

Allergische Erkrankungen

Immunologische Grundlagen -
Prädiktion - Prävention

Prof. Dr. D. Reinhardt

ALLERGISCHE ERKRANKUNGEN	1
EINLEITUNG	3
DEFINITION ALLERGISCHER ERKRANKUNGEN	4
B-ZELL-DIFFERENZIERUNG UND IMMUNGLOBULINSWITCHING	7
EINFLUß VON T-ZELLEN AUF DIE IGE-SYNTHESE	9
WECHSELSPIEL ZWISCHEN B- UND T-ZELLEN BEI DER ANTIKÖRPERPRODUKTION	10
ANTIGEN-ANTI-KÖRPERREAKTION	12
ALLERGENE	15
HÄUFIGKEIT VON ALLERGIEN	16
GENETISCHE FAKTOREN	18
ALTER UND GESCHLECHT	19
EXPOSITION GEGENÜBER ALLERGENEN.....	20
INFEKTIONEN	21
UMWELT	22
VORHERSAGE VON ALLERGIEN.....	23
ANDERE PRÄDIKTIVE FAKTOREN.....	24
PRÄVENTIVMAßNAHMEN FÜR RISIKOKINDER.....	25
Die Rolle der Ernährung des Säuglings	25
DIÄT DER MUTTER	26
EMPFOHLENE MAßNAHMEN ZUR PRÄVENTION	26

Einleitung

Obwohl die ersten grundlegenden klinischen Beschreibungen allergischer Reaktionen bereits Anfang dieses Jahrhunderts gemacht wurden, ist die Allergologie als Lehre von den allergischen Erkrankungen ein verhältnismäßig junges Fach im Spektrum der medizinischen Disziplin.

In den letzten 15 Jahren hat die immunologische Grundlagenforschung zu einem völlig neuen Verständnis allergischer Mechanismen geführt und gezeigt, dass allergische Reaktionen auf mit Symptomen einhergehenden komplexen Reaktionen des Immunsystems beruhen. Als Folge der immunologischen Gewebsschädigung werden bestimmte, meist gefäßaktive, am glatten Muskel ansetzende Mediatoren freigesetzt, die die klinischen Symptome einer Allergie auslösen und unterhalten. Heute weiß man, dass neben dem Histamin, als dem Hauptvertreter der sogenannten präformierten Mediatoren, bei den anaphylaktischen Reaktionen auch andere, sogenannte neugenerierte Mediatoren, wie die Leukotriene und Prostaglandine, eine wesentliche Rolle spielen. Trotz der Fortschritte, die die Immunologie in der Erkenntnis der auslösenden Vorgänge bei allergischen Erkrankungen gebracht hat, sind jedoch noch viele Fragen ungeklärt. So sind die Vorgänge der Immungenesese ebenso wie die immunologischen Vorgänge, die der klassischen Hyposensibilisierung zugrunde liegen, nur teilweise bekannt. Auf dem Gebiet der symptomatischen Therapie sind in den letzten 15 Jahren entscheidende Fortschritte erzielt worden, wobei die Synthese neuer prophylaktischer Arzneimittel die Möglichkeit zu einer individuellen Therapieeinstellung bei einer Reihe von allergischen Erkrankungen des Soforttyps ermöglicht. Neue Ansätze der Immunprävention durch eine hypoallergene Ernährung des Neugeborenen und des Säuglings werden in groß angelegten epidemiologischen Studien untersucht. Therapeutische Eingriffe in das Immunsystem zur direkten Beeinflussung der IgE-Synthese sind noch nicht über das experimentelle Stadium herausgekommen.

Die Allergologie ist eine "fachübergreifende" medizinische Disziplin. So lässt sich eine allergische Reaktion selten auf ein Organ begrenzen, sondern sie umfasst meist mehrere Organsysteme oder den ganzen Körper, wobei jedoch in erster Linie die Schleimhäute und die Haut betroffen sind.

D. Reinhardt

Definition allergischer Erkrankungen

Injiziert man einem Labortier einen Krankheitserreger, für den es empfänglich ist, so beobachtet man das Auftreten von Krankheitssymptomen. Im Laufe der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Keim entwickelt das Tier einen Schutz; bei einer erneuten Injektion verläuft die Krankheit abgeschwächt oder bleibt ganz aus. Bereits vor über 100 Jahren wurde die Beobachtung gemacht, dass Tiere, die die erste Injektion symptomlos vertragen hatten, bei der 2. und 3. Injektion gesteigert reagierten. Für diese Reaktionsweise prägte 1906 der Wiener Pädiater *Pirquet* den Begriff der Allergie. Heute verstehen wir unter Allergie eine „spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit.“

Die Typ-I- Allergie wird auch mit dem Begriff der „Atopie“, der 1923 von *Coca* und *Cooke* eingeführt wurde und heute nicht ganz einheitlich gebraucht wird, belegt. Er bezeichnet die durch IgE- Antikörper vermittelten allergischen Erkrankungen, worunter in erster Linie das Asthma bronchiale, der Heuschnupfen und das endogene Ekzem des Kindesalters, die alle eine angeborene Neigung zur Sensibilisierung auszeichnet, fallen.

In einem Versuch, die Vielfalt allergischer Erkrankungen nach immunologischen Kriterien zu klassifizieren, haben *Gell* und *Coombs* 1964 vier verschiedene pathogene Immunreaktionen vorgeschlagen. Obwohl man heute weiß, dass diese Einteilung den komplexen Mechanismen allergischer Reaktionen nur ungenügend gerecht wird und die einzelnen Typen auch über wechselseitige Beziehungen ineinander übergehen, hat sich diese Einteilung vor allen Dingen aus didaktischen Gründen bewährt (Tab.1,S.6).

Der *Reaktionstyp I* repräsentiert dabei die klassische allergische Sofortreaktion, die Anaphylaxie. Vom klinischen Symptombild her umfasst dieser Reaktionstyp den Heuschnupfen, das allergische Asthma bronchiale, die Urticaria, das Angioödem, die Nahrungsmittelallergie und die Insektengiftallergie. Seit den Untersuchungen von *Ishizaka* und *Ishizaka* aus dem Jahre 1966 ist bekannt, dass Träger der physikochemischen und biologischen Eigenschaften allergischer Reaktionen vom Typ I der IgE- Antikörper ist, dessen Molekül aus 2 schweren und 2 leichten Ketten besteht und ein Molekulargewicht von 190 000 hat. Mit dem Fc- Anteil ist das IgE an spezifische Oberflächenrezeptoren der Mastzellen und Basophilen gekoppelt, während die Fab- Fragmente wie Fühler von der Zelloberfläche weg zeigen. Mastzellen von Atopikern haben etwa 200 000 individuelle IgE- Rezeptoren an ihrer Oberfläche, das zirkulierende IgE befindet sich dabei im Gleichgewicht mit dem zellgebundenen. Über die Vernetzung zweier IgE- Moleküle durch das Antigen werden zwei benachbarte Rezeptormoleküle in unmittelbare Nähe gebracht, was konsekutiv zur Aktivierung einer Reaktionskette führt, die schließlich eine Mediatorfreisetzung aus der Zelle bedingt. Während präformiert gelagerte Substanzen, von z.B. Histamin, sofort sezerniert werden, werden andere Faktoren, wie z.B. die Leukotriene, die Prostaglandine oder der plättchenaktivierende Faktor, neu gebildet (Tab.2, S.6). Die Mediatorfreisetzung wird moduliert durch das zyklische AMP und zyklische GMP, die als intrazelluläre Vermittler zahlreicher endogener und exogener Einflüsse wirken. Während z.B. die Stimulation von beta- Rezeptoren des adrenergen Systems, Prostaglandin-PGE₁- Rezeptoren und Histamin-H₂-Rezeptoren über eine Aktivierung der mastzellmembranständigen Adenylcyclase zu einer Umwandlung von ATP in zyklisches AMP führt, bedingt die Simulation von adrenergen alpha- Rezeptoren und Acetylcholinrezeptoren eine intrazelluläre Akkumulation von zyklischem GMP. Die Erhöhung des zyklischen AMP verursacht eine Hemmung der Mediatorfreisetzung über eine Reduktion des freien intrazellulären Calciums. Die Erhöhung des zyklischen GMP dagegen bedingt eine Steigerung der Freisetzung allergischer Mediatoren über eine Erhöhung des frei verfügbaren Calciums. Die einzelnen, bei der IgE- vermittelten Sofort- und verzögerter Reaktion freigesetzten Mediatoren und ihre Wirkung auf die betroffenen Endorgane, sind in Tabelle 2 (S. 6) zusammengestellt.

Bei den *Typ-II- Reaktionen* entstehen zytotoxische Antikörper von IgM- oder IgG- Typ, die gegen Oberflächenantigene der Zellen gerichtet sind. Durch die Antigen-Antikörperreaktion kommt es zur Komplementaktivierung und Schädigung der Zellmembran, wobei eine

Zytolyse eingeleitet wird. Beispiele für diesen Reaktionstyp sind Arzneimittel-Allergien, bei denen sich die Arzneimittelmoleküle an der Zelloberfläche anlagern und als Haptene wirken.

