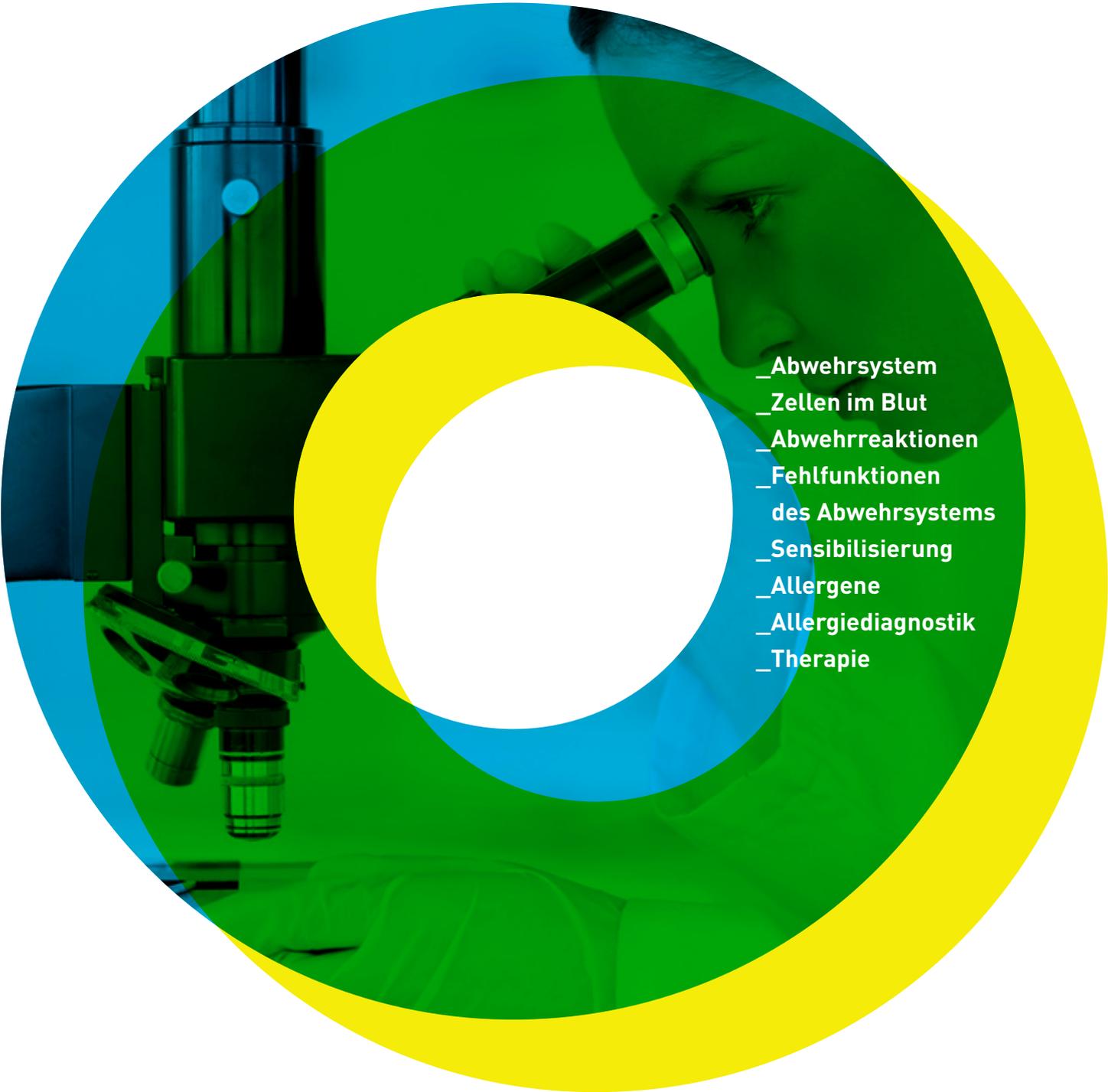


_Alle Laboruntersuchungen
_Mikrobiologie, Genanalysen
_Alle Kassen und Privat
_Zertifiziert nach ISO 9001 & ISO 14001

LABORS.AT



- _Abwehrsystem
- _Zellen im Blut
- _Abwehrreaktionen
- _Fehlfunktionen
des Abwehrsystems
- _Sensibilisierung
- _Allergene
- _Allergiediagnostik
- _Therapie

ALLERGIE

DIE REGULÄRE FUNKTIONSWEISE DES ABWEHRSYSTEMS

DIE ALLERGIE ALS FEHLFUNKTION DES ABWEHRSYSTEMS

LABORS.AT-FORTBILDUNGSAKADEMIE

Labors.at ist das größte medizinisch-diagnostische Labor Österreichs und führt im Rahmen von etwa 2.000.000 Patientenaufträgen ca. 20.000.000 medizinische Analysen pro Jahr durch. Rund 1.500 Arztordnungen und eine Vielzahl von anderen Institutionen haben Labors.at als ihren Laborpartner ausgewählt.

Aufgrund dieser ungewöhnlichen Größe trägt Labors.at eine große Verantwortung für die Qualität der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich. Die Qualität und der sinnvolle Einsatz der Labormedizin hängt nicht nur vom Labor selbst, sondern auch in wesentlichem Ausmaß von den Vorgängen in dessen Umfeld ab.

Um den medizinischen Anforderungen und qualitativen Erwartungen an ein großes Regionenlabor gerecht werden zu können, betreibt Labors.at die Labors.at Fortbildungsakademie. Im Rahmen dieser Akademie werden wissenschaftliche Vorträge und Fortbildungsveranstaltungen mit Workshops organisiert. Außerdem gibt Labors.at auch Fortbildungsbroschüren und praktische Anleitungen heraus.

Die Aktivitäten der Labors.at Fortbildungsakademie sind auf www.labors.at > Fortbildungsakademie zusammengefasst.

Das Labors.at Facharztteam möchte mit der Labors.at Fortbildungsakademie einen Beitrag zum hohen Niveau der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich leisten.

MR Dr. Johannes Bauer
Univ.-Prof. Dr. Georg Endler
Univ.-Doz. Dr. Markus Exner
Dr. Eva Mühl
Dr. Michael Mühl
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Dr. Sonja Wagner
Dr. Peter M. Winter

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	6
Das menschliche Abwehrsystem	7
Zellen im Blut	8
WEISSE BLUTZELLEN (LEUKOZYTEN)	8
DIFFERENTIALBLUTBILD	8
FACS ANALYSE	9
Die unspezifische Abwehrreaktion	10
GRANULOZYTEN	10
Neutrophile Granulozyten	10
Eosinophile Granulozyten	11
Basophile Granulozyten	12
MONOZYTEN/MAKROPHAGEN (PHAGOZYTEN)	12
DENDRITISCHE ZELLEN	12
NATÜRLICHE KILLERZELLEN (NK-ZELLEN)	13
Die adaptive (angepasste) Abwehrreaktion	14
ZELLEN DER ADAPTIVEN IMMUNANTWORT	14
Lymphozyten	14
B-Lymphozyten (B-Zellen)	14
Plasmazellen	15
B-Gedächtniszellen	16
T-Lymphozyten	16
Helfer-T-Lymphozyten	17
Regulatorische T-Zellen (TREGS, ehemals Suppressor-T-Lymphozyten)	17
Zytotoxische T-Lymphozyten	18
T-Gedächtnis Zellen (T Memory Cells)	18
Mastzellen	18
EIWEISSSTOFFE DER ADAPTIVEN IMMUNANTWORT	19
Major Histocompatibility Complex (MHC) Moleküle	19
Antikörper (AK)	20
Die Grundstruktur von Antikörpern	20
Die Vielfalt von Antigenbindungsstellen der Antikörper	20
Funktionen der Antikörper	21
Neutralisierung	21
Agglutination	21
Phagozytose	22
Zytotoxizität	22
Zytokine	22
Komplementsystem	22

Allergie als Fehlfunktionen des Abwehrsystems	23
Typen von Allergien	23
TYP I (SOFORTREAKTION)	23
TYP II (ZYTOTOXISCHE REAKTION)	25
TYP III (REAKTIONEN DURCH IMMUNKOMPLEXE)	26
TYP IV (REAKTIONEN VOM SPÄTTYP)	26
Häufigkeit von Allergien	27
Warum leiden einige Menschen an Allergien und andere nicht?	27
Wie kommen Allergene in den Körper?	30
ATEMWEGE	30
MAGEN-DARM-TRAKT	31
HAUT	31
Allergie-ähnliche, aber nicht allergisch bedingte Reaktionen des Organismus auf Fremdstoffen	31
ZU GERINGE ENZYM- UND TRANSPORTERAKTIVITÄT DER DARMWAND	31
EINGESCHRÄNKTER ABBAU BIOGENER AMINE	32
GLUTENUNVERTRÄGLICHKEIT	33
PSEUDOALLERGIEN	33
Allergene	33
INHALATIONSALLERGENE	33
Pollen	34
Pilzsporen	34
Tierallergene	34
Milben	34
Katzen	35
Hunde	35
Vögel	35
Nager	35
Injektionsallergene	35
Nahrungsmittelallergene	35
Kontaktallergene	36
Bezeichnungen der Allergene	37
Kreuzreaktionen	37
Polysensibilisierung (polysensitization)	38
Allergiediagnostik	39
LABORUNTERSUCHUNGEN	39
Gesamt- und spezifisches Ig E	39
Eosinophiles kationisches Protein (Ribonuklease 3)	41
Tryptase	42
Diaminoxidase (DAO)	42
UNTERSUCHUNGEN AM PATIENTEN (IN VIVO-UNTERSUCHUNGEN)	42
Hauttests auf Akutreaktionen (Pricktest)	42
Hauttests auf verzögerte Reaktionen (Epikutantest)	42
DIVERSE PROVOKATIONSTESTS	43

Therapie	43
IMMUNTHERAPIE	43
Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)	43
Subkutane Immuntherapie (SCIT)	44
Langzeittherapie	44
Kurzzeittherapie	44
Rekombinante „Allergie-Impfstoffe“	44
Sublinguale Immuntherapie (SLIT)	44
SYMPTOMATISCHE THERAPIE	45
Antihistaminika	45
Mastzellstabilisatoren	45
Glucocorticoide	45
Leukotrienantagonisten	45
Monoklonale Antikörper (AK)	46
Immunmodulatoren und Immunsuppressiva	46
Therapie der schweren anaphylaktischen Reaktionen	46
 Abbildungsverzeichnis, Impressum	 47



EINLEITUNG

LABORS.AT



Allergien gewinnen in westlichen Industriestaaten immer mehr an Bedeutung. Die allergische Erkrankung gilt heute in vielen dieser Länder als die häufigste chronische Erkrankung.

In den westlichen Industrieländern leiden 25 % der Bevölkerung an Allergien. Die häufigsten Allergien bei Erwachsenen sind solche gegen Pollen (80 %), Katzen (40 %) und Hausstaubmilben (35 %). 15–20 % der Kinder leiden an einer allergisch bedingten Hautkrankheit, der Neurodermitis; 10 % der Kinder sind allergisch gegen Kuhmilch oder Hühnereiweiß.

Eine Studie, die von führenden Forschungseinheiten auf diesem Gebiet 2014 veröffentlicht wurde (Zuberbier T, Lötvall J, Simoons S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GALEN review. *Allergy* 2014; 69: 1275–1279), hat gezeigt, dass von den 217 Millionen Arbeitnehmern in der Europäischen Union zwischen 44 und 76 Millionen an allergischen Erkrankungen der Atemwege oder der Haut leiden. Bis zu 90 % dieser Personen werden gar nicht oder ungenügend behandelt.

Einerseits führen allergiebedingte Beeinträchtigungen der Arbeitsleistung zu Kosten in der Höhe von ca. 150 Milliarden €. Andererseits kann eine ordnungsgemäße Therapie allergischer Erkrankungen heute sehr erfolgreich und kostengünstig durchgeführt werden. Die genannte Studie kommt zu dem Schluss, dass bei adäquater Therapie durch eine massive Reduktion allergiebedingter Arbeitsausfälle ca. 140 Milliarden Euro eingespart werden könnten. Diese Zahlen weisen auf die enorme volkswirtschaftliche Bedeutung der allergischen Erkrankungen hin.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich die Wissenschaft seit vielen Jahren intensiv um ein Verständnis allergischer Vorgänge bemüht. Es hat sich gezeigt, dass die Allergie ein besonders komplexes Geschehen ist und im Wesentlichen auf einer Fehlfunktion des menschlichen Abwehrsystems/Immunsystems beruht. Obwohl viele zu einer allergischen Reaktion führenden Mechanismen mittlerweile gut verstanden werden, bleiben für die wissenschaftliche Forschung noch viele Fragen zu klären.

In der vorliegenden Broschüre versuchen die Autoren in einer vereinfachten Form einen Überblick über das Wesen von Allergien und die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten zu geben. Da die hinter einer allergischen Reaktion stehenden Abläufe nur verstanden werden können, wenn man Kenntnis über die grundlegenden Abläufe des menschlichen Abwehr-/Immunsystems hat, haben wir im ersten Teil dieser Broschüre wichtige Informationen zum Immunsystem zusammengefasst. Der zweite Teil der Broschüre beschäftigt sich dann mit der Allergie.

Labors.at betreibt eines der größten Labors in Österreich und führt täglich eine Vielzahl an Allergiebestimmungen durch. Wir möchten mit der Herausgabe der vorliegenden Broschüre allen Interessierten eine aktuelle und übersichtliche Zusammenschau zum Thema Allergie geben.

Die Autoren:

Univ.-Prof. DDr. Pierre Hopmeier
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer

DAS MENSCHLICHE ABWEHRSYSTEM

Der menschliche Organismus verfügt über mehrere Möglichkeiten potentiell gesundheitsgefährdende Fremdstoffen bzw. Fremdorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten, etc.) am Eindringen in den Körper zu hindern, bzw. sie nach dem Eindringen abzutöten und zu entfernen.

Das Abwehrsystem wird in zwei große Funktionsbereiche unterteilt:

- _ Zelluläre Immunität: Summe aller Abwehraktivitäten, die die Abwehrzellen direkt ausführen, z. B. direkte Aufnahme und Verdauung von körperfremden Komponenten (Phagozytose)
- _ Humorale Immunität: Summe aller an der Abwehr beteiligten nicht-zellulären Bestandteile in den Körperflüssigkeiten, wie von Abwehrzellen gebildete Botenstoffe und Antikörper oder von der Leber hergestellte Komplementfaktoren.

Die erwähnten Abwehrvorgänge unterliegen sehr komplexen Steuerungsmechanismen und benötigen ein fein abgestimmtes Zusammenspiel mehrerer Komponenten:

- _ Unterschiedliche Zelltypen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen)
- _ An der Zelloberfläche befindliche Strukturen (MHC-Moleküle, Rezeptoren)
- _ Eiweißstoffe (Zytokine, Lymphokine, Komplementfaktoren), die sich im Blut und im Gewebe befinden.

