotherapy reagents? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 3, 495-500
- Wilson A., Harwood L., Bjonsdottir S., Marti E., Day M. (2001) Detection of IgG and IgE serum antibodies to *Culicoides* salivary gland antigens in horses with insect dermal hypersensitivity (sweet itch). *Equine Vet. J.* 33, 707-713
- Wilson A., Harwood L., Torsteinsdottir S., Marti E. (2006) Production of monoclonal antibodies specific for native equine IgE and their application to monitor total serum IgE responses in Icelandic and non-Icelandic horses with insect bite dermal hypersensitivity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 112, 156-170