Beim *Typ III* der allergischen Reaktion entstehen Antigen-Antikörperkomplexe im Antigenüberschuß als zirkulierende Immunkomplexe. Diese führen zu einer Aktivierung des Komplementsystems und von neutrophilen Granulozyten. Klinisch sind 2 Typen zu unterscheiden, einmal die sog. Serumkrankheit, bei der es im Verlauf von 8-14 Tagen unter Ausprägung einer Nephritis, Vasculitis, Arthritis oder Urticaria zum Bild der allergischen Erkrankung kommt, und einem zweiten Typ, bei dem es akut zur Komplementaktivierung durch zirkulierende Immunkomplexe kommen kann. Beispiele für die zweite Reaktion sind die anaphylaktischen Reaktionen nach Fremdserum oder Dextraninfusion.

Unter dem *Typ IV* der allergischen Reaktion, die auch als allergische Spätreaktion bezeichnet wird, kommt es durch Direktreaktion spezifisch aktivierter Lymphozyten mit dem Allergen zur Freisetzung von humoralen Faktoren, zu denen Lymphokine u.a. gehören. Zu diesem Typ der Reaktion gehören die Kontaktdermatitis, die Tuberkulin- sowie die Transplantatabstoßungs- Reaktion, ferner auch bestimmte Arzneimittel-Allergien, wie das Lyell-Syndrom.

Obwohl die genannten Typen der allergischen Reaktionen, so wie sie von *Coombs* und *Gell* vorgeschlagen wurden, meist nicht als isolierte Typen, sondern als Mischformen vorliegen, kommt dieser Einteilung neben einem didaktisch-heuristischen Wert auch für die Therapie eine Bedeutung zu. Bei der Vielfalt der zur Verfügung stehenden antiallergischen Wirkprinzipien ist zu berücksichtigen, welcher der genannten Reaktionstypen jeweils im Vordergrund steht.

Tab. 1 : Einteilung der allergischen Reaktionen (nach Coombs und Gell)

Reaktionstyp:	I. anaphylaktisch	II. zytotoxisch	III. immunkomplex	IV. zellulär
Mechanismus:	Antigen reagiert mit dem mastzellmembranfixierten IgE Freisetzung endogener Mediatoren <i>Sofortreaktion:</i> Histamin, eosinotaktische Substanzen <i>verzögerte Reaktion:</i> Leukotriene, Prostaglandine	Antigen-Antikörperreaktion an Zelloberflächen führt zu Komplementaktivierung und Schädigung der Zellmembran → Zytolyse. Beteiligt sind: IgM-, IgG-Antikörper	Anitgen-Antikörperkomplexe präzipitieren an Kapillarwänden und aktivieren Komplement → Produktion von chemotaktischen Faktoren → Einwanderung von Granulozyten → Freisetzung lysosomaler Enzyme → akute Entzündung	Direkte Reaktion spezifisch aktivierter Lymphozyten mit dem Allergen → Freisetzung von Lymphokinen →
Reaktionszeit:	Sofortreaktion: 10-30 Minuten verzögerte Reaktion: 2-24 Stunden		6-8 Stunden	24-72 Stunden
Klinische Symptome	anaphylaktischer Schock, Rhinitis, Konjunktivitis, Urticaria, Quincke-Ödem, Asthma bronchiale	Blutgruppen-Inkompatibilität, Thrombo-Granulo-, Panzytopenien, Anämien, Arzneimittel-allergien	Serumkrankheit, Schock, Arthus-Reaktion, Vasculitiden, Glomerulonephritis, Alveolitis	Transplantatabstoßung, Infektallergien (Tbc, Lepra, Lues) Kontakt-Ekzem

Tab. 2: Wirkungen der bei der allergischen Sofortreaktion aus der Mastzelle freigesetzten Mediatoren (nach Ring)

Mediators substanz	Wirkung
Präformiert	
Histamin	H ₁ Vasodilatation Bronchokonstriktion Kontraktion der Intestinalmuskulatur
	H ₂ Vasodilatation Säureproduktion im Magen Tachykardie
Eosinophil-chemotaktischer Faktor (ECF-A)	Chemotaxis
Neutrophil-chemotaktischer Faktor (NCF)	Chemotaxis
Proteasen	Proteolyse
Neugeneriert	
Leukotriene	Kontraktion glatter Muskulatur (lang anhaltender Effekt)
(C ₄ , D ₄ , E ₄)	Permeabilitätserhöhung → Entzündung
(B ₄)	Chemotaxis
Prostaglandine	
(D ₂)	Kontraktion glatter Muskulatur
(E ₂)	Vasodilatation
Plättchenaktivierender Faktor (PAF)	Thrombozytenaggregation

B-Zell-Differenzierung und Immunglobulinswitching

Immunglobuline haben gemeinsam eine 4-Kettenstruktur, die sich zusammensetzt aus 2 leichten und 2 schweren Ketten. Zusammen bilden sie die typische Y-Form eines Antikörpers.

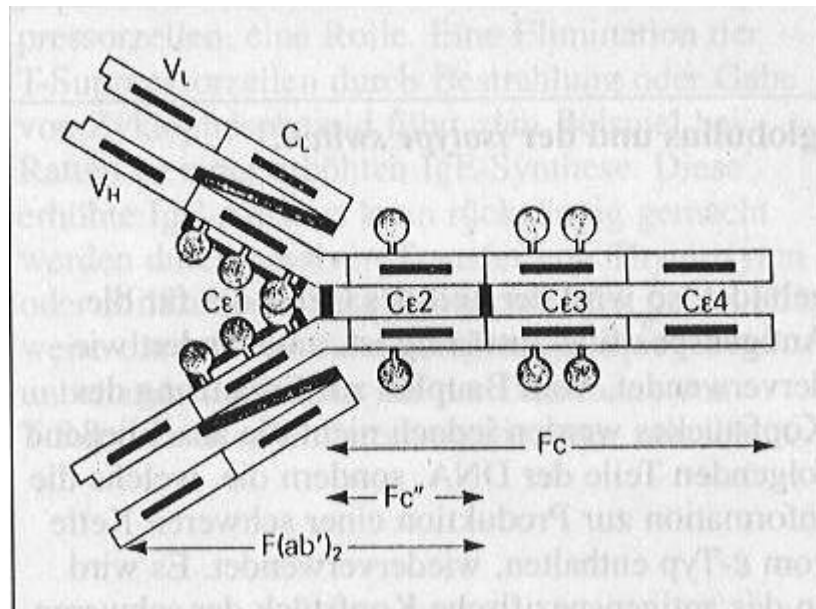


Abb. 1: Struktur der Polypeptidkette des menschlichen IgE. Dargestellt sind die vier Domänen der konstanten Region, die Disulfidbindungen innerhalb und zwischen den Ketten, und die Lokalisation der Oligosaccharidgruppen. Nach Aufspaltung durch Enzyme ergibt IgE die Fragmente $F(ab')_2$ (Fab = Fragment antigen binding), Fc (Fc=Fragment crystalline) und Fc'' . (Aus Roitt, I.M., Brostoff, J., Mall, D.K.: Lehrbuch der Immunologie, Georg Thieme, Stuttgart, 1987)

Es existieren 2 Arten von leichten Ketten, die κ - und die λ -Ketten, deren Gene auf den Chromosomen 2 bzw. 22 lokalisiert sind. Welchen Isotyp der Antikörper aufweist, wird durch die schweren Ketten bestimmt. Ein Antikörper vom Typ IgM hat schwere Ketten vom Typ μ , IgD vom Typ δ , IgG vom Typ γ , IgA vom Typ α und IgE vom Typ ϵ . Die Knochenmarkstammzelle unterliegt einer Reihe von Reifungsschritten, bis schließlich die B-Zelle entsteht, die die Produktion von Igs eines spezifischen Isotyps übernimmt. Der Reifungsprozess von der Stammzelle zur B-Zelle wird durch 5 Stadien charakterisiert. Stadium I repräsentiert die unreife B-Zelle, Stadium II die IgM- und IgD- tragende Zelle, Stadium III die IgM- und IgE- bzw. IgG- oder IgA- isotypentragende B-Zelle und Stadium IV die aktivierte B-Zelle, die IgE, IgG, IgA, IgM oder IgD auf ihrer Zelloberfläche exprimiert. Stadium V wird gekennzeichnet durch den Übergang der aktivierten B-Zelle in die Plasmazelle, die die Immunglobuline IgE, IgG, IgA, IgM oder IgD sezerniert. Der Übergang von einem zum anderen der Antikörperisotypen in Stadium III und IV wird durch den einen Vorgang beschrieben, der mit dem Begriff des Isotypswitching bezeichnet wird, das durch die schweren Ketten des Immunglobulins bestimmt wird. Im Gegensatz zu den leichten Ketten, deren Gene auf verschiedenen Chromosomen liegen, besteht für die schweren Ketten nur eine einziges Gen, das auf Chromosom 14 liegt (Abb. 2, S. 8).