Abwehrvorgänge verursachen an dem Ort, an dem sie ablaufen, entzündliche Reaktionen. Folgende Symptome treten dabei auf:

- _ Rötung
- _ Schwellung
- _ Schmerz
- _ Überwärmung
- _ Eingeschränkte Funktion.



ZELLEN IM BLUT

Im Blut gibt es verschiedene Arten von Zellen:

- _ Weiße Blutzellen (Leukozyten); kernhaltige Zellen des Abwehrsystems
- _ rote Blutzellen (Erythrozyten); kernlose Zellen, die den Sauerstoff im Blut transportieren
- _ Blutplättchen (Thrombozyten); kernlose Zellen, die eine wesentliche Funktion im Rahmen der Blutgerinnung haben

Die Anzahl der genannten Zellarten und die wesentlichsten Veränderungen dieser Zellen werden im Rahmen der modernen Labordiagnostik von vollautomatischen Blutbild-Analysegeräten bestimmt.

Weißer Blutzellen (Leukozyten)

Der gesunde Mensch hat 4.000–8.000 weiße Blutzellen pro μl Blut. Es gibt unterschiedliche Typen von Leukozyten, die man mit verschiedenen Methoden unterscheiden kann. Änderungen in der Anzahl und der Verteilung der einzelnen Typen von weißen Blutzellen sind für bestimmte Erkrankungen typisch.

Differentialblutbild

Um einen Einblick in oft krankheitstypische Veränderung der Anzahl und Verteilung der einzelnen Typen von weißen Blutzellen zu bekommen und um festzustellen, ob abnorme weiße Blutzellen, z. B. Leukämiezellen, vorhanden sind, wird das sogenannte Differentialblutbild bestimmt.

Die einfachste Form der Erhebung eines Differentialblutbildes ist die mikroskopische Untersuchung eines Blutausstrichs. Dabei wird ein Blutstropfen auf einem Objektträger so verteilt, dass eine Schicht einzeln liegender Zellen (Monolayer) entsteht. Im Zuge der Eintrocknung des Blutausstrichs haften die Blutzellen an der Glasoberfläche des Objektträgers an. Der Objektträger wird danach in Färbelösungen gelegt, wobei sich die einzelnen Zellen unterschiedlich anfärben (Abb. 1).

Danach wird der Objektträger mit dem Blutausstrich unter dem Mikroskop mit 100 bis 200-facher Vergrößerung betrachtet. Es finden sich Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Die Leukozyten haben einen Durchmesser von 7 bis 20 Mikrometern (Tausendstel Millimeter). Bei der Auswertung des Differentialblutbildes werden mindestens 100 weiße Blutzellen danach beurteilt, zu welcher Art von Leukozyten sie gehören (Abb. 2). Daraus ergibt sich die prozentuelle Verteilung der einzelnen Typen von Zellen.

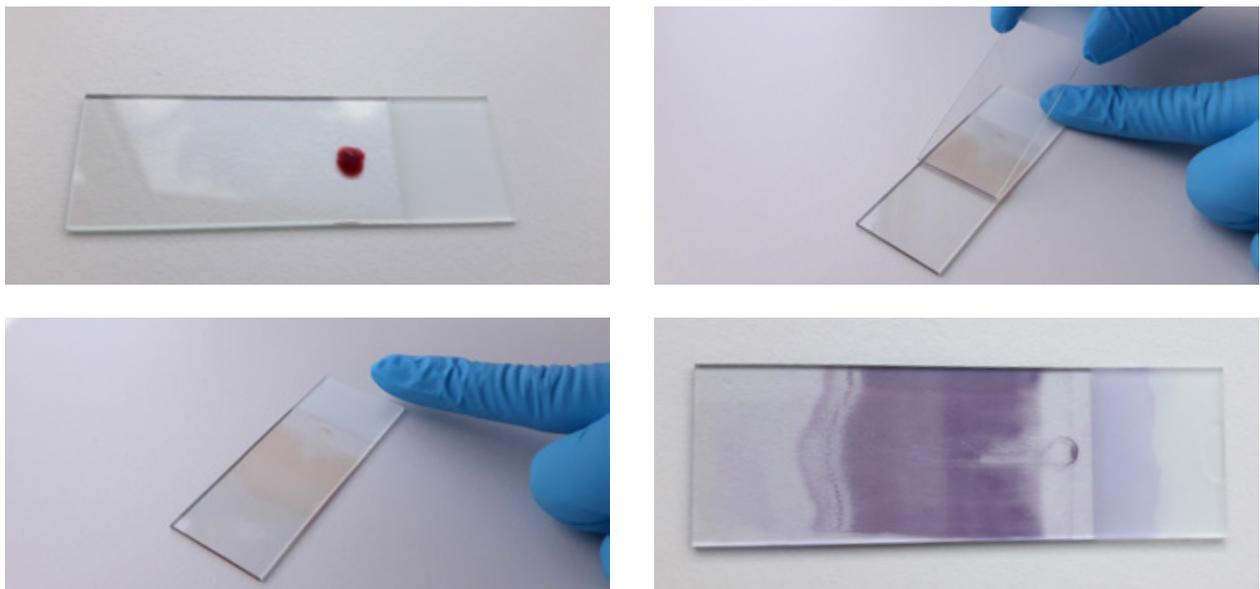


Abbildung 1. Herstellung eines Blutausstriches zur mikroskopischen Beurteilung der im Blut befindlichen Zellen.
Blutstropfen auf Objektträger > Ausstrich > Lufttrocknung > Färbung

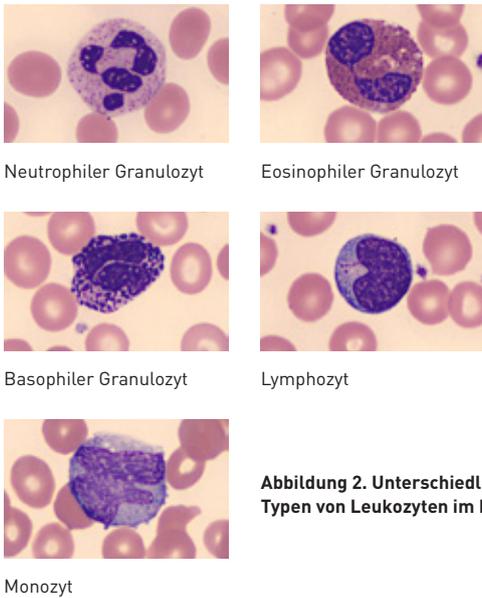


Abbildung 2. Unterschiedliche Typen von Leukozyten im Blut.

Die Erhebung eines Differentialblutbildes (Tab. 1) erfolgt aber in der Regel nicht manuell sondern durch vollautomatische Blutbild-Analysegeräte, in denen die einzelnen Zellen des flüssigen Blutes mittels hochspezialisierter Messverfahren gezählt und beurteilt werden. Im Rahmen von Infektionserkrankungen und Leukämien kann es vorkommen, dass sich im Blut durch die Krankheit veränderte Leukozyten befinden, die die erwähnten Analytoren nicht identifizieren können. Die Analytoren geben dann entsprechende Hinweise. In diesen Fällen wird in der oben beschriebenen Form ein Blutausstrich hergestellt, der von einem entsprechend ausgebildeten Arzt mikroskopisch beurteilt wird.

Differentialblutbild	Anteil an Leukozyten in Prozent (%)
Neutrophile Granulozyten	50-70
Eosinophile Granulozyten	2-4
Basophile Granulozyten	0-1
Monozyten	2-6
Lymphozyten	25-45

Tabelle 1. Normales Differentialblutbild

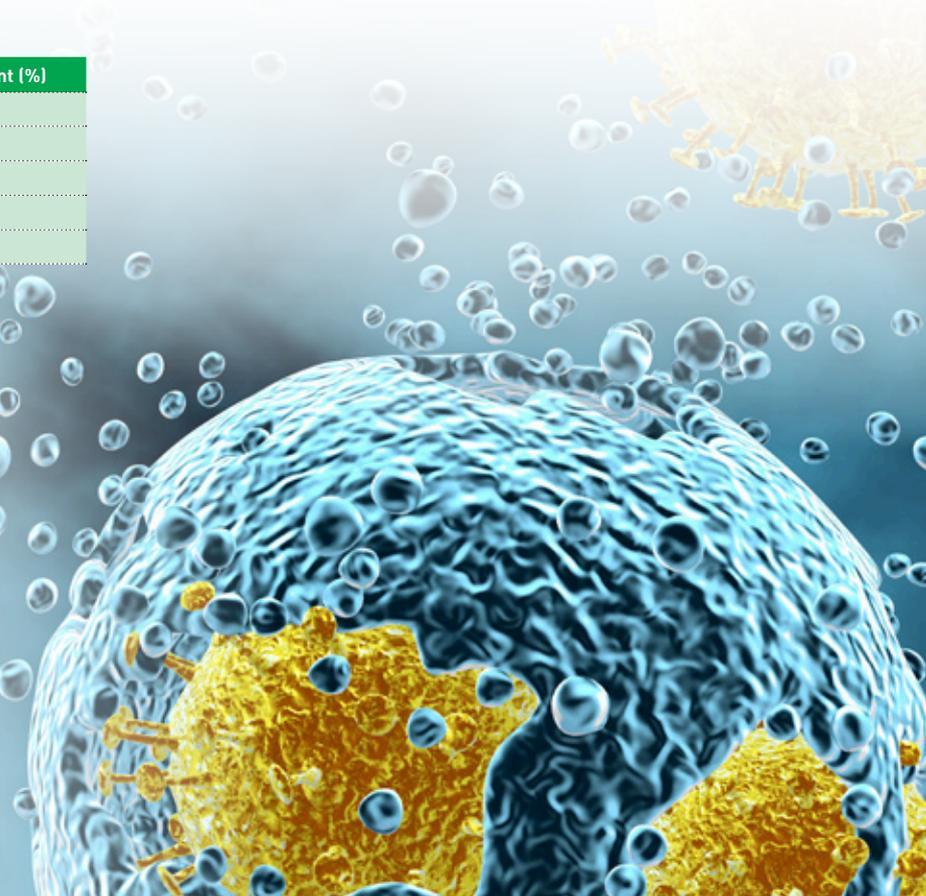
FACS Analyse

Anhand optischer Kriterien lassen sich im Blutausstrich mikroskopisch unterschiedliche Zelltypen wie Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Lymphozyten gut unterscheiden. Verschiedene Lymphozytenarten, wie die Abwehrreaktionen fördernde Helfer T-Lymphozyten oder die Abwehrreaktionen hemmende T_{REG}s, lassen sich jedoch optisch oft nicht voneinander unterscheiden. In bestimmten Fragestellungen ist es allerdings wichtig zu wissen, welche Typen von Lymphozyten im Blut vermehrt oder vermindert sind.

In der FACS Analyse werden weiße Blutzellen, insbesondere unterschiedliche Typen von Lymphozyten und ihr jeweiliger Ausreifungs- bzw. Aktivitätsgrad, anhand der an ihrer Oberfläche befindlichen Strukturen identifiziert und quantifiziert. Diese Untersuchung der zirkulierenden Lymphozyten wird Lymphozytentypisierung genannt.

Sie wird in der Routinediagnostik eingesetzt um

- _Aktivierte Lymphozyten von bösartig veränderten Lymphozyten (Leukämiezellen), die sich mikroskopisch oft nicht verlässlich differenzieren lassen, zu unterscheiden
- _Im Verlaufe einer HIV Infektion festzustellen wie viele T-Helferzellen zirkulieren. Eine deutliche Abnahme der Anzahl der T-Helferzellen bedeutet eine massive Schwächung der Immunabwehr.



DIE UNSPEZIFISCHE ABWEHRREAKTION

An der unspezifischen Abwehrreaktion sind folgende Zelltypen beteiligt:

- _ Granulozyten
- _ Monozyten/Makrophagen
- _ Dendritische Zellen
- _ Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

Die Zellen dieses Systems bewirken eine erste noch nicht sehr spezialisierte Reaktion des Abwehrsystems gegen eindringende Fremdkomponenten. Diese Zellen der ersten Abwehrreaktion greifen Eindringlinge direkt an und zerstören sie. Die dabei zum Einsatz kommenden

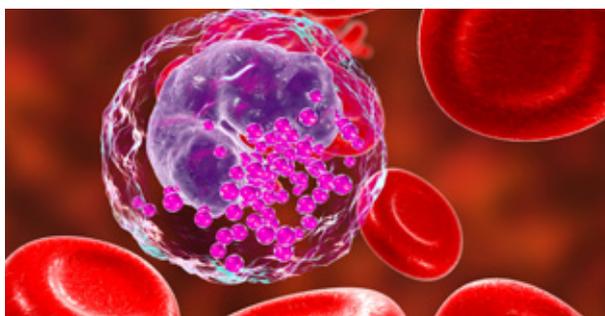
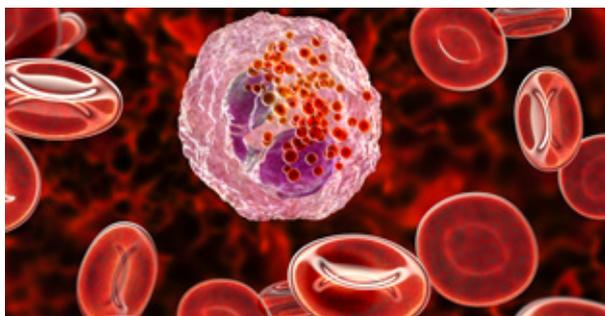
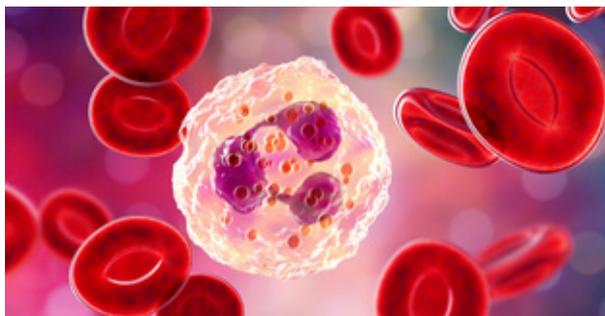


Abbildung 3. Neutrophiler, Eosinophiler, Basophiler Granulozyt (3D-Rendering).

Aktivitäten sind genetisch festgelegt und nicht Teil einer spezialisierten Abwehrreaktion.

Diese erste Abwehrreaktion ist aber auch wesentlich für die Einleitung einer gegen die eindringenden Komponenten gerichteten speziellen Immunantwort; diese wird auch als adaptive (angepasste) Immunantwort bezeichnet. Durch diese ersten unspezifischen Abwehraktivitäten werden Lymphozyten, die Zellen der spezifischen Abwehrreaktion, aktiviert und zur Weiterentwicklung angeregt.

Granulozyten

Granulozyten bestehen wie alle anderen kernhaltigen Zellen aus dem Zellkern, der Zellmembran (Außenhülle) und dem Zytoplasma, das ist die eine Zelle innerhalb der äußeren Zellmembran ausfüllende Grundstruktur. Diese Zellen werden auf Grund ihrer vielgestaltigen Kernformen auch polymorphkernige Leukozyten genannt.

Granulozyten reifen im Knochenmark heran, wo sie einige Entwicklungsstadien durchlaufen. Charakteristisch für reife Granulozyten sind körnerförmige Einschlüsse im Zytoplasma, die sogenannten Granula. Je nach der Anfärbbarkeit ihrer Granula mit speziellen Farbstoffen werden neutrophile, basophile (blau) und eosinophile (rötlich) Granulozyten unterschieden (Abb. 3). Reife Granulozyten wandern aus dem Knochenmark in die Blutbahn aus und zirkulieren mit dem Blutstrom durch den ganzen Organismus.

Neutrophile Granulozyten

Die Neutrophilen sind wie die Monozyten/Makrophagen und die dendritischen Zellen Fresszellen (Phagozyten). Sie sind prozentual im Blut am stärksten vertreten; im Normalfall sind 50 bis 75 % aller weißen Blutzellen Neutrophile. Die Hauptaufgabe dieser Zellen ist die Aufnahme (Fressen, Phagozytose) und Verdauung (Lyse) von Krankheitserregern wie Bakterien, Pilzen oder Parasiten, die in den Organismus eindringen (Abb. 4, 5).

Die Neutrophilen stammen aus dem Knochenmark, zirkulieren 2–3 Tage im Blutkreislauf und wandern dann ins Gewebe aus. Sobald Krankheitserreger eindringen, bewegen sie sich aktiv zur Stelle des Eindringens und sind wesentlich an der Abwehrreaktion beteiligt. Erhöhte Blutwerte finden sich u.a. im Rahmen akuter Infektionen.

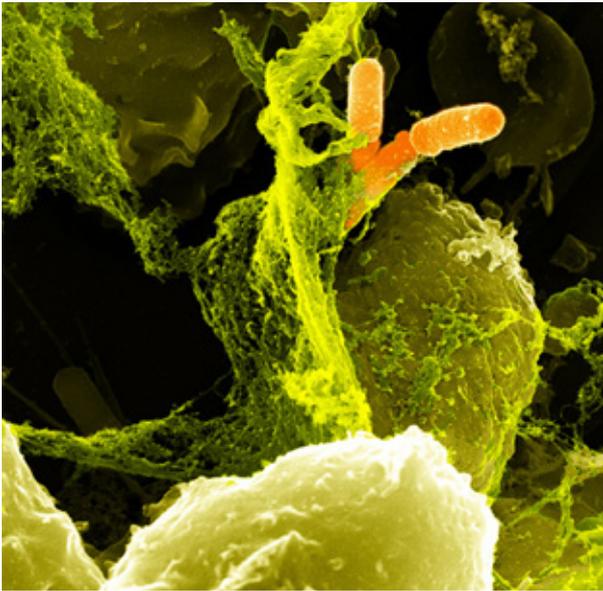


Abbildung 4. Neutrophiler Granulozyt phagozytiert Bakterien.

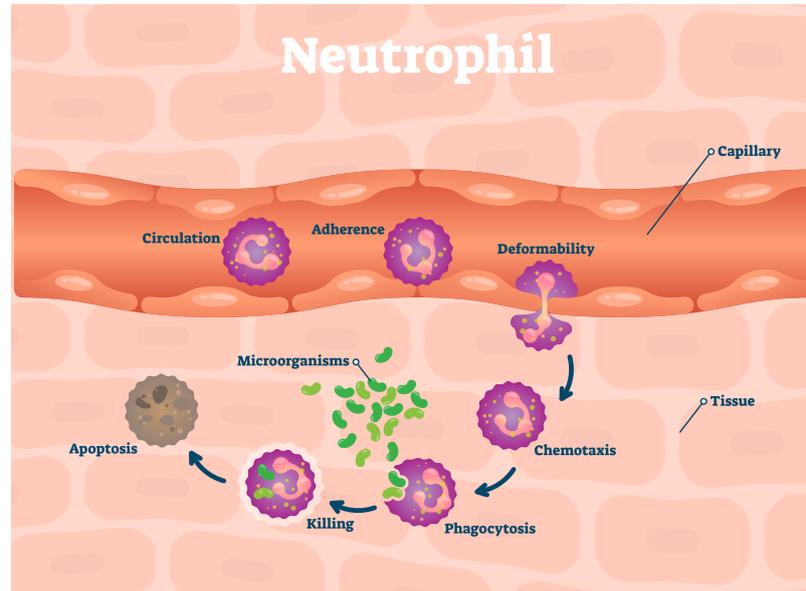


Abbildung 5. Schematische Darstellung der Phagozytose von Bakterien durch einen Neutrophilen Granulozyten.

Eosinophile Granulozyten

Die Eosinophilen können sich zu eindringenden Erregern aktiv hinbewegen (Abb. 6a, amöboide Beweglichkeit), diese aufnehmen (Phagozytose) und auflösen (Lyse). Sie spielen auch eine entscheidende Rolle im Rahmen der spezifischen durch IgE Antikörper (IgE AK) vermittelten Abwehr von Parasiten. Parasiten sind Lebewesen, die dauernd oder vorübergehend auf oder in einem andersartigen Organismus, dem Wirt, leben und diesen schädigen.

Im Zuge der Abwehrreaktion gegen Parasiten werden vom Immunsystem IgE AK gebildet, die an die Oberfläche des Parasiten binden. Eosinophile binden mit ihren membranständigen Fc-Rezeptoren an diese IgE AK und setzen dabei für den Parasiten giftige Inhaltsstoffe aus ihren Granula frei (Abb. 6b).

Neben der Schädigung der Parasiten dienen die freigesetzten Stoffe als Lockstoffe für andere Eosinophile, so dass die Abwehr verstärkt werden kann. Erhöhte Eosinophilenwerte im Blut findet man bei parasitären Erkrankungen, aber auch im Rahmen von Allergien, in der Abklingphase akuter Infektionen und bei Autoimmunerkrankungen, das sind Erkrankungen, bei denen das Abwehrsystem körpereigene Komponenten irrtümlich als fremd erkennt und angreift.

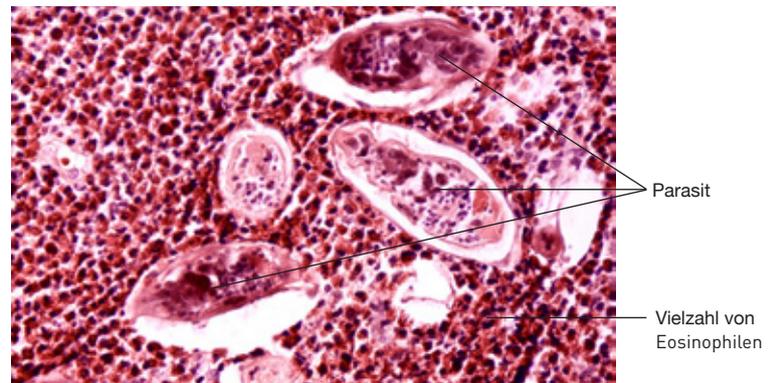


Abbildung 6a. Eosinophile Granulozyten umgeben Parasiten in der Wand der Harnblase (histologischer Schnitt).

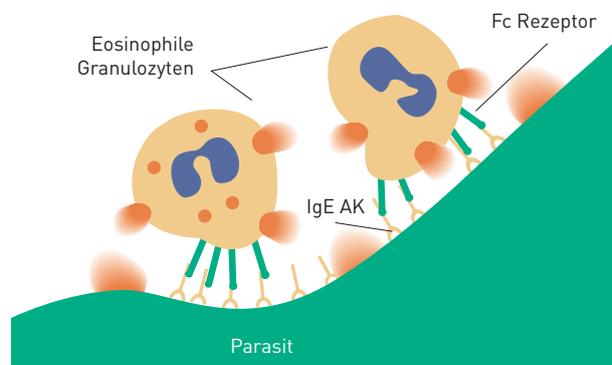


Abbildung 6b. Eosinophile Granulozyten binden mit ihren Fc Rezeptoren an die Fc Fragmente der an der Oberfläche des Parasiten gebundenen IgE AK und setzen für den Parasiten giftige Inhaltsstoffe frei.

Basophile Granulozyten

Basophile Granulozyten sind keine Phagozyten. Sie besitzen Rezeptoren für IgE AK an ihrer Oberfläche, weshalb man annimmt, dass sie ähnlich wie Eosinophile bei der Immunabwehr gegen Parasiten eine Rolle spielen.

Basophile zeigen ähnliche Reaktionsmuster wie Mastzellen, das sind jene Zellen, die eine zentrale Rolle bei der Entstehung allergischer Reaktionen spielen. Wenn Allergene an die an der Oberfläche von Mastzellen bzw. an der Oberfläche von Basophilen lokalisierten IgE AK binden, bewirkt dies eine Ausschüttung der Inhaltsstoffe der Granula dieser Zellen. Zu diesen Inhaltsstoffen der Granula gehört auch der zentrale Mediator der allergischen Reaktion, das Histamin.

Monozyten/Makrophagen (Phagozyten)

Makrophagen/Monozyten sind Fresszellen (Phagozyten), die eindringende Komponenten wie z. B. Bakterien oder Pilze einfangen, auffressen und verdauen können (Abb. 7a).

Diese Zellen werden im Knochenmark gebildet und von dort in die Blutbahn abgegeben, wo sie als Monozyten im Blutstrom durch den ganzen Organismus zirkulieren. Als Makrophagen werden diese Zellen bezeichnet, wenn sie aus der Blutbahn ins Gewebe ausgewandert sind: Lungenbläschen (alveoläre Makrophagen), Bindegewebe (Histiozyten), Leber (Kupffersche Sternzellen), Niere (Mesangialzellen), Gehirn (Mikrogliazellen).

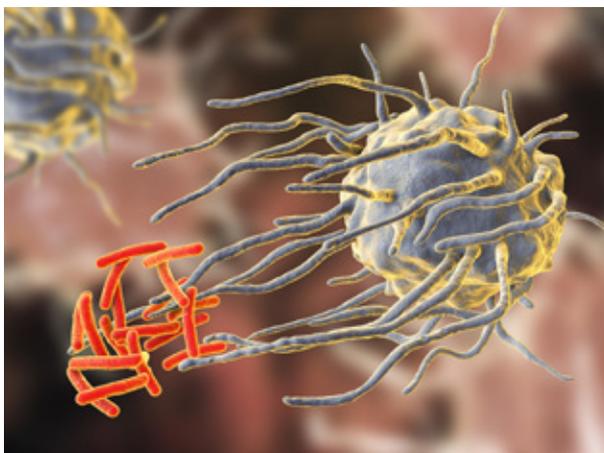


Abbildung 7a. Makrophage, der Bakterien einfängt um sie nachher zu phagozytieren (=fressen) und abzubauen.

Monozyten/Makrophagen verdauen eingedrungene Komponenten und präsentieren Teile der Fremdkomponenten (Epitope) zusammen mit speziellen Strukturen (MHC Moleküle, Abb. 7b) an ihrer Oberfläche anderen Abwehrzellen. Zu diesen Zellen gehören die Lymphozyten, die dann die adaptive Immunantwort, die spezifisch gegen Antigene gerichtet ist, einleiten.

Weiters werden Monozyten/Makrophagen durch den Kontakt mit körperfremden Komponenten stimuliert Botenstoffe zu produzieren und auszuschütten. Diese Substanzen bewirken, dass sich auch andere Zellen an der Abwehrreaktion beteiligen.

Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind Phagozyten, die sich je nach Typ entweder aus Monozyten oder aus Vorläufern von B- oder T-Lymphozyten entwickeln.

Sie sind im Organismus sehr weitverbreitet und werden aufgrund ihrer Lokalisation in Langerhans-Zellen (Haut und Schleimhäute), interstitielle dendritische Zellen (Herz, Lunge, Leber, Niere, Magen-Darm-Trakt), zirkulierende dendritische Zellen (Blut, Lymphe) und folliculäre dendritischen Zellen (Lymphknoten) eingeteilt.

Mit Ausnahme der folliculären dendritischen Zellen, die andere Funktionen haben, ist es die Aufgabe dieser Zellen in den Körper eingedrungene Antigene aufzunehmen, sie zu verdauen und Teile von ihnen (Peptide)

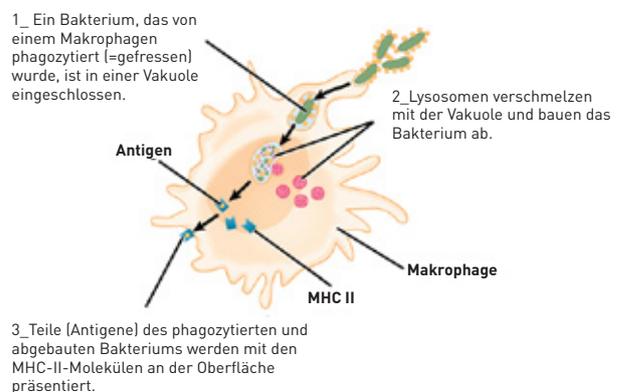


Abbildung 7b. Makrophage phagozytiert Bakterien und präsentiert Komplexe aus Bakterienteilen und MHC II Molekülen an seiner Oberfläche.

mittels der MHC-Moleküle an ihrer Oberfläche zu präsentieren (Abb. 8).

Wenn sie die Antigene an der Oberfläche präsentieren, wandern sie unter Abgabe Lymphozyten-stimulierender Moleküle in die sekundären lymphatischen Organe wie Lymphknoten, Milz, Lymphfollikel in den Schleimhäuten, Tonsillen („Mandeln“) und Wurmfortsatz („Blinddarm“). Dort präsentieren sie die Peptide spezifischen T-Lymphozyten und schütten Botenstoffe aus, die die T-Lymphozyten zu einer spezifischen zellulären Immunantwort stimulieren.

Dendritische Zellen stellen neben den Monozyten/Makrophagen die wichtigste Gruppe der Antigen-präsentierenden Zellen dar.

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

NK-Zellen entwickeln sich wie die anderen Lymphozyten aus lymphatischen Vorläuferzellen im Knochenmark und zirkulieren später im Blutkreislauf. Im Gegensatz zu B- und T-Lymphozyten wirken NK-Zellen in der ersten unspezifischen Verteidigungslinie des Abwehrsystems gegen Infektionserreger und Krebszellen.

NK-Zellen besitzen die Fähigkeit mittels Rezeptoren an Liganden anderer Zellen zu binden (Abb. 9a). Je nachdem welche Rezeptor-Ligand-Bindung eingegangen wird, kann es zu einer Aktivierung oder Hemmung der Abwehrreaktionen der NK-Zellen führen. Die Bindung an MHC I Moleküle bewirkt eine Hemmung der Abwehraktivitäten.