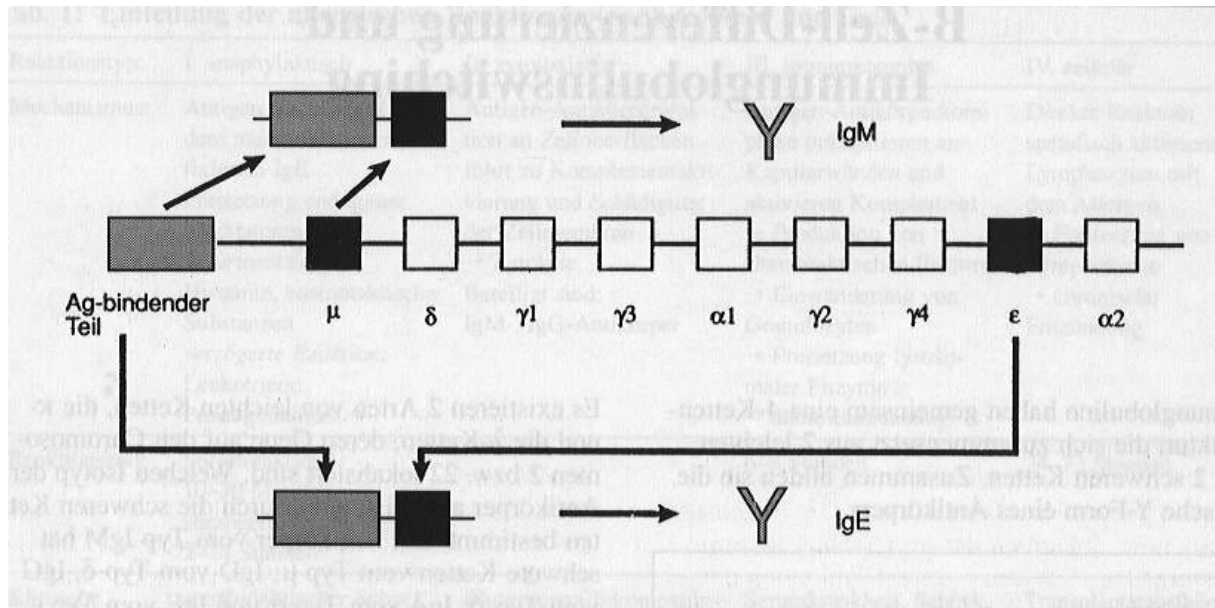


Abb. 2: Das Gen für die schwere Kette eines Immunglobulins und der isotype switch. (Aus Lauener, R., Gelbe Hefte, 1991)

Hinter jedem Teil des Gens, das das Antigenbindestück des Antikörpers kodiert, sind die Baupläne für die unterschiedlichen Isotypen hintereinander aufgereiht. Um zum Beispiel einen IgM-Antikörper zu bilden, schreibt die B-Zelle den Teil des Gens, der den Antigenbindenden Kopf der schweren Kette sowie den daran anschließenden Teil des Bauplans zur Ergänzung des Kopfstückes enthält, codiert in Boten-RNA (mRNA) um und übersetzt dann diese. Wird nun ein IgE-Antikörper gebildet, so wird der Teil des Gens, der für die Antigen-spezifität zuständig ist, unverändert wiederverwendet. Vom Bauplan zur Ergänzung des Kopfstückes werden jedoch nicht die anschließend folgenden Teile der DNA, sondern die, welche die Information zur Produktion einer schweren Kette vom δ -Typ enthalten, wiederverwendet. Es wird an das antigenspezifische Kopfstück der schweren Kette der Teil angekoppelt, der den Antikörper zum IgE-Antikörper macht.

Einfluß von T-Zellen auf die IgE-Synthese

Die Induktion der Antikörpersynthese erfordert die Zusammenarbeit zwischen B- und T-Lymphozyten. Dies gilt auch für die IgE-Antikörperbildung. Dabei spielen 2 unterschiedliche T-Zellsubpopulationen, nämlich die Helfer- und die Suppressorzellen, eine Rolle. Eine Elimination der T-Suppressorzellen durch Bestrahlung oder Gabe von Zyklophosphamid führt zum Beispiel bei Ratten zu einer erhöhten IgE-Synthese. Diese erhöhte IgE-Antwort kann rückgängig gemacht werden durch passiven Transfer von Thymozyten oder Milzzellen. Diese Beobachtungen geben Hinweise darauf, dass die niedrigen IgE-Spiegel bei unbehandelten Ratten auf der Dominanz von T-Suppressorzellen beruhen, die unter normalen Umständen die Antikörperproduktion der IgE-Klasse auf einem niedrigen Niveau kontrollieren. Am Menschen ergibt sich ein Hinweis darauf, dass die IgE-Produktion durch T-Zellen gesteuert wird, aus der Beobachtung, dass hohe Serum-IgE-Spiegel häufig bei Patienten mit primären Immundefekten gefunden werden. So zeigen Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom, Ataxia teleangiectasia, Nézelof- und DiGeorge-Syndrom hohe Serum-IgE-Spiegel. Es wird vermutet, dass diese Patienten bei einer geringen Suppressorzellpopulation eine ausreichende Zahl von T-Helferzellen haben, die zur Bildung von IgE-Antikörpern anregen.

Wechselspiel zwischen B- und T-Zellen bei der Antikörperproduktion

Die Antikörperproduktion als Reaktion auf ein präsentiertes Antigen unterliegt einem Wechselspiel zwischen antikörperproduzierenden B-Zellen und T-Zellen. Erfolgt ein Kontakt des in den Körper gelangten fremden Antigens mit der Oberfläche einer B-Zelle, die auf ihrer Oberfläche zum Beispiel IgM exprimiert hat, so erfolgt primär noch keine Antikörperproduktion, sondern es bedarf der Wechselwirkung mit T-Zellen und einigen von ihnen gebildeten löslichen Faktoren. Die Abfolge der Aktivierungsschritte besteht darin, dass zunächst nach Antigenkontakt antigenpräsentierende Zellen, wie zum Beispiel Monozyten, Makrophagen, aber auch B-Zellen, das Antigen phagozytieren und in Bruchstücke zerlegen. Diese Fragmente binden sich in der Zelle an HLA-Moleküle und werden mit diesen auf der Zelloberfläche präsentiert. Trifft die Kombination aus HLA-Molekül und Antigen der B-Zell-Oberflächen auf eine T-Helferzelle, deren Rezeptor genau auf das HLA-Antigen-Molekül passt, so sezernieren die genannten T-Helferzellen Lymphokine, die eine Reifung von B-Lymphoblasten und die Teilung dieser Zellen in Plasmazellen induzieren. Die Suppressorzellen unterdrücken durch Produktion eigener Überträgerstoffe die Reifung von B-Lymphoblasten und die Teilung in Plasmazellen, somit die Produktion von Antikörpern (Abb. 3, S. 11)

Beim ersten Kontakt mit dem Antigen und der dadurch ausgelösten Reaktionskette werden die Antikörper produziert, die die B-Zelle auf ihrer Oberfläche trägt, nach einiger Zeit erfolgt ein Wechsel von der IgM-Antikörperproduktion in eine IgG-Antikörperproduktion, ein Prozess, der mit dem Begriff des Isotyp-switching belegt wird.

Aktivierte T-Helferzellen produzieren Interleukin 4, das ein Switching von IgM und IgE an der Zelloberfläche induziert. Das von T-Suppressorzellen produzierte Interferon Gamma hat einen inhibierenden Effekt auf das Switching von IgM in IgE und unterdrückt somit die Produktion von IgE-Antikörpern. Zwischen Interleukin 4 und Interferon besteht darüber hinaus auch eine Wechselwirkung insofern, als Interferon Gamma die Interleukin-4-Produktion hemmt (Abb. 3, S. 11). Aktivierte T-Zellen produzieren zudem auch die Interleukine 5 und 6, die die IgE-Synthese, wenn auch nicht spezifisch, stimulieren. Die Anwesenheit von Monozyten ist zwar zur Synthese von IgE nicht erforderlich, in ihrer Gegenwart erfolgt jedoch eine bis zu 10fach erhöhte IgE-Produktion. Die Umwandlung einer IgM- in eine IgE-präsentierende B-Zelle sowie die sich daran anschließende Umwandlung der B-Zelle in die Antikörper sezernierende Plasmazelle unterliegt somit einem Wechselspiel zahlreicher Faktoren. Dabei ist auch wichtig, dass B- und T-Zelle über das HLA-Molekül, das zusammen mit dem Antigen an der Zelloberfläche exprimiert wurde, in unmittelbarem Kontakt treten. Da man auch T-Zellklone beobachtet hat, die sowohl $\tilde{\alpha}$ -Interferon ($T_{H1} \rightarrow IFN \tilde{\alpha}$) als auch Interleukin 4 ($T_{H2} \rightarrow IL_4$) produzieren, scheint die Hypothese, dass die Ausprägung einer Allergie von einem Missverhältnis zwischen Interleukin 4-produzierenden Helfer- und $\tilde{\alpha}$ -Interferonproduzierenden Suppressorzellen zumindest zweifelhaft zu sein.

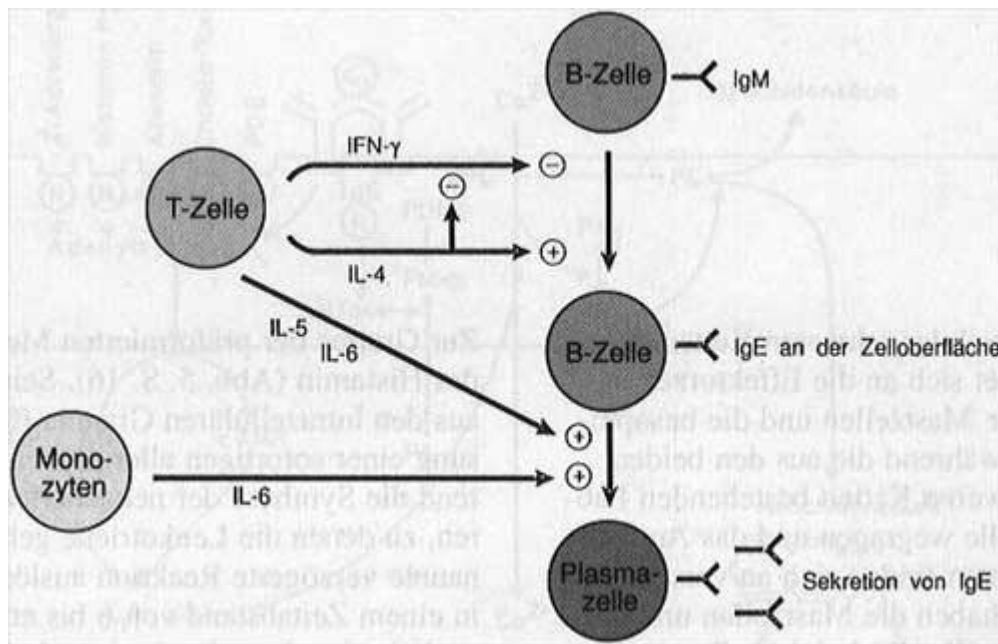


Abb. 3: Faktoren, die eine B-Zelle dazu bringen IgE zu sezernieren.