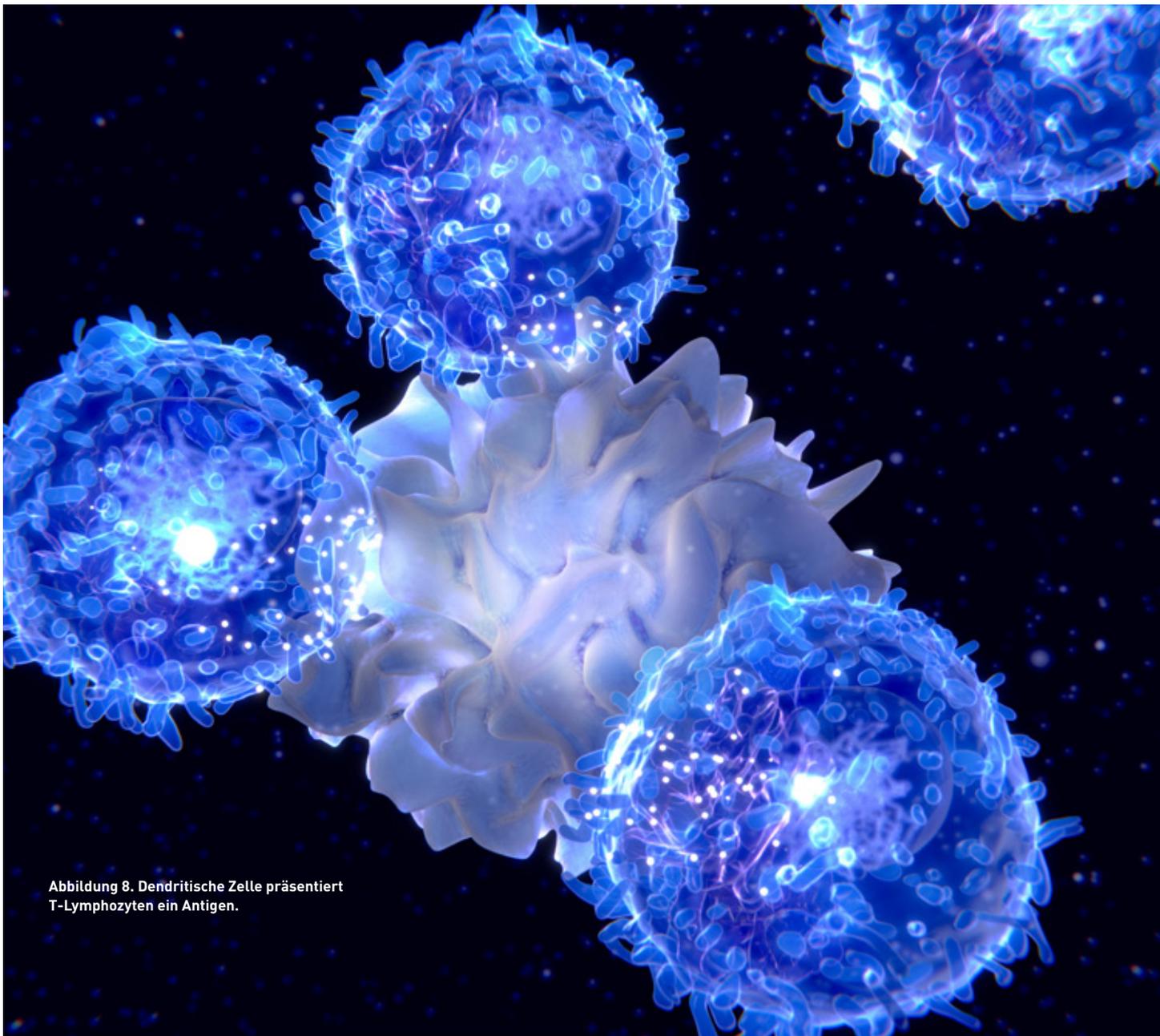


Abbildung 8. Dendritische Zelle präsentiert T-Lymphozyten ein Antigen.

Infizierte Zellen und Tumorzellen können an ihren Oberflächen Veränderungen aufweisen, die sie von gesunden Zellen unterscheiden. Dazu zählen Veränderungen bzw. der Verlust der bei allen gesunden Zellen in regulärer Form vorhandenen MHC I Moleküle. Im Rahmen der Bindung von NK-Zellen an Zellen ohne MHC I Moleküle werden nur aktivierende, aber keine hemmenden Signale gesetzt, und es beginnt eine Abwehrreaktion gegen diese Zellen, in deren Folge die NK-Zellen aus ihren zahlreichen kleinen Granula Proteine freisetzen, die zu einer massiven Schädigung der Zellmembran der angegriffenen Zellen und zu deren Absterben führen (Abb. 9b).

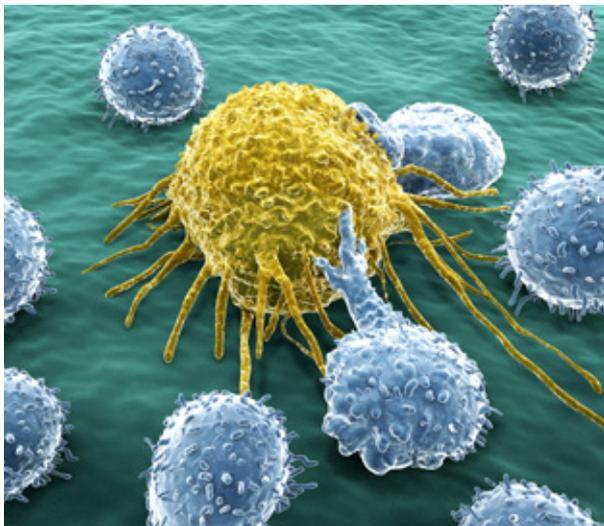


Abbildung 9a. Mehrere NK-Zellen attackieren eine Tumorzelle, um diese zu töten.

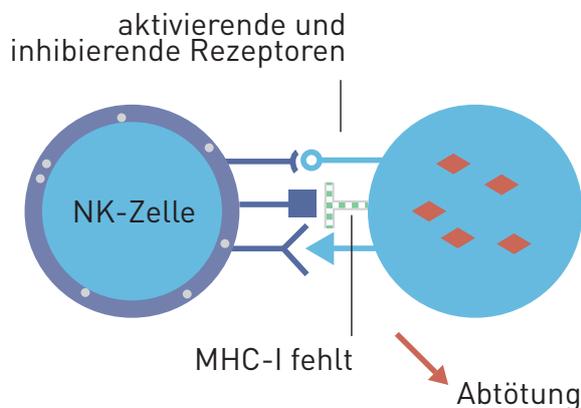


Abbildung 9b. Fehlen an der Oberfläche von Zellen die MHC-I Moleküle, werden bei der Bindung an NK-Zellen nur aktivierende, aber keine hemmenden Signale gesetzt > Abtötung der Zellen.

DIE ADAPTIVE (ANGEPASSTE) ABWEHRREAKTION

Die adaptive Immunantwort ist ein komplexes und fein abgestimmtes Zusammenspiel von Zellen und Eiweißstoffen. Manche Eiweißstoffe sind an der Oberfläche der Zellen lokalisiert, andere werden von den Zellen in die umgebende Gewebsflüssigkeit und ins Blut abgegeben. Die adaptive Immunantwort stellt eine hochspezifische und sehr wirkungsvolle Abwehrreaktion gegen Fremdsubstanzen (Antigene) dar.

Zellen der adaptiven Immunantwort

- _ B-Lymphozyten
- _ T-Lymphozyten

Lymphozyten

B- und T-Lymphozyten sind meist kleine, nicht-phagozytierende Zellen und stellen evolutionär wahrscheinlich die „modernsten“ Zellen des Immunsystems dar. Je nach Reifungsgrad und stattgehabtem Antigenkontakt kommen diese Zellen in 3 Stadien vor:

- _ Naive Lymphozyten, die noch keinen spezifischen Kontakt mit körperfremden Komponenten (Antigenen) hatten
- _ Effektorzellen, die die Abwehrleistung gegen eindringende Antigene erbringen
- _ Gedächtniszellen, die Informationen über abgewehrte körperfremden Antigene speichern

B-Lymphozyten (B-Zellen)

B-Lymphozyten sind Antigen präsentierende Zellen und bewerkstelligen die humorale Immunantwort, worunter man jenen Teil der Abwehrreaktion versteht, der durch die nicht-zellulären Bestandteile von Körperflüssigkeiten bewerkstelligt wird.

B-Zellen sind nach der Bursa Fabricii, einem lymphoiden Organ bei Vögeln, benannt. Sie entwickeln sich über eine Reihe von Vorstufen im Knochenmark. Im Rahmen ihrer Entwicklung im Knochenmark bilden sie ein charakteristisches Molekül, den B-Zell-Rezeptor aus. Dieser wird an der Zelloberfläche fixiert, er ist dann membranständig. BCR sind Antikörper, das sind symmetrische Y-förmige Moleküle, aufgebaut aus 2 leichten (L) und 2 schweren (H) Eiweißketten. Jede Kette hat eine variable Region (VL, VH) (BCR, Abb. 10).

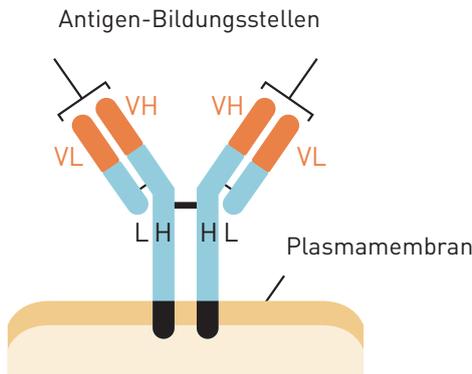


Abbildung 10. B-Zell-Rezeptor.

AK tragen im Bereich ihrer variablen Regionen zwei identische hochspezifische Bindungsstellen für Antigene. Antigene sind körperfremde Eiweißstoffe, die mit den Bindungsstellen der AK zusammenpassen und daher von diesen gebunden werden können. Die Bindung von Antigenen an membranständige AK auf der Oberfläche von B-Lymphozyten löst eine Vielfalt von Reaktionen aus. Ein B-Lymphozyt produziert immer nur einen bestimmten Typ von BCR und kann somit nur ein bestimmtes Antigen binden. Auf jeder B-Zelle befinden sich bis zu 120.000 BCR.

Der Aufbau der Bindungsstellen eines BCR ist in seinen Grundzügen genetisch festgelegt, wird allerdings laufend an die jeweils aktuellen Anforderungen des Immunsystems angepasst. Dies bedeutet, dass das Immunsystem von Beginn an über spezifische Abwehrmöglichkeiten gegen eine Vielzahl von fremden Antigenen verfügt, ohne dass es mit diesen Komponenten schon einmal Kontakt gehabt hat. Diese Abwehrmechanismen werden im Verlaufe der Immunreaktion verfeinert und effizienter gemacht.

Die Entstehung einer Vielzahl unterschiedlicher BCR wird durch den Umstand ermöglicht, dass für einzelne Abschnitte der BCR-Ketten im Erbgut zahlreiche „Bausteine“ vorhanden sind, von denen jeweils einer pro BCR-Abschnitt gewählt wird. Diese Zusammensetzung aus unterschiedlichen Bausteinen führt zu einer großen Variabilität und wird als „Rearrangement“ genannt.

Im Zuge der Reifung der B-Lymphozyten im Knochenmark werden nur jene Zellen weiterentwickelt, denen es gelingt einen regulären BCR aufzubauen und deren BCR nicht gegen körpereigene Strukturen gerichtet ist. Werden diese beiden Voraussetzungen nicht erfüllt, wird die Aktivität dieser Zellen blockiert oder sie sterben ab.

Überlebende und funktionstüchtige B-Lymphozyten wandern mit dem Blutstrom aus dem Knochenmark in die Milz. Dort entwickeln sie sich zu reifen naiven (hatten noch keinen Kontakt mit fremden Antigenen) B-Lymphozyten. Der Großteil von ihnen verlässt dann die Milz und zirkuliert ständig durch die Lymphknoten und andere lymphatische Organe, wo sie ihre Abwehrfunktionen erfüllen. Sie patrouillieren also andauernd durch den ganzen Körper auf der Suche nach Antigenen und können diese mit Hilfe ihres BCR aufnehmen. Aufgenommene Antigene werden in Bruchstücke (Epitope) zerlegt, die mittels der MHC Moleküle an der Oberfläche präsentiert werden. Erkennen T-Lymphozyten diese Epitope, aktivieren sich B- und T-Zellen gegenseitig.

B-Zellen, die infolge eines Antigen-Kontaktes aktiviert werden, beginnen sich zu vermehren. Es entsteht somit zunächst eine Gruppe von B-Zellen mit genau dem gleichen BCR, ein B-Zell-Klon.

Die aktivierten B-Lymphozyten eines Klons teilen sich, damit eine große Anzahl von Zellen mit identen BCR entsteht. Im Zuge der Zellteilungen innerhalb eines Klons kommt es immer wieder zu geringgradigen Veränderungen der DNA (=Mutation), was zu Änderungen im Aufbau des BCR führt. Im Vergleich zur normalen Mutationsrate im restlichen Erbgut ist die Mutationsrate dabei 100.000 bis 1.000.000 Mal höher, also extrem hoch.

Durch die Mutationen entstehen weitgehend idente BCR, die aber in ihrer Bindungsstärke an das Antigen variieren. Im Zuge der Abwehrreaktion entwickeln sich nur jene Zellen des Klones weiter, deren BCR die höchste Affinität zum Antigen aufweist. Aus diesen Zellen entstehen langlebige antikörperproduzierende Plasmazellen, deren AK dieselben Antigenbindungsstellen wie die BCR aufweisen, oder es entwickeln sich B-Gedächtniszellen (B-Memory Cells).

Plasmazellen

Wie oben erwähnt, kann die Bindung eines Antigens an die BCRs dazu führen, dass die Zelle das Antigen aufnimmt, in kleinere Teile (Epitope) zerlegt und gebunden an MHC-Moleküle an ihrer Oberfläche präsentiert.

T-Lymphozyten können mit ihren T-Zell Rezeptoren an diese Komplexe zwischen MHC Molekülen und Teilen von Antigenen binden und B-Lymphozyten stimulieren sich zu AK produzierenden Plasmazellen zu entwickeln.

Die Plasmazellen haben keine BCR mehr und wandern zum großen Teil in das Knochenmark. Sie sind hocheffiziente AK-Produktionsstätten, die jede Sekunde pro Zelle hunderte bis tausende AK-Moleküle in die Körperflüssigkeiten abgeben. Im Aufbau ihrer Antigenbindungsstelle unterscheiden sich die AK der Plasmazellen nicht von jenen an der Oberfläche der B-Lymphozyten, die den BCR bilden.

Die Gruppe der B-Lymphozyten, die durch ein bestimmtes Antigen geprägt wurden, kann sich im Verlauf der Abwehrreaktion gegen ein Antigen zu Plasmazellen entwickeln, die unterschiedliche Antikörper-Typen produzieren. In der ersten Phase der Immunantwort entstehen hauptsächlich kurzlebige IgM AK produzierende Plasmazellen. In weiterer Folge können sich Plasmazellen entwickeln, die andere AK-Klassen, z.B. langlebige IgG AK, produzieren. Dies nennt man Immunoglobulin Switch.

Es gibt auch die Möglichkeit, dass sogenannte Haptene eine AK-Bildung auslösen. Es sind das kleine Moleküle oder sogar Ionen, die normalerweise keine Immunreaktion auslösen. Sie können aber mit körpereigenen Eiweißstoffen einen Komplex bilden, der unter Veränderung der Struktur des Eiweißes dann in der Lage ist, als Antigen zu wirken.

B-Gedächtniszellen

Stimulierte B-Zellen können sich auch zu B-Gedächtniszellen (B-Memory Cells, immunologisches Gedächtnis) entwickeln. Gedächtniszellen haben die Eigenschaft, lange Zeit ohne Antigenstimulation existieren zu können. Im Gegensatz zu Plasmazellen verfügen sie über einen BCR, sie können mittels MCH Molekülen Antigene präsentieren, sie sezernieren aber keine AK.

B-Memory Cells zirkulieren im Blut und können so mit Antigenen in Kontakt kommen, die von ihrem BCR erkannt werden. So können diese Zellen im Rahmen einer neuerlichen Infektion mit einem Krankheitserreger mit Antigenen in Kontakt kommen, gegen die sie schon im Rahmen der Erstinfektion AK gebildet haben. Die Zellen nehmen diese Antigene auf, spalten sie in Teile (Peptide) und präsentieren diese mittels MHC Molekülen an ihrer Oberfläche. T-Helferzellen (T-memory cells) binden an diese Zellen und stimulieren sie sich in den Lymphknoten rasch zu sehr effizienten Plasmazellen zu differenzieren und große AK-Mengen zu produzieren. Der Zeitraum zwischen Antigen Kontakt

und AK Produktion ist bei der Aktivierung von B-Memory Cells im Rahmen einer Reinfektion wesentlich kürzer als bei der Erstinfektion.

Diese als sekundäre Immunantwort bezeichnete Reaktion führt somit zu einer schnellen und intensiven Produktion hochspezifischer AK und liegt dem Prinzip vieler Impfungen zugrunde.

T-Lymphozyten

T-Lymphozyten sind nach dem Thymus benannt, in dem sie einen komplexen Reifungsprozess durchlaufen. Der Thymus ist ein hinter dem Brustbein gelegenes Organ, das zum Abwehrsystem gehört, in der Kindheit wächst und sehr aktiv ist, sich aber mit zunehmendem Alter zurückbildet und bei Erwachsenen nicht mehr vorhanden ist.

Die heranreifenden T-Lymphozyten bauen als wesentliche Struktur an ihrer Oberfläche T-Zell Rezeptoren (TCR, Abb.11a) auf, die für die einzelnen T-Lymphozyten charakteristisch sind. Aufgabe der TCR ist es, Bruchstücke von körperfremden Antigenen, die von Antigen präsentierenden Zellen, wie Monozyten/Makrophagen oder B-Lymphozyten an ihrer Oberfläche präsentiert werden, zu binden. Wenn Antigene an einen TCR binden werden T-Lymphozyten unter Mithilfe von Signalproteinen, die im Inneren der Zelle an den TCR gebunden sind (Abb. 11b), aktiviert.

Die TCR sind in ihrem Aufbau genetisch so festgelegt, dass sie Fremdartigene binden können, ohne dass sie vorher mit diesen in Kontakt gekommen sind. T-Lymphozyten, die durch Zellteilung aus einer ursprünglichen Zelle hervorgehen und einen ident aufgebauten TCR aufweisen, werden als T-Zell Klon bezeichnet.

Die Möglichkeit des Rearrangements (s. S. 15) stellt sicher, dass eine große Variabilität im Aufbau des TCR gegeben ist. Dies führt dazu, dass von der Gruppe der T-Lymphozyten (Gesamtheit aller Klone) mit ihren unterschiedlich aufgebauten TCR eine sehr große Zahl von unterschiedlichen Antigenen erkannt werden kann. So wird sichergestellt, dass das Immunsystem von Beginn an in der Lage ist, spezifische Abwehrreaktionen gegen eine Vielzahl von körperfremden Eindringlingen (Antigene) zu leisten.

Im Laufe des Reifungsprozesses im Thymus überstehen nur etwa 2 % der T-Zellen die positive (funktionieren besonders gut) und negative (nicht gegen körpereigene

Strukturen gerichtet) Selektion und werden als funktionstüchtige T-Zellen in den Blutstrom entlassen. Sie wandern in die sekundären lymphatischen Organe, das sind Lymphknoten, Milz, Lymphfollikel in den Schleimhäuten, Tonsillen („Mandeln“) und Wurmfortsatz („Blinddarm“). Im Falle von Autoimmunerkrankungen funktioniert die negative Auswahl (Selektion) nicht und es können T-Lymphozyten entstehen, die gegen körpereigene Antigene im Sinne einer Abwehrreaktion aktiv werden.

Lymphozyten, die ausgereift sind und spezifische Funktionen im Rahmen der Immunabwehr übernehmen, werden als Effektorzellen bezeichnet. Diese Zellen wandern in Entzündungsbereiche und in Lymphfollikel, wo sie ihre Aktivitäten entfalten. Effektorzellen haben eine kurze Lebensdauer und gehen relativ rasch in einen programmierten Zelltod (Apoptose) über. Sie werden in verschiedene Zelltypen unterteilt, wobei folgende Typen die wichtigsten sind:

Helfer-T-Lymphozyten

Nachdem diese Zellen Antigene, die von Antigen präsentierenden Zellen angeboten werden, erkannt haben, steuern sie durch die Produktion und Ausschüttung von Botenstoffen (Zytokine, Interleukine, Lymphokine) eine Vielzahl von Prozessen, die an der Abwehrreaktion beteiligt sind, wie z.B. die Aktivierungen von B-Lymphozyten, von zytotoxischen T-Lymphozyten und von Makrophagen oder die Anlockung weiterer Abwehrzellen in Bereiche von Entzündungsreaktionen.

Es gibt Subtypen von T-Helferzellen mit unterschiedlichen Funktionen. Im Rahmen von Infektionen mit Bakterien oder Viren regen Th1 Zellen die B-Lymphozyten an, sich in IgG AK produzierende Plasmazellen zu differenzieren.

Die Aktivitäten von Th2 Lymphozyten richten sich in erster Linie gegen Parasiten.

Diese Zellen setzen Botenstoffe frei, die nicht nur für Abwehrreaktionen wichtig sind, sondern sie induzieren auch für allergische Reaktionen typische Vorgänge, wie z.B. die Produktion von IgE AK durch B-Lymphozyten oder eine Erhöhung der Anzahl eosinophiler Granulozyten. Eosinophile Granulozyten spielen insbesondere bei der Entzündung der Atemwege von allergischen Asthmatikern eine wichtige Rolle.

Für eine reguläre Immunantwort ist eine ausgewogene Balance der Aktivitäten von Th1 und Th2 Lymphozyten notwendig. Ein Überwiegen der Aktivitäten der Th2 Lymphozyten gilt als entscheidend für die Entstehung von Allergien.

Regulatorische T-Zellen (TREGS, ehemals Suppressor-T-Lymphozyten)

Die von TREGS produzierten Botenstoffe sorgen für einen regulären, nicht überschießenden Ablauf von Entzündungs- und Immunreaktionen, indem sie diese Reaktionen dämpfen, und letztendlich Abwehrvorgänge beenden. TREGS bremsen die Antigenpräsentation durch Monozyten und Makrophagen.

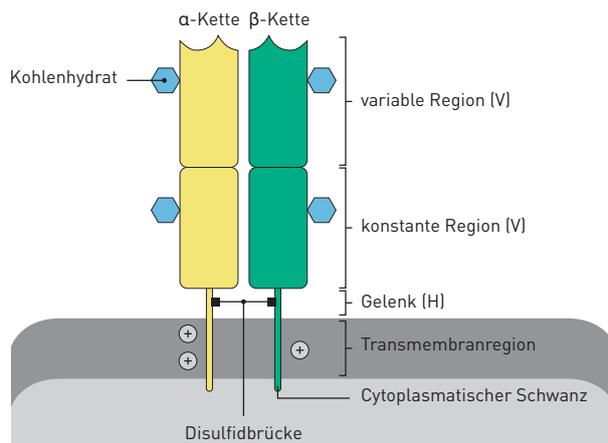


Abbildung 11a. T-Zell-Rezeptor (Schema).

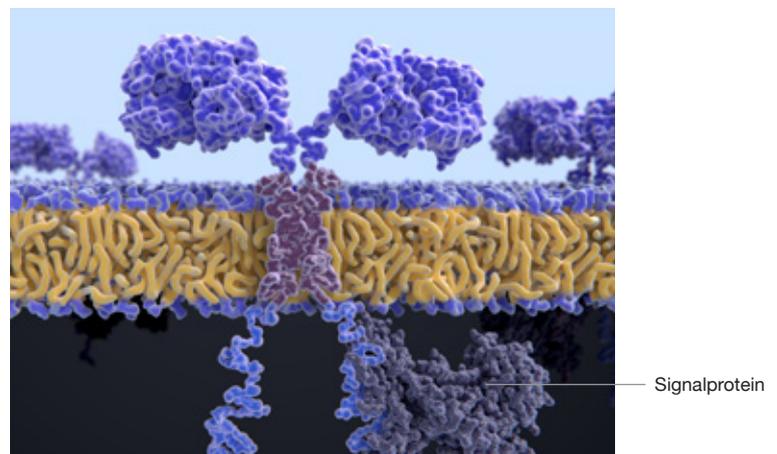


Abbildung 11b. T-Zell-Rezeptor (3D Rendering).

T_{REGS} entwickeln besondere, die allergische Reaktion hemmende Aktivitäten. Diese Zellen unterdrücken die allergiefördernden Reaktionsweisen von Th2 Zellen und schwächen die Aktivitäten von an der allergischen Reaktion beteiligten Zellen, vor allem von eosinophilen und basophilen Granulozyten und von Mastzellen.

Eine weitere wichtige antiallergische Funktion der T_{REGS} ist die Blockade der Produktion von IgE AK und die Förderung der Produktion von IgG 4 AK durch B-Lymphozyten. Die unter dem Einfluss der T_{REGS} vermehrt produziert IgG 4 AK binden statt der IgE AK an die Oberfläche von Mastzellen. Ihre Bindung führt im Gegensatz zur Bindung von IgE AK nicht zur Degranulation dieser Zellen und damit nicht zur Auslösung allergischer Symptome.

Ist die Anzahl der T_{REGS} zu gering, wie das z. B. in der Lunge von Kindern mit allergischem Asthma vorkommt, ist die Balance der Immunreaktion gestört und es kommt zum Überwiegen der Aktivitäten in Richtung einer allergischen Reaktion.

Weitere Aktivitäten von T_{REGS} sind die Unterdrückung von Tendenzen innerhalb des Abwehrsystems körpereigene Strukturen zu attackieren. Die Erkrankungen, bei denen das Immunsystem körpereigene Strukturen angreift und schädigt nennt man Autoimmunerkrankungen.

Zytotoxische T-Lymphozyten

Diese Zellen bewegen sich durch den ganzen Körper und überprüfen die Oberflächen jener Zellen auf die sie treffen auf Normalität. Virusinfizierte Zellen und auch Tumorzellen verändern die Strukturen an ihren Oberflächen und werden dadurch von zytotoxischen T-Lymphozyten erkannt und abgetötet.

T-Gedächtnis Zellen (T Memory Cells)

Diese Zellen reagieren beim Zweitkontakt mit einem Antigen schneller und stärker als beim Erstkontakt, wodurch es zu einer effektiveren Immunantwort kommt. T-Gedächtniszellen überleben langfristig und bilden die zahlenmäßig größte Gruppe von Lymphozyten beim Erwachsenen.

Mastzellen

Mastzellen entwickeln sich, wie die anderen weißen Blutzellen auch, im Knochenmark von wo aus sie sich im ganzen Körper verteilen. Sie haben eine Vielzahl von Granula (mit bestimmten Substanzen gefüllte granuläre Speicher) und finden sich in der Nachbarschaft von Gefäßen und Nerven, vor allem im interstitiellen Bindegewebe, in der Submucosa von Darm und Atemwegen und in der Haut, alles Lokalisationen, in denen sich bevorzugt allergische Reaktionen abspielen.

Neben ihren physiologischen Funktionen, die vor allem im Bereich der Immunabwehr und der Wundheilung liegen, spielen Mastzellen eine zentrale Rolle bei der allergischen Reaktion. Im Rahmen dieser Reaktion binden spezifische IgE AK, das sind AK, die gegen bestimmte körperfremde Substanzen (Allergene) gerichtet sind, an die Rezeptoren für IgE AK an der Oberfläche von Mastzellen. Kommen mit spezifischen IgE AK beladene Mastzellen mit den entsprechenden Allergenen in Kontakt, binden diese an die IgE AK

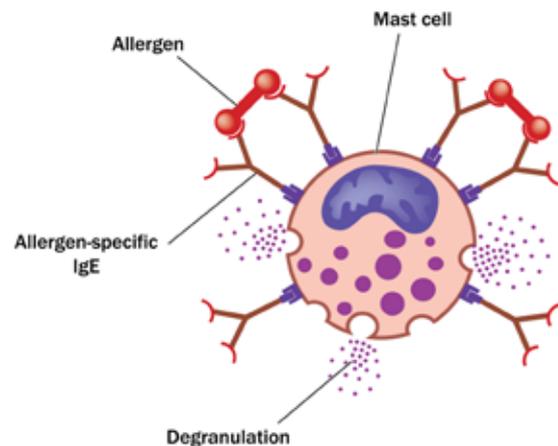


Abbildung 12a.

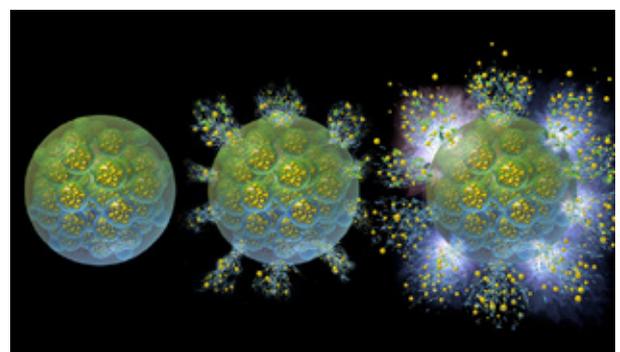


Abbildung 12b.