IFN = Interferon

IL = Interleukin

(Aus Lauene, R., Gelbe Hefte, 1991)

Man neigt im Augenblick eher zu der Auffassung, dass eine Mehrproduktion von Interleukin 4 durch T-Zellen nach Kontakt dieser T-Zellen mit aktivierten B-Zellen zu einem Switching von IgM in IgE an der Zelloberfläche führt. Von den IgE-sezernierten Plasmazellen persistieren einige langlebige Gedächtniszellen, die nach erneutem Kontakt mit dem Antigen sofort eine IgE-Sekretion ohne Zwischenschaltung von Interleukin 4 auslösen.

Antigen-Antikörperreaktion

Der Fc-Antikörperteil der schweren Ketten des IgE-Moleküls bindet sich an Effektorzellen, zum Beispiel an die Mastzellen und die basophilen Granulozyten, während die aus den beiden leichten und 2 schweren Ketten bestehenden Fab-Anteile von der Zelle wegragen und das Antigen binden. Fc-Rezeptoren finden sich an verschiedenen Zielzellen. So haben die Mastzellen und die Basophilen an ihrer Oberfläche einen Rezeptor, der IgE mit hoher Affinität bindet, während andere Zielzellen wie Lymphozyten, Eosinophile und Blutplättchen einen Rezeptor für IgE haben, der eine niedrigere Affinität hat. Wird bei Patienten zum Beispiel unter dem Einfluss von genetischen und/oder Umweltfaktoren eine Erhöhung spezifischer IgE-Antikörper induziert, so bindet sich dieser Antikörper mit seinem Fc-Anteil an den hoch affinen Rezeptor von Basophilen und Mastzellen. Nach Exposition mit einem spezifischen Antigen erfolgt durch die Überbrückung zweier benachbarter IgE-Antikörper durch das spezifische Antigen (sog. Cross linking) die Vernetzung zweier Fc-Rezeptoren (sog. Bridging). Dies zieht die Aktivierung des transmembranären Enzyms Phospholipase C nach sich, wodurch das membranassoziierte Inositol-Phospholipid in Diacylglycerol- und Inositol 1, 4, 5-Triphosphat hydrolysiert (Abb. 4, S. 13).

Diese 2 intrazellulären Überträgersubstanzen fungieren als Botenstoffe für die Zellaktivierung. Die Mediatoren setzen zum einen sogenannte präformierte Mediatoren, d.h. Substanzen der allergisch anaphylaktischen Reaktion, die in ihrer Endstruktur bereits in der Zelle vorhanden sind, frei, andererseits induzieren sie aber auch die Synthese der sogenannten neugenerierten Mediatoren.

Zur Gruppe der präformierten Mediatoren gehört das Histamin (Abb. 5., S. 14). Seine Freisetzung aus den intrazellulären Granula führt zur Auslösung einer sofortigen allergischen Reaktion, während die Synthese der neugenerierten Mediatoren, zu denen die Leukotriene gehören, eine sogenannte verzögerte Reaktion auslösen. Diese kann in einem Zeitabstand von 6 bis etwa 15 Stunden nach Antigenkontakt eine anaphylaktische Symptomatik nach sich ziehen.

Neu generierte Mediatoren locken auch andere Zellen, wie Neutrophile, Eosinophile sowie Monozyten und Blutplättchen, herbei, die nach Stimulation mit Interleukin 4 an ihrer Oberfläche IgE-Rezeptoren mit niedriger Affinität exprimieren. Durch die Bindung von IgE an diese Rezeptoren sowie die konsekutive Vernetzung mehrerer Rezeptoren über das Cross linking rezeptorgebundener IgE-Antikörper mittels eines Allergens kommt es ebenfalls zur Freisetzung von neu generierten Mediatoren, so dass die zweite verzögerte Phase der dualen Reaktion auch über diesen Mechanismus ausgelöst und unterhalten wird. Ein Teil der allergischen Patienten reagiert nur mit einem Sofortanteil der IgE-vermittelten Reaktion, ein weiterer Teil nur mit einer verzögerten und schließlich ein dritter Teil mit einem dualen Reaktionsmodus, der aus dem Sofort- und dem verzögerten Anteil besteht (Abb.6, S. 14).

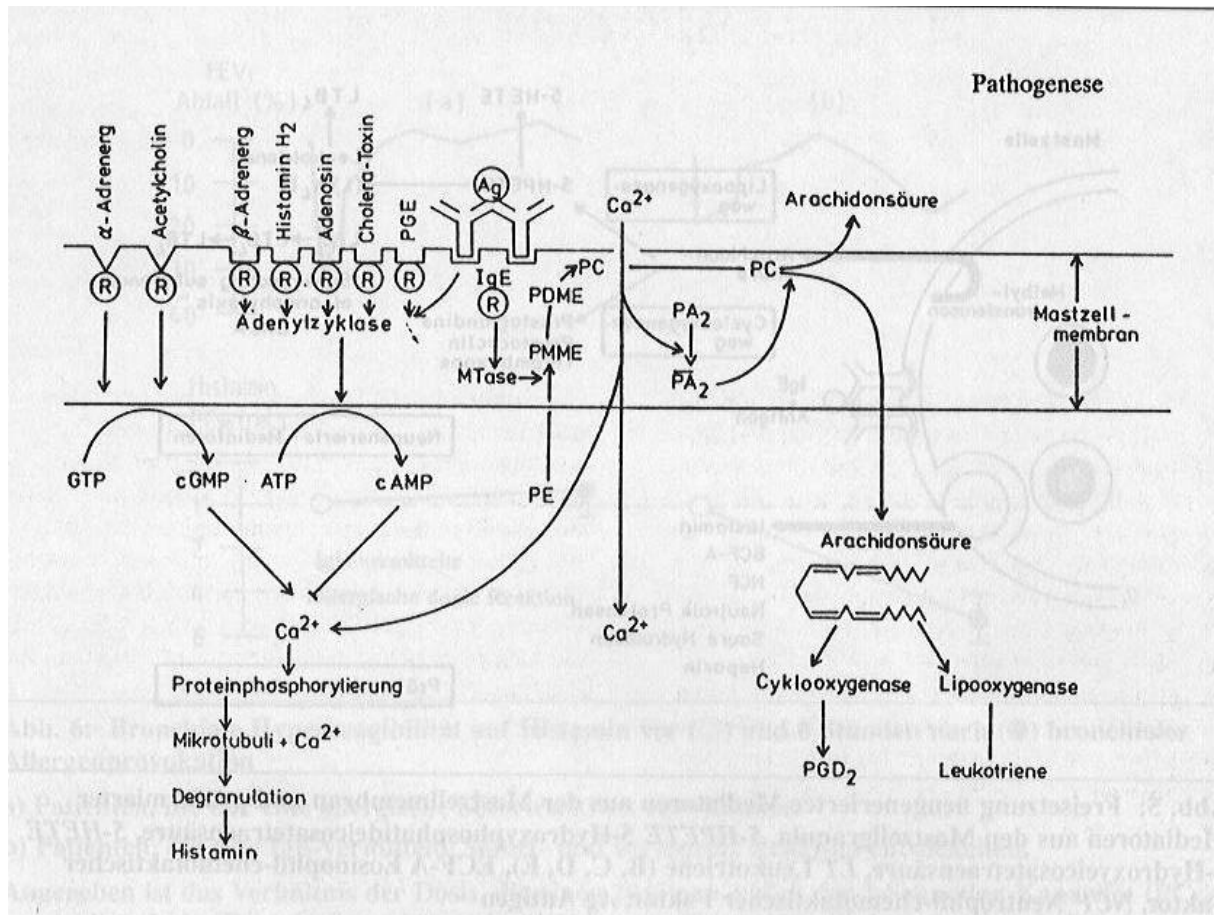


Abb. 4: Nach Interaktion des Antigens mit dem mastzellständigen IgE kommt es zur Aktivierung der Transmethylierungsenzyme, die zu einer Phospholipidmethylierung und der Bildung von Phosphatidylcholin führt. Konsekutiv kommt es zur Öffnung der transmembranalen Ca^{2+} -Kanäle. Der Einstrom von Ca^{2+} aktiviert die Phospholipase A_2 , die Phosphatidylcholin oder Phosphatidylinositol spaltet, um Arachidonsäure freizusetzen. Die freigesetzte Arachidonsäure wird dann zu den neugenerierten Mediatoren im Cyclooxygenase- oder Lipoxygenaseweg metabolisiert. Eine Erhöhung des cAMP beendet durch eine Hemmung der PA_2 den Sekretionsvorgang PE Phosphatidyl-ethanolamin, PMME Phosphatidyl-N-monomethyl-ethanolamin, PDME Phosphatidyl-N-N-dimethyl-ethanolamin, PC Phosphatidylcholin, PA_2 Phospholipase A_2 , cAMP zyklisches AMP, cGMP zyklisches GMP, Ag Antigen, R Rezeptor, M Tase Methyltransferase.

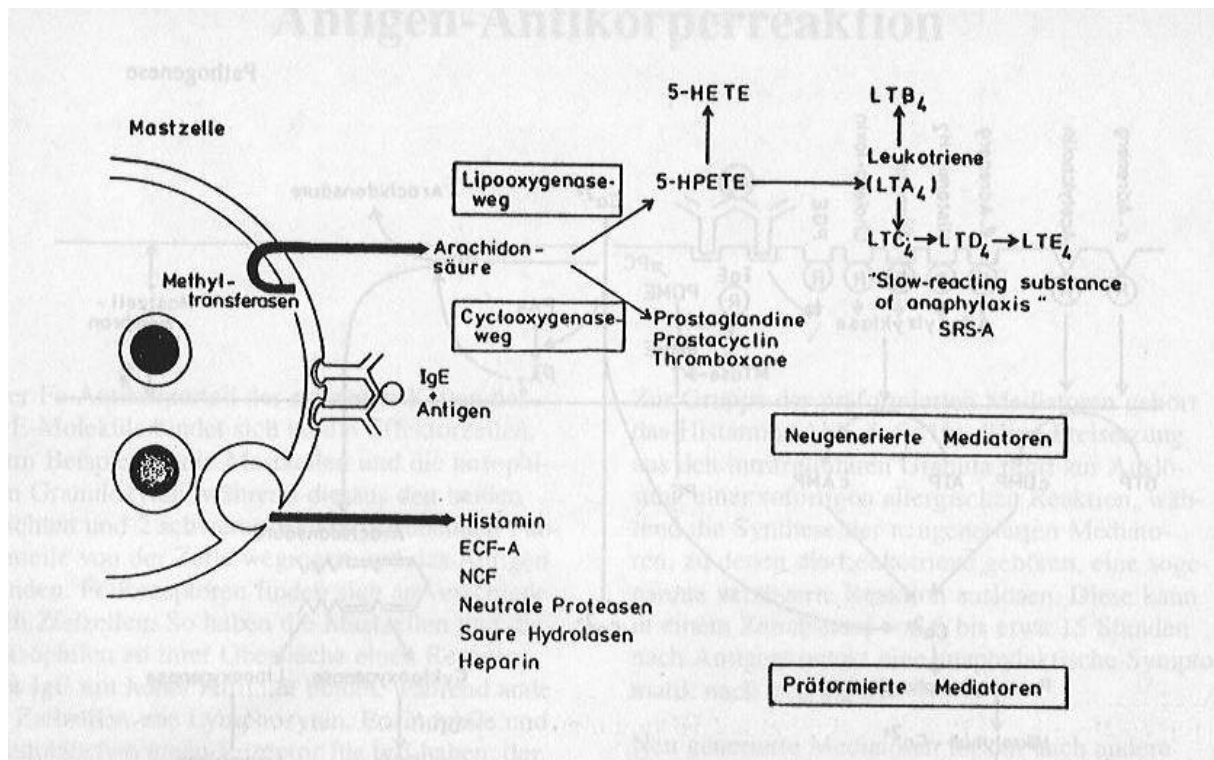


Abb. 5 Freisetzung neugenerierter Mediatoren aus der Mastzellmembran und präformierter Mediatoren aus dem Mastzellgranula. 5-HPETE 5-Hydroxyphosphatideicosatetraensäure, 5-HETE 5-Hydroxyeicosatetraensäure, LT Leukotriene (B, C, D, E), ECF-A Eosinophil-chemotaktischer Faktor, NCF Neutrophil-chemotaktischer Faktor, Ag Antigen

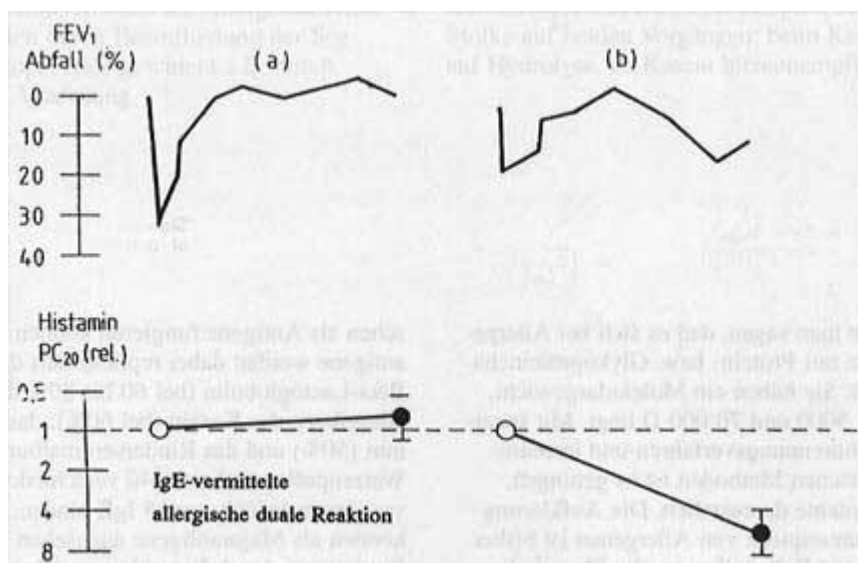


Abb. 6 Bronchiale Hyperreagibilität auf Histamin vor (O) und 8 Stunden nach (•) bronchialer Allergenprovokation

a) Patienten, die nur eine allergische Sofortreaktion entwickelten

b) Patienten, die eine IgE-vermittelte Sofort- und verzögerte Reaktion entwickelten.

Angegeben ist das Verhältnis der Dosis, die einen 20%igen Abfall der 1-Sekunden-Kapazität (PC₂₀) vor und nach der Provokation verursachte (Ordinate). Es wird deutlich, dass sich bei allergischer Sofortreaktion (a) das Verhältnis der PC₂₀-Dosis nicht veränderte, während im Falle einer verzögerten Reaktion (b) vor Allergenprovokation eine 6- bis 8fach höhere PC₂₀-Dosis als nach Allergenprovokation notwendig war. Eine bronchiale Hyperreagibilität ist somit hauptsächlich an die verzögerte allergische Reaktion gebunden. (nach Cockcroft)

Allergene

Generell kann man sagen, dass es sich bei Allergenen um Stoffe mit Protein- bzw. Glykoproteincharakter handelt. Sie haben ein Molekulargewicht, das zwischen 5000 und 70000 D liegt. Mit spezifischen Proteintrennungsmethoden und immunoelektrophoretischen Methoden ist es gelungen, zahlreiche Proteine darzustellen. Die Aufklärung der Aminosäuresequenz von Allergenen ist bisher für das Ragweed-Pollenallergen, die Phospholipase A₂ aus dem Bienengift, sowie auch für das Hauptallergen des Kabeljaus gelungen. Obwohl Allergene eine bestimmte Größe haben müssen, um von den T-Zellen erkannt zu werden, hat die Strukturanalyse der Aminosäuresequenzen keine außergewöhnlichen Charakteristika in der Aminosäuresequenzabfolge von Allergenen letztendlich zu einer krankmachenden Substanz macht, kann somit aus proteinchemischer Sicht nicht beantwortet werden. Bei der Mehrheit allergischer Patienten wirken nur eins oder einige wenige Proteine einer entsprechenden Substanz als Allergen.

Als sogenanntes Majorantigen bzw. Allergen wird ein Eiweiß bezeichnet, das sich in über 50% in der entsprechenden allergischen Patientengruppe an die Serum-IgE-Antikörper bindet. Ein Minorantigen bindet nicht mehr als 10% der Serum-IgE-Antikörper derselben allergischen Patientengruppe. Die meisten, wenn nicht alle Allergenextrakte, enthalten verschiedene Allergene des Major- oder des Minortyps. Das Eiweiß des Hühnereis zum Beispiel enthält eine Mischung von mindestens 20 verschiedenen Proteinen, von denen allerdings nur 4 bis 5 als Allergene fungieren. Kuhmilch enthält mehr als 25 verschiedene Proteine, die beim Menschen als Antigene fungieren können. Die Majorantigene werden dabei repräsentiert durch das Beta-Lactoglobulin (bei 60 bis 80% der Kuhmilchallergiker), das Kasein (bei 60%), das Lactalbumin (50%) und das Rinderserumalbumin (50%). Weizenpollen enthalten 40 verschiedene Antigene, von denen jedoch nur 18 IgE binden. 3 von ihnen können als Majorantigene angesehen werden. Die Bindung an IgE-Antikörper oder an einen Oberflächenrezeptor einer immunkompetenten T-Zelle wird durch spezifische aktive Strukturen des Antigenmoleküls bedingt. Diese Strukturen werden als Epitope bezeichnet. Alle Proteine können dabei als ein komplexes Mosaik von Epitopen aufgefasst werden. Die Faktoren, die dabei die Wirksamkeit eines spezifischen Allergens determinieren und festlegen, ob ein Allergen als Major- oder Minorantigen fungiert, hängt allein von der Zahl der allergenen Epitope ab, die für die Bindung an spezifische Antikörper notwendig sind, und zum anderen auch von der Bindungsdynamik zwischen den Epitopen und den IgE-Antikörpern. Die Epitope können zum einen in ihrer Konformation verändert werden.