Degranulation von Mastzellen nach Kontakt der bei Allergikern an der Oberfläche dieser Zellen sitzenden IgE-AK mit Allergenen.

an der Oberfläche dieser Zellen, wodurch die Mastzellen aktiviert werden und die Inhaltsstoffe ihrer Granula freisetzen (Degranulation, Abb. 12a, b). Folgende dieser Inhaltsstoffe verursachen die allergischen Symptome:

- _ Histamin: Gefäßerweiterung und Anlockung weiterer Entzündungszellen
- _ Heparin: Hemmung von Blutgerinnungsvorgängen
- _ Tryptasen: Aktivierung des Komplementsystems
- _ Prostaglandine: Verengung der Luftwege und vermehrte Schleimproduktion
- _ Leukotriene: Gefäßerweiterung, erhöhte Gefäßdurchlässigkeit und Verengung der Atemwege
- _ Zytokine: Steuerung von Abwehrvorgängen

Eiweißstoffe der adaptiven Immunantwort

- _ MHC Moleküle
- _ Antikörper
- _ Zytokine
- _ Komplementsystem

Major Histocompatibility Complex (MHC) Moleküle

MHC-Moleküle sind Eiweißstoffe, deren Aufbau in einem großen Genkomplex, dem Major Histocompatibility Complex, festgelegt ist. Man unterscheidet 3 Klassen von MHC-Molekülen: MHC I, II und III.

MHC I Moleküle finden sich an der Oberfläche aller kernhaltigen Zellen des menschlichen Organismus, MHC II Moleküle an der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen (APC, antigen-presenting cells) und MHC III-Moleküle sind Teile des Komplementsystems.

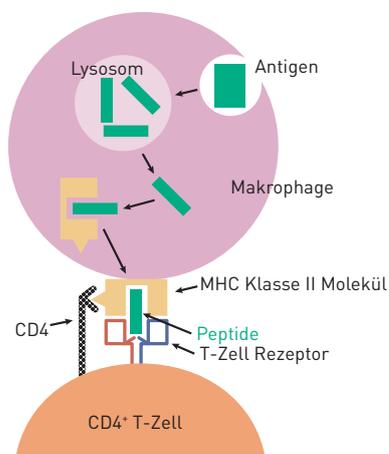


Abbildung 13a. Komplexbildung aus MHC Klasse II Molekül, Teil eines Bakteriums (grün) und einem T-Zell Rezeptor (Schema).

Dringen Fremdstoffen wie Bakterien, Pilze oder Viren in den Organismus ein, sind diese häufig zu groß um spezifische Abwehrreaktionen auslösen zu können. Die Eindringlinge werden deshalb von bestimmten Abwehrzellen aufgenommen (gefressen) und in Teile aufgespalten (verdaut).

Die MHC I und MHC II Moleküle dieser Fresszellen haben die Aufgabe aufgenommenes und zerlegtes fremdes Eiweißmaterial (Peptide) im Zellinneren zu binden, an die Zelloberfläche zu transportieren und dort zu präsentieren, weshalb diese Zellen antigenpräsentierende Zellen (APC) genannt werden. Bei den von den APC präsentierten Peptiden handelt es sich um Spaltprodukte von Eiweißkörpern, z.B. um Fragmente gefressener Bakterien oder um Bestandteile von Viren, die von einer infizierten Zelle gebildet werden.

Besonders ausgeprägt ist die Fähigkeit zur Antigen-Präsentation bei bestimmten Fress-Zellen, den dendritischen Zellen. In geringerem Umfang sind auch Makrophagen und B-Lymphozyten dazu in der Lage.

Der Komplex aus einem MHC-Molekül mit dem präsentierten Fremdmaterial stellt eine spezifische räumliche Struktur dar, die hochselektiv von T-Lymphozyten mit deren T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt werden kann (Abb. 13a, b).

Sowohl bei den MHC I- als auch bei den MHC II-Molekülen gibt es eine sehr große Zahl möglicher Varianten (Ausprägungen) in der Bevölkerung, sodass – abgesehen von eineiigen Zwillingen – jeder Mensch über sein eigenes MHC-Muster verfügt, das ihn von allen anderen

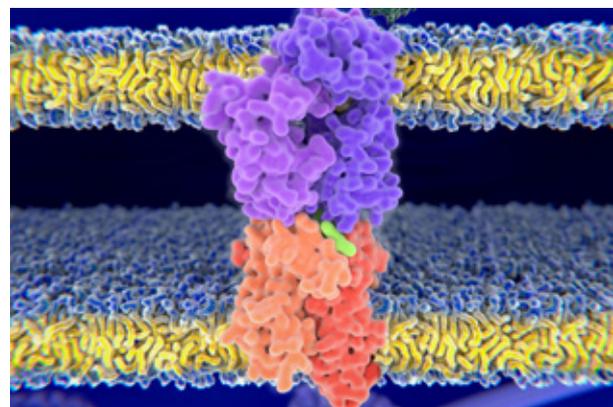


Abbildung 13b. Komplexbildung aus MHC Klasse II Molekül, Teil eines Bakteriums (grün) und einem T-Zell Rezeptor (3D-Rendering).

Menschen unterscheidet. Dies stellt ein Problem bei der Organtransplantation dar, da die unterschiedlichen MHC-Moleküle auf den Zellen transplantiert Organe als „fremd“ erkannt werden und eine Abstoßungsreaktion auslösen können.

Antikörper (AK)

Im Zuge der spezifischen Abwehrreaktion bilden bestimmte Abwehrzellen (Plasmazellen) Eiweißkörper, die sie an ihre Umgebung abgeben. Diese Eiweißkörper werden als Antikörper (AK) oder auch als Immunglobuline (Ig) bezeichnet. Sie sind in der Lage an Fremdstrukturen, die in den Körper eingedrungen sind, zu binden und diese zu schädigen.

Die Strukturen, gegen die AK gebildet werden, bezeichnet man als Antigene. Antigene sind in der Regel körperfremde Strukturen, z.B. Teile einer Bakterienmembran oder Bestandteile von Viren. AK finden sich im Blut und anderen Körperflüssigkeiten und kommen dadurch frühzeitig mit Eindringlingen in Kontakt.

Die Bindung eines AK an ein Antigen, das nur aus einem Einzelteil besteht, bewirkt im Regelfall dessen Entfernung aus dem Organismus. Bindet ein AK im Rahmen einer Abwehrreaktion an eine Zelle, wird diese üblicherweise geschädigt.

Im Normalfall werden AK weder gegen körpereigene Strukturen noch gegen Eindringlinge, die keine potentielle Gefahrenquelle für den Organismus darstellen, produziert. Bei Allergikern rufen die erwähnten nicht gefährlichen Substanzen allerdings einen bestimmten durch die Produktion von IgE AK charakterisierten Typ der Abwehrreaktion hervor.

Chemisch handelt es sich bei Antigenen fast immer um große Moleküle oder Molekülkomplexe. Die gegen sie gebildeten AK erkennen in der Regel Teilbereiche auf solchen Strukturen, sogenannte Epitope. Da ein Antigen oft mehrere Epitope trägt, werden gegen ein bestimmtes Antigen häufig eine Reihe unterschiedlicher AK gebildet.

Die Grundstruktur von Antikörpern

Der schematische Aufbau aller AK ist gleich: es sind das Y-förmige symmetrische Moleküle, die sich aus 2 Paaren, die jeweils aus einer schweren Kette (heavy chain) und einer leichten Ketten (light chain) aufgebaut sind,

zusammensetzen (Abb 14a, b).

Der nur aus schweren Ketten bestehende untere Teil eines AK-Moleküls (Fc Fragment) zeigt einen relativ uniformen Aufbau, der allerdings zwischen den einzelnen AK-Klassen variiert. AK können über ihr Fc-Fragment an Fc-Rezeptoren, die sich auf einer Vielzahl von weißen Blutzellen finden, binden.

Das obere Ende eines AK-Moleküls, an dessen Aufbau schwere und leichte Ketten beteiligt sind, ist hingegen äußerst variabel (Fab-Fragment). Die Aufgabe der Fab-Fragmente ist die Bindung von z. B. an der Oberfläche von Zellen gelegenen Antigenen.

Die auf einem AK liegenden identen Antigen-Bindungsstellen sind so aufgebaut, dass ein bestimmtes Epitop eines Antigens „passt“ („wie ein Schlüssel ins Schloss“).

Die Einteilung der AK richtet sich nach der Art der schweren Kette: man unterscheidet μ -, γ -, α -, δ -, und ϵ -Ketten; diesen entsprechen die Immunglobulin-Klassen IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Bei den leichten Ketten kennt man 2 Arten, die κ - (kappa) und λ - (lambda)-Ketten. Die Ig-Klassen unterscheiden sich in ihrer Funktionalität und Größe.

IgG, IgE und IgD kommen normalerweise in monomerer Form (also als einzelne Moleküle) vor, IgA als Mono- und Dimer (Komplex aus 2 Molekülen) und IgM als Pentamer (Komplex aus 5 Ig M-Molekülen)

Im Rahmen einer Immunantwort können alle Typen von Antikörpern gebildet werden. Welcher Typ von Antikörpern bevorzugt gebildet wird, hängt von verschiedenen Umständen ab.

- _ Zeitpunkt im Verlauf einer Abwehrreaktion
- _ Krankheitserreger
- _ Körperregion, in der die Abwehrreaktion stattfindet

Die Vielfalt von Antigenbindungsstellen der Antikörper

In der Natur findet sich eine sehr große Anzahl verschiedener Antigene gegen die das menschliche Immunsystem AK bilden kann. Der Bauplan dieser AK ist in den Genen des Menschen festgelegt, sodass der Immunabwehr des Menschen von Geburt an ein breites Arsenal an AK, die über eine gute Bindungsmöglichkeiten an fremde Antigene verfügen, zur Verfügung

steht. Im Laufe der Auseinandersetzung des Immunsystems mit fremden Antigenen werden diese Bindungsmöglichkeit verbessert und die Abwehr effizienter gemacht.

Wie für jeden anderen Eiweißkörper existiert auch für Antikörper ein fester genetischer Bauplan im Erbgut (Gene, DNA). Nach diesem Bauplan werden die AK-Moleküle hergestellt, so auch deren leichte und schwere Ketten, die die Bindungsstellen für Antigene bilden.

Um gegen alle möglichen Antigene AK bilden zu können, müsste in den Genen (Bauplan, DNA) die Anleitung zur Bildung einer praktisch unbegrenzten Anzahl von AK angelegt sein. Die Gesamtzahl aller existierenden Gene beim Menschen ist mit etwa 25.000 allerdings relativ klein. Es müssen daher andere Mechanismen existieren, um eine große Variabilität in der Bildung von AK sicherzustellen.

Der Vorgang, der zur Erhöhung der Variabilität in der AK Produktion führt, wird Rearrangement genannt. Darunter wird die Tatsache verstanden, dass die variablen Anteile der schweren und leichten Ketten, die die Antigenbindungsstellen ausbilden, nicht als geschlossene „Bauteile“ vererbt werden, sondern dass auf dem Erbgut eine ganze Reihe von Bausteinen für die variablen Teilstücke der leichten und schweren Ketten vorhanden sind. Diese Bausteine werden nach ihrer Produktion, die nach dem in der DNA festgelegten Bauplan erfolgt, nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und zu einer einen AK aufbauenden Kette zusammengesetzt. Ermittelt man die Zahl der möglichen Kombinationen aus schweren

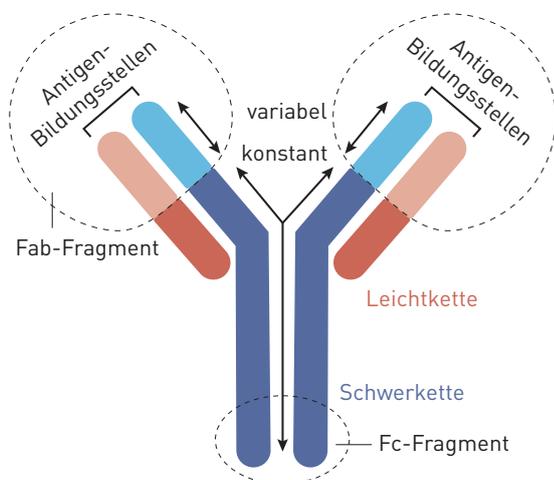


Abbildung 14a.
Schematische Darstellung eines IgG Antikörpers.

und leichten Ketten, also die Zahl der möglichen gebildeten Antigenbindungsstellen, so ergeben sich mehrere Millionen.

Die Möglichkeit zum Rearrangement ermöglicht es dem Immunsystem entsprechend zu reagieren, wenn es mit bisher unbekanntem Antigenen konfrontiert wird. Nach „Registrierung“ eines Antigens werden die AK so zusammengebaut, dass sie das Antigen binden und entfernen können.

Funktionen der Antikörper

Die Komplexbildung zwischen AK und Antigenen spielen bei den im Folgenden angeführten wesentlichen Funktionen im Rahmen der Abwehrfunktion eine wichtige Rolle:

Neutralisierung

Durch die Bindung von AK an bestimmte für die Funktion der Antigene wichtige Epitope werden diese Stellen blockiert und die Funktionalität der Antigene gehemmt.

Agglutination

AK haben mindestens 2 Antigenbindungsstellen. Sie können daher mehrere Antigene binden und diese verklumpen (Agglutination). Diese Komplexe können dann durch Fresszellen aufgenommen werden; so werden mehrere Antigene gleichzeitig beseitigt.

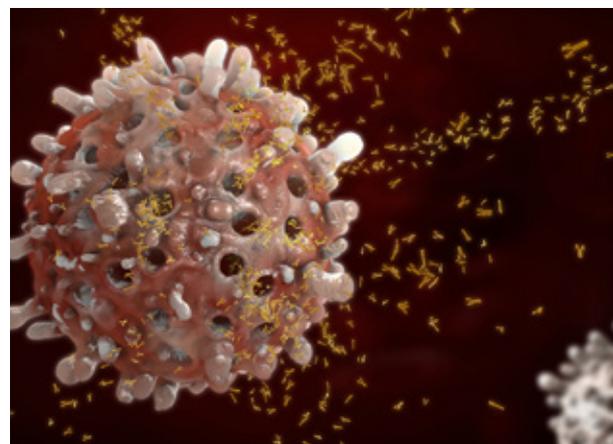


Abbildung 14b.
Antikörper binden an Antigene an der Oberfläche einer Zelle.

Phagozytose

Bei der Bindung an ein Antigen kommt es zu einer Konformationsänderung am Fc-Fragment der AK. Diese veränderten Fc-Fragmente können an Fc-Rezeptoren auf unterschiedlichen Zellen binden und dadurch, abhängig vom AK-Typ und von der beteiligten Zelle, verschiedenste Reaktionen auslösen. Ein typisches Beispiel ist die Bindung von IgG AK an Bakterienwände. Die AK binden dabei mit ihrem F(ab)-Fragment an die Bakterienwand, das Fc-Fragment ragt nach außen und kann an den Fc-Rezeptor einer Fresszelle andocken; dadurch wird die Aufnahme des Bakteriums in die Fresszelle unterstützt. Der Vorgang wird als Opsonierung („Schmackhaftmachung“) bezeichnet.