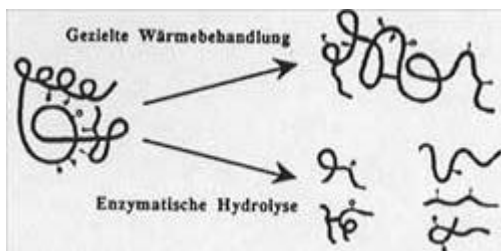


Abb. 7 Technische Verfahren zur Reduktion der Allergenität von Protein

Dies geschieht z.B. durch Erhitzen. Zum anderen kann die Allergenaktivität verändert werden durch Beeinflussung der Segmente der Epitope. Dies geschieht z.B. durch Digestion, d.h. Verdauung. Das Prinzip der Reduzierung der Allergenität von Kuhmilchproteinen besteht beispielsweise bei der Molke auf beiden Vorgängen, beim Kasein nur auf Hydrolyse, da Kasein hitzeunempfindlich ist.

Häufigkeit von Allergien

Aufgrund des Fehlens einer einheitlichen Definition, der Unzulänglichkeit der diagnostischen Methoden im Säuglings- und Kleinkindalter und der häufig uncharakteristischen Symptomatik von allergischen Erkrankungen schwanken die Angaben über die Häufigkeit, auch die Angaben über die Zunahme, in der Literatur erheblich. Man muß davon ausgehen, dass bei einer mittleren **Prävalenz von 10 bis 15%** in den westlichen Ländern die allergischen Erkrankungen die häufigsten chronischen Erkrankungen darstellen. Zu ihnen gehören die atopische Dermatitis, das Asthma bronchiale, die allergische Rhino-Konjunktivitis und Allergien des Gastrointestinaltraktes (Tab. 3, S. **Fehler! Textmarke nicht definiert.**). Diese allergischen Manifestationsformen werden auch mit dem Begriff der Atopie belegt. Eine Reihe von Studien zeigen, dass alle atopischen Manifestationsformen, und das betrifft das Asthma bronchiale ebenso wie die allergische Rhinitis und das endogene Ekzem, in den letzten Jahren zugenommen haben (Tab. 4, nebenstehend). Die Faktoren, die diese Zunahme bedingen, sind noch ungeklärt, wobei Wechselwirkungen zwischen genetischen Einflüssen, Umweltfaktoren, Infekten etc. eine Rolle spielen dürften.

Tab 4 : Häufigkeitsentwicklung von Allergien

1969-1982	70%ige Zunahme im Kindesalter (<i>Mitchell</i> , 1983, Amerikan. Studie)
1968-1981	30%ige Zunahme im Kleinkindalter 12%ige Zunahme im Jugendalter (<i>Varonier</i> , 1984, Schweizer Untersuchung)
1973-1988	100%ige Zunahme an Asthma (6 auf 12%) 150%ige Zunahme an Ekzemen (5 auf 16%) 70%ige Zunahme an Heuschnupfen (9 auf 15%) <i>Burr</i> , 1989, englische Studie bei 12jährigen
1926-1986	1200%ige Zunahme an Pollinosis (0,82 und 9,9%) (<i>Wüthrich</i> , 1991, Züricher Studie)

Tab. 3 Inzidenz atopischer Erkrankungen im Kindesalter – Normalpopulation**I Inhalative Manifestationen**

Asthma	Allergische Rhinitis	Studie/ Literatur
5,0%	22,6%	n = 221; 10-16 Jahre
	8,7%	n = 1369; 8-10 Jahre
6,2%		n = 1369; 8-10 Jahre
5,2%	7,0%	n = 5300; 16 Jahre
9,0%	15,0%	n = 965; 12 Jahre
5,3%	14,5%	n = 1654; 11Jahre
11,0%	18,0%	n = 9248; 11Jahre
15,0%	27,0%	n = 18800; UK-Bevölkerungsstudie
		<i>Hattevig, 1987</i>
		<i>Hyldebrandt, 1988</i>
		<i>Hansen, 1988</i>
		<i>Andreae, 1988</i>
		<i>Burr, 1989</i>
		<i>Croner, Kjellmann, 1990</i>
		<i>v. Mutius, 1991</i>
		<i>Warner, 1990</i>

II Manifestationen an der Haut

Allergisches Ekzem:	Studie/ Literatur
5,9%	n = 221; 10-16 Jahre
+2,3% Urticaria	
16,0%	n = 250; 1 Jahr
16,0%	n = 965; 12 Jahre
16,0%	n = 18800; UK-Bevölkerungsstudie
+7,0% Urticaria	
11,0%	n = 1654; 11Jahre
15,0%	n = 9248; 9-11Jahre
	<i>Hattevig, 1987</i>
	<i>Kemeny, 1988</i>
	<i>Burr, 1989</i>
	<i>Warner, 1990</i>
	<i>Kjellmann, 1990</i>
	<i>v. Mutius, 1991</i>

III Inzidenz der Kuhmilcheiweißallergie

Eliminiations-Provokation-Elimination		
1,9%		Jacobsen, J.: Lindberg, T. A. (1979)
2,3%	blind challenge	Bock, S. A. (1987)
		n = 480; bis 3. Lebensjahr
5,2%	open challenge	Host, A. (1988)
2,2%		n = 1749; 1. Lebensjahr

Genetische Faktoren

Zwillings- und Familienuntersuchungen stellen die klassischen Methoden der Humangenetik dar. Diese Methoden weisen auf eine familiäre Häufung allergischer Erkrankungen hin, die offenbar genetisch zu interpretieren ist. Schwedische Untersuchungen, die 70000 Zwillingspaare aus dem schwedischen Zwillingsregister einschlossen, konnten bezüglich der 3 Formen der atopischen Krankheitsmanifestation, das Asthma bronchiale, die allergische Rhinitis und das atopische Ekzem, für eineiige Zwillinge eine signifikant höhere Konkordanzrate als für zweieiige Zwillinge nachweisen. Das Verhältnis der eineiigen zur zweieiigen Zwillingskonkordanz betrug für das Asthma 19 : 4,8, für Heuschnupfen 21 : 13 und für das atopische Exanthem 15 : 4,5. Auch die Untersuchungen der Familienangehörigen weisen auf die Existenz genetischer Einflüsse der Erkrankung hin. So hat sich herausgestellt, dass es bei Verwandten 1. Grades zu homotypischen Ausprägung der allergischen Manifestation kommt. Für die Expressivität einer allergischen Erkrankung oder auch für das Manifestationsalter konnte ein genetischer Zusammenhang bisher nicht gefunden werden. In einer neueren Studie, in der die statistische Häufung des Asthma bronchiale bei Verwandten 1. Grades von Kindern mit atopischen und nicht-atopischen Asthma untersucht wurde, konnte nachgewiesen werden, dass beide Asthmaformen, das atopische jedoch in einem größeren Prozentsatz, gehäuft auftraten. Die Autoren schließen daraus, dass die verschiedenen Formen des Asthmas auf einen gemeinsamen genetischen Defekt zurückzuführen sind, dessen Manifestation jedoch lediglich durch eine bestehende Atopie gesteigert wird. Neuere Untersuchungen über Immungenetik lassen vermuten, dass bei bestimmten Allergien Assoziationen zwischen der Ansprechbarkeit auf das Allergen und HL-Allelen bestehen. So ließ sich eine gewisse Korrelation des HLA-Phänotypus HLA B8, HLA Dw3 oder HLA Dw2 bei Hauttest-positiven Probanden nachweisen, wobei bemerkenswert erscheint, dass eine Assoziation dieser Haplo-Typen auch mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen, wie dem kindlichen Diabetes und der chronisch aktiven aggressiven Hepatitis, bestehen. Die insgesamt relativ niedrige Konkordanzrate für Atopien bei eineiigen Zwillingen und die nur unwesentlichen Unterschiede in der Häufung von atopischem und nicht atopischem Asthma bronchiale bei Verwandten 1. Grades sprechen jedoch eher dafür, dass für die Atopien das Modell der multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert, so, wie sie auch für die genetische Determinierung der normalen Körpermerkmale angenommen wird, gilt. Das Risiko eines Kindes, an einer atopischen Krankheit zu erkranken, steigt dann, wenn die Eltern Atopiker sind. Finden sich zum Beispiel in der Population bestimmter westlicher Länder etwa 10-15% Atopiker, so ist das Risiko von Kindern, deren beide Elternteile manifest atopisch erkrankt sind, auf etwa 40 bis 60% erhöht. Die Ausprägung einer Allergie entsteht zudem früher und verläuft auch schwerer.

Alter und Geschlecht

In den meisten Fällen manifestieren sich Atopien in den ersten 5 Lebensjahren. So ließ sich zum Beispiel in amerikanischen Studien zeigen, dass 80% der Patienten mit einem allergischen Asthma bronchiale ihre Symptome vor dem 20. Lebensjahr entwickelten. Bei einer familiären Atopiebelastung prägt sich die Allergie früher aus als in den Fällen, in denen keine familiäre Belastung besteht.

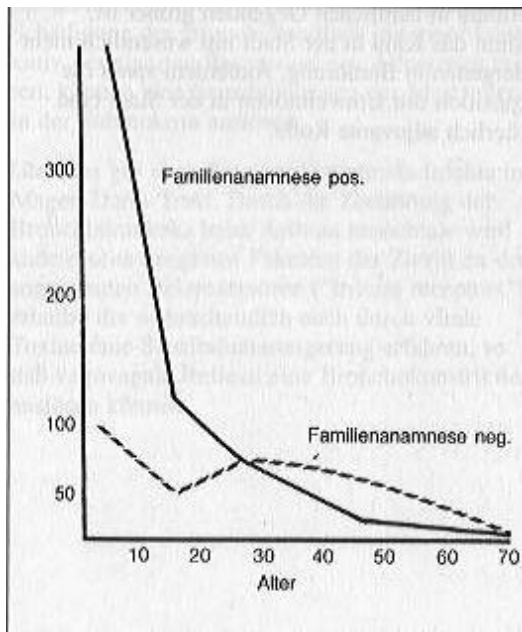


Abb. 8: Beziehung zwischen Alter bei Auftreten einer Allergie und Familienanamnese bei 1125 allergischen Patienten. (Aus: Middleton E. et al. Allergy, Mosby, St. Louis, 1988)

ferner auch häufig mehr Jungen als Mädchen eine Spontanheilung in der Pubertätszeit zeigen, gleicht sich das Verhältnis der allergischen Manifestationsrate beim weiblichen und männlichen Geschlecht im Erwachsenenalter an.

Dies bedeutet, dass die Kindheit die Lebensperiode für familienbelastete Kinder darstellt, in der auf bestimmte unnötige Umweltallergene, wie Federbetten, Tiere, alte Matratzen, verzichtet werden muß. Häufig werden positive Hauttests und Atopie als Synonyme verwandt. Untersuchungen an großen Patientenkollektiven konnten jedoch zeigen, dass zum Beispiel 9% der untersuchten Mädchen und 5% der untersuchten Jungen positive Hauttests hatten, obwohl sie klinisch gesund waren. Tatsächlich entwickelten einige dieser Kinder später eine allergische Symptomatik. Eine Prädiktion, welches der Kinder mit positiven Hauttests auch eine klinische Manifestation entwickelt, ist nicht möglich. Bestimmte Triggerfaktoren wie Allergenexposition, Umweltfaktoren mit hoher Schadstoffbelastung sowie Infekte dürften eine Verstärker- und Auslöserrolle spielen. Jungen sind von einer atopischen Erkrankung wesentlich häufiger betroffen als Mädchen, die Ursache ist unklar. Obwohl die Angaben über das Geschlecht zwischen 4 : 1 bis 3 : 2 variieren, wird von den meisten Autoren ein 2 : 1-Verhältnis zuungunsten der Jungen angenommen.

Symptomatische Schwestern von asthmatischen Kindern zeigen häufiger positive Tests als ihre Brüder, was zu der Vermutung führen kann, dass eher die Entwicklung der Atopie selbst beim weiblichen Geschlecht verzögert ist. Da mehr Mädchen und Frauen im Jugendlichen- und Erwachsenenalter Allergien entwickeln als Männer,

Exposition gegenüber Allergenen

Es gibt Hinweise dafür, dass eine frühe Exposition mit potenten virulenten Allergenen aus Kuhmilch, Hühnereiweiß, Fisch, Weizen, Soja und Nüssen die Inzidenz allergischer Manifestationen steigert. Insgesamt fehlen jedoch groß angelegte Studien in der Normalpopulation, die den Einfluss eines umfassenden Allergeneliminationsprogramms auf die Entwicklung von Allergien untersuchen. Ein protektiver Einfluss der Ernährung von Hochrisikokindern mit hypoallergenen Milchformeln auf die Entwicklung eines atopischen Ekzems oder einer gastrointestinalen Allergiemanifestation scheint durch neuere Studien für die ersten 3 Lebensjahre belegt. Ob jedoch auch über die Vermeidung einer Nahrungsmittelallergie, die eine Triggerfunktion für die Entstehung anderer Allergien zugeschrieben wird, das Entstehen eines Asthma bronchiale beeinflusst wird, ist zumindest umstritten.

Eine Reihe von Arbeiten haben den Zusammenhang zwischen Geburtsmonat und der Entwicklung von Pollenallergien aufgezeigt. Einige Studien konnten zeigen, dass die Kinder, die in den Monaten März bis Mai geboren wurden, signifikant häufiger Pollenallergien entwickeln als die in der übrigen Jahreszeit geborenen. Kinder in der Stadt haben häufiger Allergien als Kinder auf dem Land. Obwohl die Exposition mit Gräsern und Getreide in ländlichen Gegenden größer ist, kommt das Kind in der Stadt mit wesentlich mehr Allergenen in Berührung. Außerdem spielt die Exposition mit Umwelttoxinen in der Stadt eine sicherlich adjuvante Rolle.

Infektionen

Die Beziehung zwischen Infektionen und Allergien ist insbesondere für das Asthma bronchiale gut dokumentiert. Dabei kommt den viralen Infektionen eine prädominante Rolle zu.

Der Auslösung eines Asthma bronchiale scheinen initiale Virusinfekte, vor allem bei prädisponierten Kindern, dass heißt Kindern der Hochrisikogruppe, für die Entwicklung von Allergien eine Bedeutung zuzukommen. Viren, die zu einer ausgeprägten Schädigung des Bronchialepithels mit einer konsekutiv gesteigerten Resorption von Allergenen führen, können eine Sensibilisierung der Mastzellen in der Submukosa auslösen.

Gleiches gilt auch für gastrointestinale Infekte im Magen-Darm-Trakt. Durch die Zerstörung der Bronchialmukosa beim Asthma bronchiale wird andererseits exogenen Faktoren der Zutritt zu den sogenannten Reizrezeptoren („Irritant receptors“) erlaubt, die wahrscheinlich auch durch virale Toxine eine Sensibilitätssteigerung erfahren, so dass vagovagale Reflexe eine Bronchokonstriktion auslösen können.

Auch eine virusbedingte Blockade adrenerger Rezeptoren, die Freisetzung von Mediatoren aus Basophilen und Mastzellen sowie die Bildung spezifischer IgE-Antikörper gegen RS-Viren und/oder Parainfluenza-Viren können an der Entstehung eines hyperreagiblen Bronchialsystems beteiligt sein.

Den Virusinfektionen wird auch ein selektiver Effekt auf T-Lymphozyten und wahrscheinlich auch auf Makrophagen, die die Immunantwort, zum Beispiel die IgE-sAntikörperproduktion, regulieren, zugesprochen.

RS-Virusinfekte bedingen obstruktive Bronchitiden im Sinne eines Asthma bronchiale, insbesondere bei Kindern, die eine atopische Disposition bzw. eine positive Familienanamnese für die Entwicklung von Allergien und/oder ein erhöhtes Nabelschnur-IgE haben.

Umwelt

Die Aufzeigung des Zusammenhangs zwischen Umweltfaktoren und Allergien beruht auf methodischen Schwierigkeiten sowie der außerordentlichen Vielfalt der Stoffe, die in der Atemluft vorhanden sind.

Es bestehen eindeutige Hinweise dafür, dass das Asthma bronchiale in städtischen Regionen häufiger vorkommt als in ländlichen. Darüber hinaus konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine hohe Korrelation zwischen der Häufigkeit stationärer Behandlungen und Spitzenemissionen verschiedener Luftschadstoffe besteht.

Neben den Umweltfaktoren spielen jedoch auch viele andere Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Infekte, Allergenexposition etc., eine Rolle.

Auch Rauchen hat nachweislich einen Einfluß auf die Asthmaprävalenz. So ließ sich zum Beispiel in einer positiven Studie über 3 Jahre zeigen, dass etwa 60% von jungen Erwachsenen, die rauchten, asthmatische Symptome entwickelten, während in der nicht rauchenden Kontrollgruppe solche Symptome nur 30% hatten.

Darüber hinaus bestehen Anhaltspunkte dafür, dass Allergien durch Rauchen getriggert, dass heißt verstärkt werden können.

Bei einer entsprechenden Disposition für die Entwicklung von Allergien ist zum Beispiel die Inzidenzrate von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft und Stillzeit rauchten, größer als in einer Gruppe von Kindern, deren Mütter nicht rauchten.

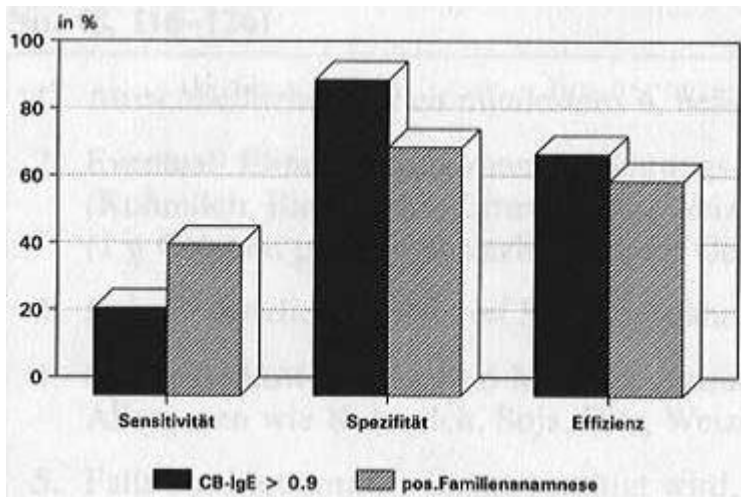
Die genauen Zusammenhänge sind jedoch aufgrund der ausgesprochen schwierigen epidemiologischen Methoden nur schwer zu beweisen. Sicher ist, dass bei Bestehen einer Vorschädigung des Atemsystems, die ein überempfindliches Bronchialsystem nach sich zieht, Umweltfaktoren wie SO₂, Ozon, aber auch Rauchen eine Verstärkung der Überempfindlichkeit des Bronchialsystems auslösen, so dass besonders empfindliche Patienten bei schon geringer Exposition mit Kälte, Infekten, Allergenen mit einer Bronchokonstriktion reagieren können.