Zytotoxizität

Körperfremde Zellen oder Tumorzellen rufen üblicherweise eine Immunreaktion hervor, in deren Verlauf IgG AK gebildet werden. Diese AK setzen sich auf die Oberfläche der genannten Zellen. Die Fc-Fragmente dieser AK können an entsprechende Rezeptoren an der Oberfläche von „natural killer cells“ (NK-Zellen), einer Gruppe weißer Blutzellen, binden. Dadurch werden die NK-Zellen dazu veranlasst Inhaltsstoffe freizusetzen, die die AK beladene Zielzelle direkt abtöten.

Zytokine

Die an Immunreaktionen beteiligten Zellen produzieren Botenstoffe (Zytokine), die vielfältige Aufgaben im Rahmen der Entwicklung der Zellen des Abwehrsystems und auch in Bezug auf deren Funktionen haben. Sie stimulieren, steuern und beenden Abwehrreaktionen. Im Rahmen der vorliegenden Zusammenfassung über das Immunsystem wird aufgrund der Vielzahl an Botenstoffen und der Komplexität der Interaktionen dieser Substanzen nicht im Detail auf diese eingegangen.

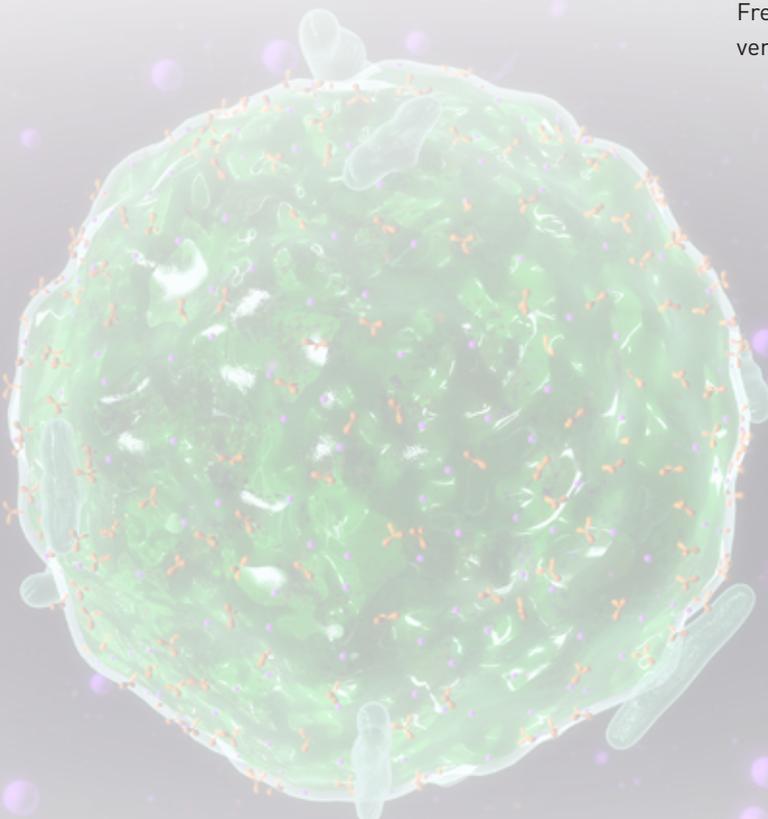
Komplementsystem

Im Blut zirkuliert eine Gruppe von inaktiven Eiweißstoffen, die als Komplementfaktoren bezeichnet werden.

Im Rahmen der Bindung von AK an Antigene kommt es zu Veränderungen an den Fc Fragmenten der AK, und diese können nun Komplementfaktoren aktivieren. Aktivierte Komplementfaktoren können in unterschiedlicher Weise an der Abwehrreaktion teilnehmen.

Sie können sogenannte „lytische Komplexe“ bilden, die sich in die äußere Hülle von abzuwehrenden Zellen einlagern und dort Löcher bilden. Durch diese Löcher in ihrer Wand verliert die Zelle wichtige Zellbestandteile nach außen und geht zugrunde.

Die Bindung aktivierter Komplement-Komponenten an Zielzellen (z.B. Bakterien) kann auch bewirken, dass Fresszellen, die über geeignete Komplementrezeptoren verfügen, an die Zielzellen binden und diese auffressen.



ALLERGIE ALS FEHLFUNKTIONEN DES ABWEHRSYSTEMS

Es gibt drei wesentliche Fehlfunktionen des Abwehrsystems:

- _ IgE-Antikörperbildung gegen harmlose körperfremde Strukturen (Allergie)
- _ Antikörperbildung gegen körpereigene Strukturen (Autoimmunerkrankung)
- _ Defekte von Komponenten des Immunsystems (z.B. mangelnde Bildung von Antikörpern).

Üblicherweise wird eine reguläre Abwehrreaktion durch potentiell krankmachende „Eindringlinge“ wie Bakterien, Viren oder Pilze ausgelöst. Im Fall der Allergie lösen allerdings harmlose und nicht krankmachende Substanzen eine spezifische Abwehrreaktion, die als allergische Reaktion bezeichnet wird, aus. Harmlose „Eindringlinge“ werden, wenn sie eine allergische Reaktion auslösen, Allergene genannt.

Im Rahmen von allergischen Reaktionen können vier Arten von Reaktionen des Abwehrsystems (Typ I-IV) zu Krankheitssymptomen führen. Während bei den Typen I, II und III Antikörper die wesentliche Rolle spielen, sind bei Typ IV die T-Lymphozyten von entscheidender Bedeutung.

TYPEN VON ALLERGIEN

Typ I (Sofortreaktion)

Die weitaus häufigste immunologische Reaktion im Rahmen von Allergien sind Typ I-Reaktionen, sodass man - wenn man allgemein von Allergien spricht - Typ I-Reaktionen meint. An die 90 % aller allergischen Reaktionen gehen auf diesen Typ zurück.

Bei Personen mit einer Typ I Allergie (Typ I Allergiker) bildet das Immunsystem bei Kontakt mit körperfremden Strukturen, die bei normal reagierenden Personen keine wesentlichen immunologischen Reaktionen auslösen, Antikörper (AK) des Typs E (IgE AK), die in den Blutstrom freigesetzt und dort nachgewiesen werden können.

Die Bereitschaft des Immunsystems im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion bei Kontakt mit meist harmlosen Substanzen, das sind in der Natur weit verbreitete Substanzen wie Pollen oder Tierhaare, mit einer krankhaft erhöhten Bildung von IgE AK zu reagieren, wird als Atopie bezeichnet. Eine Atopie entsteht schon sehr früh im Leben (Schwangerschaft, Geburt, erste Lebensjahre) und wird nach heutigem Kenntnisstand durch die Einflüsse einer im Detail noch nicht verstandenen Kombination aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren hervorgerufen.

In den westlichen Industrieländern sind bis zu 50 % der Menschen Atopiker. Die im Rahmen des Erstkontaktes einer atopischen Personen mit einem Allergen gebildeten IgE AK binden an Mastzellen, die sich weitverbreitet im Gewebe (Haut, Schleimhäute, Lunge, Darm u.s.w.) befinden. Dieser Vorgang wird als Sensibilisierung bezeichnet und verläuft ohne Krankheitserscheinungen.

Etwa die Hälfte aller Atopiker reagiert bei weiteren Kontakten mit den Allergenen, gegen die sie sensibilisiert sind, mit den körperlichen Symptomen einer Allergie. Warum manche Atopiker massive allergische Symptome entwickeln und andere nicht, ist Gegenstand intensiver Forschungen.

Allergische Symptome werden hervorgerufen, wenn das Allergen in den Organismus eindringt und an die auf den Mastzellen sitzenden für das betreffende Allergen spezifischen IgE AK bindet. Durch diese Bindung werden Mastzellen aktiviert und setzen die Inhaltsstoffe (Mediatoren) ihrer Granula frei. Die freigesetzten Mediatoren, der wichtigste ist Histamin, können innerhalb von Minuten oder sogar von Sekunden die typischen Typ I Allergie-Symptome auslösen.

- _ Gefäßerweiterung > Rötung von Haut und Bindehaut (Abb. 15)
- _ Erhöhte Gefäßdurchlässigkeit > Schwellungen (Abb. 16, 17), Quaddeln, Quincke-Ödem, Tränenbildung
- _ Reizung sensorischer Nerven von Nase, Haut und Bronchien > Niesen, Juckreiz, Husten



Abbildung 15. Allergische Konjunktivitis (Bindehautentzündung).
Rötung durch Erweiterungen der Blutgefäße auf Grund der Einwirkung von Entzündungsmediatoren.



Abbildung 16. Allergische Rhinitis.
Linke Hälfte: normale Nasen- und Nasennebenhöhenschleimhaut.
Rechte Hälfte: allergisch-entzündliche Schwellung der Nasenschleimhaut.

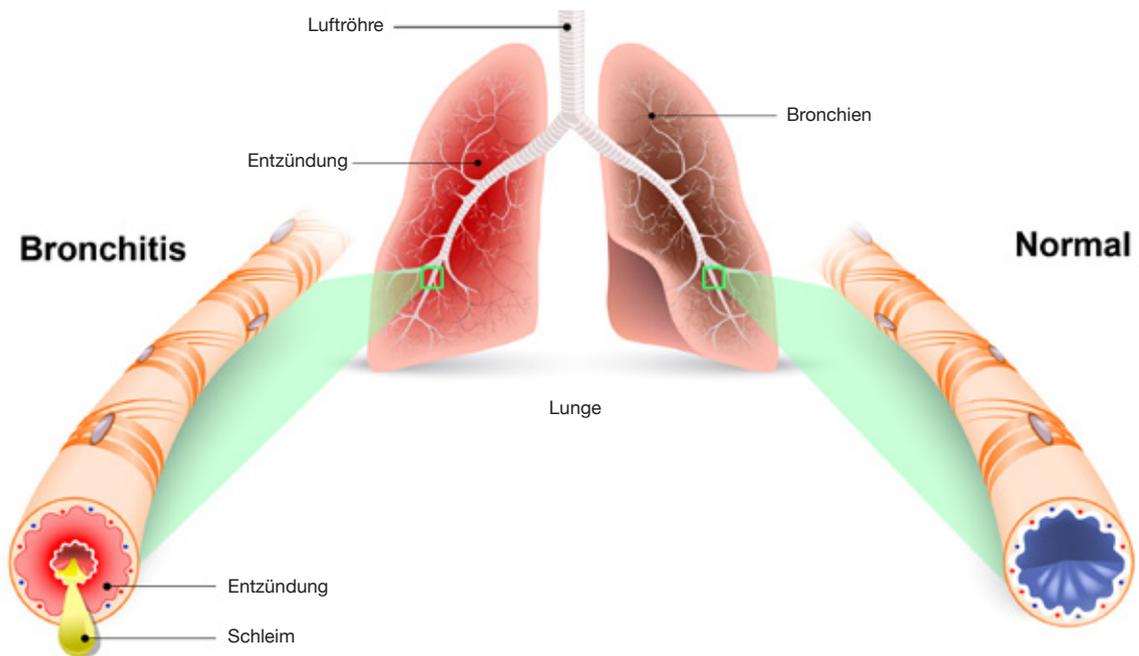


Abbildung 17. Allergische Bronchitis.
Links: durch eine allergisch-entzündliche Schleimhautschwellung und vermehrte Schleimproduktion eingenger Innenraum der Bronchien (Atemwege).
Rechts: normal weiter Innenraum der Bronchien.

_ Kontraktion der Bronchialmuskulatur und erhöhte bronchiale Schleimproduktion > pfeifende Atmung, akuter Asthmaanfall (Abb. 17).

Nach der Degranulation (s. S. 18) kommt es zu einer Granulaneubildung (Regranulation), so dass nach einigen Tagen bis Wochen dieselbe Mastzelle erneut voll reagieren kann.

Eine seltene, aber gefährliche Situation, die im Rahmen einer Typ I Reaktion auftreten kann, ist die Entwicklung eines lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schocks. Dieser kann sich innerhalb von Sekunden bis etwa 20 Minuten nach Kontakt mit einem Allergen entwickeln; selten dauert es länger. Im Rahmen des anaphylaktischen Schocks bleibt die allergische Reaktion nicht auf eine bestimmte Körperregion beschränkt, sondern breitet sich auf den ganzen Organismus aus. Bei Erwachsenen werden anaphylaktische Schockzustände in 55 % der Fälle durch Insektengifte (z. B. Bienenstich), in 21 % durch Medikamente und in 16 % durch Nahrungsmittel ausgelöst.

Am Anfang treten unspezifische Symptome auf, wie Jucken, Schluckbeschwerden, vermehrte Schleimbildung, Anschwellen des Rachens und Verengung der Atemwege (Bronchospasmen), so dass es zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung kommt.

In der Folge kann es zur Erweiterung großer Blutgefäße bei gleichzeitiger Erhöhung der Durchlässigkeit der Kapillaren und Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe kommen. Folge ist eine Unterversorgung des Kreislaufs mit Blut, die zum Kreislaufchock führen und tödlich enden kann.

Im Anschluss an die Akutphase einer Typ I-Reaktion kann eine in ihrer Genese nicht restlos geklärte verzögerte Reaktion (late-phase reaction) auftreten, in deren Verlauf es zu Rötungen und Schwellungen unterschiedlicher Körperregionen kommt. Diese entwickeln sich meist innerhalb von 2–6 Stunden nach Allergenkontakt und erreichen ihren Höhepunkt nach 6–9 Stunden. Meist kommt es auch unbehandelt zu einem Ende der Symptomatik. Warum es bei einem Teil der Allergiker, aber nicht bei allen, zu einer verzögerten Reaktion kommt, ist ungeklärt.

Typ II (Zytotoxische Reaktion)

Die Typ II Reaktion unterscheidet sich von der Typ I Reaktion in wesentlichen Punkten:

- _ Im Gegensatz zur Typ I Reaktion, bei der beispielsweise Pollen und Tierhaare als Allergenquellen fungieren, wirken bei der Typ II Reaktion Strukturen, die auf der Oberfläche von körpereigenen Zellen gelegen sind, als Allergene und lösen eine Abwehrreaktion aus.
- _ Beteiligt sind IgG und IgM AK und nicht wie bei der Typ I Reaktion IgE AK
- _ Die Abwehrreaktion ist durch die Bindung von AK an körpereigene Zellen charakterisiert. Diese Bindung kann eine Abwehrreaktion in Gang setzen, bei der körpereigene Zellen durch den Angriff zytotoxischer T-Lymphozyten und durch die Aktivierung des Komplementsystems getötet werden.