Vorhersage von Allergien

Das Risiko eines Kindes, an einer Allergie zu erkranken, wird im wesentlichen durch seine Eltern mitbestimmt. Bei einer Inzidenzrate von 10 bis 15% an Allergien in einer Normalpopulation steigt das Risiko, an Allergien zu erkranken, auf 30 bis 40%, wenn ein Elternteil Atopiker ist. Es liegt bei 50 bis 80%, wenn beide Elternteile erkrankt sind.

Eine prädiktive Bedeutung für die Entwicklung einer Atopie hat die Bestimmung des Gesamt-IgE im Nabelschnurblut. In prospektiven Untersuchungen an mehreren tausend Kindern über einen Zeitraum von 18 bis 48 Monaten ließ sich zeigen, dass das Risiko, eine allergische Erkrankung zu entwickeln, bis zu 10mal höher ist, wenn der anfängliche IgE-Spiegel über 0,9 kU/l liegt, und dieses Risiko

Kumulative Inzidenz:	Nachgewiesene atopische Erkrankungen:	67%	} 82%
Vorhersagewert	Zusätzlich: vermutete atopische Erkrankungen:	15%	



Screening-Sicherheit	NS-IgE	Pos. Familienanamnese
Sensitivität	26% ⁽¹⁾	45%
Spezifität	94%	74%
Effizienz	72% ⁽²⁾	64%
Ruiz et al (1991) ⁽¹⁾ = 7% ⁽²⁾ = 96%		

Abb. 9: Inzidenz atopischer Erkrankungen im Kindesalter – Hoch- Risikopopulation [NS-IgE > 0,9 kU/l] – (Aus Croner, S.; Kjellmann, N.-J. M.; *Pediatr Allergy Immunol* 1, 14, 1990)

wird noch größer, wenn Mutter und/oder Vater Atopiker sind. Nach übereinstimmenden Zahlen mehrerer Untersuchungen entwickeln nur etwa 5 bis 10% der Kinder, bei denen das Nabelschnur-IgE nicht erhöht ist und die eine negative Familienanamnese haben, eine Allergie, dagegen 50% der Kinder mit erhöhtem Nabelschnur-IgE und über 70% mit erhöhtem Nabelschnur-IgE und positiven Hinweisen auf eine Allergie in der Familie.

Das Screening der Nabelschnur-IgE erlaubt eine bessere Vorhersage für ein späteres Asthma bronchiale als für eine Neurodermitis. Neuere Untersuchungen (Abb. 9) zeigen, dass die Spezifität für das Nabelschnur-IgE größer als für eine positive Familienanamnese ist. Die Sensitivität ist gering, für das Nabelschnur-IgE mit 26% wesentlich geringer als für eine positive Familienanamnese, die bei 45% liegt. Die Zahlen belegen, dass weder das Nabelschnur-IgE noch die Familienanamnese alleine als geeignetes Screening für die Identifikation von allergischen Personen geeignet erscheinen.

Andere prädiktive Faktoren

Es bestehen Hinweise darauf, dass bei Atopikern eine angeborene Störung der Aktivität von T-Helferzellen vorliegt. Wahrscheinlich kommt es über eine T-Helferzellüberaktivierung zu einer überschießenden Produktion der Interleukine I1-3, I1-4, I1-5. Diese bedingen eine erhöhte IgE-Synthese.

Weitere Auffälligkeiten bei Atopikern bestehen in einer Verminderung von Suppressor-T-Zellen sowie dem Nachweis eines IgE-Bindedefaktors. Ob die Bestimmung dieser einzelnen Faktoren zur Vorhersage einer Allergie in Zukunft mit herangezogen werden können, muß jedoch noch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Präventivmaßnahmen für Risikokinder

Die Rolle der Ernährung des Säuglings

Der Einfluß einer Muttermilchernährung auf die Entstehung von Allergien ist durch viele entsprechende Studien dokumentiert. Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass es andererseits einige Studien gibt, die auch nachweisen konnten, dass Stillen keinen Effekt auf die Entstehung von Allergien hat. Insbesondere Frühgeborene aus atopischen Familien scheinen eine höhere Rate an atopischen Erkrankungen aufzuweisen, wenn sie mit Kuhmilchpräparaten gefüttert werden. Da generell das Auftreten von allergischen Symptomen bei Kindern mit der Zahl der Nahrungsmittel, die in den ersten 4 Lebensmonaten zugeführt werden, proportional ansteigt, gelten generell die Empfehlungen, dass Kinder der Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Allergien möglichst lange gestillt werden sollten und dass die Beikost möglichst spät, das heißt im 6. Lebensmonat, eingeführt werden sollte.

Tab. 4: Diätische Maßnahmen zur Reduktion von atopischen Frühmanifestationen bei Allergiegefährdeten Säuglingen mit ≥ 1 atopischen Familienmitglied (Aus Koletzko, B.; Schmidt, E., „Nutritional and Dietetic Aspects of Food Allergy and Food Intolerance in Childhood“. In: Somogyi JC, Müller HR, Ockhuizen Th (eds): Food Allergy and Food Intolerance. Nutritional Aspects and Developments. Bibl Nutr Dieta. Basel, Karger, 1991, NO. 48, 116-126)

1. Ausschließliches Stillen mindestens 4, besser 6 Monate
2. Eventuell Elimination bekannter Nahrungs-Allergene aus der Ernährung der stillenden Mutter (Kuhmilch, Eier, Fisch, Zitrusfrüchte, Weizen und anderes Getreide, Nüsse, Schokolade) (1 g Calcium pro Tag zusätzlich geben) Gefahr: Still-Entmutigung
3. Kein zusätzliche Gabe von Säuglingsnahrung auf Kuhmilch- oder Soja-Basis
4. Später Beikost-Beginn (> Monate), Vermeiden von Produkten mit starken Nahrungs-Allergenen wie Kuhmilch, Soja, Eier, Weizen etc.
5. Falls ein Muttermilch-Ersatz benötigt wird, bitte Produkte mit reduziertem Allergen-Gehalt („hypoallergene“ Produkte) verwenden.

Wenn man doch einen Muttermilch-Ersatz bei Kindern mit hohem Risiko benötigt, empfehlen wir die Verwendung **allergen-reduzierter** Produkte (=“H.A.“-Produkte, Anmerkung des Übersetzers), für welche **ein vorbeugender Effekt in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurde.**

Zahlreiche prospektive Studien konnten in jüngster Zeit den präventiven Wert einer hypoallergenen Nahrung auf die Entwicklung von Kindern mit einer positiven Familienanamnese bzw. mit einem erhöhten Nabelschnur-IgE nachweisen. Ein Vergleich von Kuhmilchhydrolysaten mit der konventionellen Kuhmilchernährung und mit Muttermilchernährung während der ersten 6 Lebensmonate konnte zeigen, dass das Auftreten von allergischen Symptomen signifikant geringer war. Hieraus leitet sich die Empfehlung ab, dass dann, wenn bei Kindern mit einem bestimmten Risiko für die Entwicklung von allergischen Erkrankungen das Stillen nicht möglich ist, eine hypoallergene Ernährung mit Kuhmilch bzw. Sojahydrolysaten durchgeführt werden sollte.

Diät der Mutter

Es ist bekannt, dass Allergene auch von der Mutter in die Muttermilch und über diese auf das Kind übergehen können und dann beim Kind eine allergische Sensibilisierung auslösen können. Die übertragenen Mengen sind jedoch so gering, dass sie nur ausnahmsweise eine Sensibilisierung bewirken. Obwohl einige Studien nachweisen konnten, dass eine sehr restriktive und früh begonnene Diät in der Schwangerschaft die atopischen Erkrankungen beim Kind reduziert, erscheint aufgrund noch fehlender weiterer Daten eine strikte Prävention in der Schwangerschaft und während der Stillzeit im Augenblick nicht gerechtfertigt.

Empfohlene Maßnahmen zur Prävention

(siehe Tab. 5, S. 25)

Generell gelten folgende Maßnahmen bei Säuglingen mit erhöhtem genetischen Risiko als sinnvoll.

In den ersten Lebenstagen:

1. die Empfehlung zum Stillen,
2. wenn Muttermilch nicht in ausreichendem Maße vorhanden, hypoallergenes Milchhydrolysat oder Abstillen, hypoallergene Säuglingsnahrung zum Beispiel H. A.

Nach der Klinikentlassung:

1. Stillempfehlung für 6 Monate mindestens, falls Zufütterung nötig,
2. Beikost ab 6. Monat,
3. Hauptnahrungsmittelallergene, wie Ei, Frischmilch, Zitrusfrüchte, Fisch, Weizen, Soja, erst nach dem 1. Lebensjahr,
4. Rauchverbot in der Familie
5. Schaffen eines allergen armen Milieus, d.h. Verzicht auf Tiere, Hausstaubmilbenelimination im Schlafzimmer des Kindes.

Quellennachweis: Nestlé Alete GmbH, Ernährungswissenschaft und Medizin

augen.de © Copyright 2002