Eine typische, glücklicherweise sehr selten auftretende, Typ II Reaktion ist die durch die Einnahme von Medikamenten ausgelöste Schädigung von Zellen im Blut. Bei manchen Personen binden Medikamente nach ihrer Aufnahme in die Blutbahn an dort befindliche Zellen, wie Granulozyten, Thrombozyten oder Erythrozyten. Durch diese Bindung entsteht an der Oberfläche dieser Zellen eine neuartige Formation, ein neues Antigen, an das AK binden. Die AK können im Blut schon vorhanden sein, oder sie werden im Zuge einer Abwehrreaktion gegen das neue Antigen gebildet. Durch die Bindung der AK an die erwähnten neuen Antigene werden Reaktionen ausgelöst, die zur Zerstörung der Zellen führen.

Beispiele für durch Medikamente hervorgerufene Typ II Allergie Reaktionen:

- _ Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen), hervorgerufen durch z.B. Azetylsalicylsäure, Thiazide, u.s.w.
- _ Anämie (Mangel an roten Blutzellen), hervorgerufen durch Isoniazid, Chinidin, Penizilline,
- _ Agranulozytose (Mangel an Granulozyten), hervorgerufen durch Penizilline, Cephalosporine, Chinidin, Thyreostatika, Sulfonamide u.s.w.)

Die wichtigste Therapiemaßnahme ist in diesen Fällen das sofortige Absetzen des auslösenden Medikaments.

Zu den Allergie Typ II Reaktionen gehören auch andere gegen körpereigene Zellen, wie z.B. Schilddrüsenzellen, gerichtete Abwehrreaktionen.

Bei der Hashimoto-Thyreoiditis binden AK an Schilddrüsenzellen und setzen damit einen Abwehrvorgang in Gang, der zur Entzündung und zum Untergang von Schilddrüsenzellen führt.

Beim Morbus Basedow binden die AK an Rezeptoren an der Oberfläche von Schilddrüsenzellen. An diese Rezeptoren bindet normalerweise ein Hormon, das die Schilddrüse zur Produktion von Schilddrüsenhormonen anregt. Durch die Bindung der AK an die Rezeptoren kommt es nicht zur Zellschädigung, sondern zu einer Stimulation der Schilddrüsenzellen Schilddrüsenhormone im Übermaß zu bilden.

Typ III (Reaktionen durch Immunkomplexe)

Zu diesem Reaktionstyp kann es kommen, wenn Antikörper gegen gelöste (also nicht zellgebundene) Antigene gerichtet sind. Unter der Voraussetzung, dass die Antigene mehrere Bindungsstellen aufweisen, können durch die Antikörperbindung Immunkomplexe unterschiedlicher Größe gebildet werden.

Besonders kleinere Immunkomplexe können durch Fresszellen (Makrophagen) oft nicht effektiv beseitigt werden. Die Komplexe können dann Komplementfaktoren binden und sich an verschiedenen Stellen des Körpers (z. B. Gelenke, kleine Blutgefäße, Nierenglomerula) ablagern, diese Gewebe schädigen und durch Komplementaktivierung Entzündungen auslösen.

Die Erkrankung kann durch Komponenten eines Krankheitserregers ausgelöst werden, die durch die Abwehrreaktion nicht effektiv eliminiert werden; dies kann bei bakterieller Endokarditis oder bei einer Virushepatitis der Fall sein kann.

Typ IV (Reaktionen vom Spättyp)

Ca. 15% der Bevölkerung in den westlichen Industriestaaten erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Typ IV Allergie. Diese Reaktion wird nicht durch Antikörper, sondern durch T-Lymphozyten ausgelöst, die gegen ein bestimmtes Antigen gerichtet sind. Dabei kann es sich auch um unvollständige Antigene, sog. Haptene wie z. B. Nickel-Ionen, oder Medikamente handeln. Solche Substanzen wirken isoliert nicht als Antigene, sie erlangen aber durch Komplexbildung mit einem Protein ihre antigene Wirksamkeit.

Allergische Reaktionen vom Spättyp richten sich immer gegen Antigenfragmente, die auf Zelloberflächen präsentiert werden und nicht gegen Antigene, die im Gewebe oder den Körperflüssigkeiten in freier Form vorliegen.

Eine typische Typ IV Reaktion ist die Nickelallergie, die bei einer Sensibilisierung gegen dieses Metall auftritt. Bei weiteren Kontakten mit Nickel, wie z. B. beim Tragen von nickelhaltigen Ohringen oder bei Kontakt nickelhaltiger Gürtelschließen mit der Haut, treten an den Kontaktstellen Ekzeme (entzündliche Hautveränderungen) auf (Abb. 18).



Abbildung 18.
Allergische Entzündung bei Kontakt nickelhaltiger Ohringe mit dem Ohrläppchen bei Typ IV Nickelallergie.

Eine typische Typ IV Reaktion ist der Lichen ruber planus, der neben anderen auslösenden Ursachen auch durch Medikamente verursacht werden kann. In diesem Fall bindet das Medikament an bestimmte Teile von Hautzellen, wirkt offenbar als Hapten und löst eine Entzündungsreaktion aus (Abb. 19). Im Rahmen dieser Reaktion binden T-Lymphozyten an dieses Antigen/Allergen und geben Botenstoffe ab, die Makrophagen und Granulozyten anlocken und eine Entzündungsreaktion auslösen.



Abbildung 19. Allergische Hautveränderungen bei medikamentenausgelöstem Lichen ruber planus im Rahmen einer Typ IV allergischen Reaktion.

HÄUFIGKEIT VON ALLERGIEN

Allergien sind sehr verbreitet, und die Häufigkeit dieser Erkrankungen hat in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen (Abb. 20). Zurzeit leiden in den Industriestaaten etwa 25% der Bevölkerung an allergischen Beschwerden. Davon entfallen ca. 15% auf allergische Rhinitis (Heuschnupfen) und ca. 9% auf Asthma bronchiale.

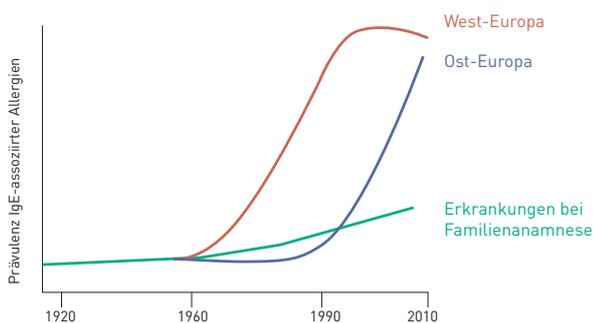


Abbildung 20. Epidemiologie von IgE-assoziierten allergischen Erkrankungen.

Die Beschwerden zeigen eine Altersabhängigkeit. Bei den Kindern sind mehr Knaben, bei den Erwachsenen sind mehr Frauen betroffen. Im höheren Lebensalter nimmt die Frequenz allgemein ab.

Von allen Allergieformen kommen IgE-vermittelte Typ I Allergien (atopische Erkrankungen) mit einem Anteil von etwa 90% am häufigsten vor.

Während bei Kindern Nahrungsmittelallergien und das atopische Ekzem die am häufigsten auftretenden allergiebedingten Krankheiten darstellen, stehen bei Erwachsenen der Heuschnupfen und das allergische Asthma und im Vordergrund (Abb. 21). Allergiker können in unterschiedlichen Lebensphasen an unterschiedlichen Krankheitssymptomen leiden. So kann sich aus einem eher harmlosen Heuschnupfen ein allergisches Asthma entwickeln. Man nennt dies einen Etagenwechsel. Im Alter nimmt die Intensität der Erkrankung im Allgemeinen ab.

Insgesamt relativ häufig ist auch das allergische Asthma bronchiale (etwa 5–10% der Gesamtbevölkerung), während Nahrungsmittelallergien vergleichsweise selten auftreten (etwa 2% der Fälle).

Wie erwähnt werden Typ I-Allergien durch Sensibilisierung gegen ein Allergen und die folgende Bildung von

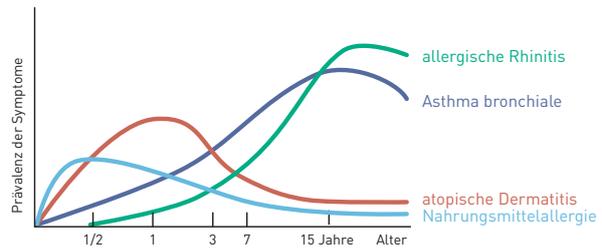


Abbildung 21. Häufigkeit von Allergien in Abhängigkeit vom Lebensalter

spezifischen IgE AK gegen dieses Allergen ausgelöst. In diesem Zusammenhang stellen sich zwei wesentliche Fragen:

- _ Warum laufen bei Allergikern die immunologischen Reaktionen in Richtung der Produktion von IgE AK?
- _ Gelangen Allergene leichter in den Körper von Allergikern als von Nicht-Allergikern?

WARUM LEIDEN EINIGE MENSCHEN AN ALLERGIEN UND ANDERE NICHT?

Man geht davon aus, dass

- _ Genetische Veranlagungen und
 - _ Beeinflussungen des Immunsystems
- zwei wesentliche Gründe für das Auftreten von Allergien sind.

Ist ein Elternteil Allergiker, haben die Kinder ein 50%-iges Risiko ebenfalls an einer Allergie zu erkranken. Sind beide Elternteile Allergiker, beträgt dieses Risiko bis zu 80%. Es konnten SNPs (single nucleotide polymorphisms; SNPs), das sind Varianten in der DNA, identifiziert werden, die mit einer erhöhten Sensibilisierungsneigung gegen Allergene verbunden sind. Neben der familiären Häufung von Allergieerkrankungen sprechen diese Befunde ebenfalls dafür, dass genetische Faktoren für die Ausbildung einer Neigung zu allergischen Reaktionen von Bedeutung sind. Während eine Vielzahl genetischer Veränderungen die grundsätzliche Bereitschaft des Immunsystems für eine Sensibilisierung festlegen, bedarf es der Einwirkung bestimmter Umweltfaktoren, dass eine Allergie tatsächlich auftritt. Es konnte gezeigt werden, dass eineiige Zwillinge, die beide Allergiker sind, nur in 5% der Fälle an einer Allergie gegen dasselbe Allergen leiden. Man geht heute davon aus, dass die Tendenz zum Allergiker zu werden, nicht aber eine spezielle Allergie vererbt wird.

Im Bereich der MHC Moleküle, deren Aufbau genetisch festgelegt ist, finden sich ebenfalls Hinweise auf eine erblich bedingte Ursache von Allergien. Die MHC Moleküle von Patienten mit Erdnuss-Allergie unterscheiden sich von MHC Molekülen von Menschen ohne diese Allergie. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass bestimmte MHC II Moleküle Antigene so präsentieren, dass eine Stärkung, der – die allergische Reaktion fördernden – Th2 Immunantwort bewirkt wird.

Man geht davon aus, dass bestimmte Einflussfaktoren in der Umwelt eine Verschiebung der Immunantwort vom Th1-Typ hin zum allergischen Th2-Typ verursachen (Abb. 22). Zu diesen Faktoren gehört das mikrobielle Umfeld in dem sich insbesondere Neugeborene befinden. Die sog. Hygienehypothese ist weitgehend anerkannt. Nach dieser Theorie ist der „westliche Lebensstil“ daran schuld, dass die Häufigkeit von Heuschnupfen und Asthma in den westlichen Industrieländern in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen hat.

Erste Hinweise auf Allergien liegen aus dem Mittelalter vor, es dürfte sich aber um Einzelfälle gehandelt haben. Erst in der Neuzeit und da insbesondere seit sich die hygienischen Bedingung unter denen Kinder aufwachsen massiv verändert haben, treten Allergien immer häufiger auf. Es konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Osteuropa gleichzeitig mit der Verbesserung der Lebensbedingungen deutlich zugenommen hat.

Nach der Geburt werden die primär sterilen äußeren (Haut) und inneren (Darm) Oberflächen des Menschen von Bakterien und anderen Mikroorganismen aus seiner Umgebung besiedelt. Welche Mikroorganismen ein Neugeborenes besiedeln, hängt in erster Linie vom Umfeld ab in das der Säugling geboren wird. Dieses Umfeld hat sich in den letzten Jahrzehnten massiv verändert, vor allem für jene Kinder, die in unter immer strenger werdenden hygienischen Richtlinien zur Welt kommen und aufwachsen.

Die Gesamtheit der einen Menschen besiedelnden Mikroorganismen wird „Mikrobiom“ genannt. Es konnte gezeigt werden, dass das Mikrobiom Einfluss auf verschiedene Körperfunktionen, so auch auf das Immunsystem, hat. Man geht heute davon aus, dass es Mikrobiome gibt, die durch eine Beeinflussung immunologischer Vorgänge die Entstehung von Allergien fördern bzw. hemmen können.

Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen und deren Mütter während der Schwangerschaft in der Tierhaltung tätig sind, leiden wesentlich seltener an Allergien als Stadtkinder, die unter strengeren hygienischen Bedingungen aufwachsen. Man führt das darauf zurück, dass diese Kinder bedingt durch die Nähe zu Nutztieren frühzeitig mit einer Vielzahl von Mikroorganismen in Kontakt kommen und dass sich deshalb bei ihnen ein „ursprünglicheres“ Mikrobiom entwickelt als bei Stadtkindern.

Im Rahmen einer natürlichen Geburt kommt der Säugling mit der Vaginalflora der Mutter in Kontakt und wird von den Keimen dieser Flora auch besiedelt. Die Keimbeseidlung eines Neugeborenen, das mittels Kaiserschnitts entbunden wird, ist naheliegender Weise eine andere. Kinder die auf natürlichem Weg geboren werden und somit ein „natürliches“ Mikrobiom aufweisen, haben ein deutlich geringeres Risiko an einer Allergie zu erkranken als Kinder, die mittels Kaiserschnitts das Licht der Welt erblicken.

Neugeborene, die gestillt werden und dadurch einen intensiveren Kontakt mit der Keimbeseidlung ihrer Mutter haben, weisen ein andere Keimbeseidlung und eine geringere Neigung zu Allergien auf, als Kinder die nicht gestillt werden. Es wird vermutet, dass auch in diesem Fall das „natürlichere“ Mikrobiom der gestillten Kinder einen Schutz gegen das Auftreten einer Allergie bewirkt.

In den oben beschriebenen „natürlichen“ Situationen (Bauernhof, vaginale Geburt, Stillen) entwickelt sich wie erwähnt ein ursprünglicheres, ländliches Mikrobiom, das vor der Entstehung von Allergien schützt. Dieses Mikrobiom enthält ein buntes Spektrum an Keimen, wobei typischerweise Bifidobakterien und Enterokokken vorhanden sind.

Im Gegensatz dazu entwickelt sich bei Neugeborenen, deren erste Lebensphase weniger „natürlich“ (städtisches Umfeld, Kaiserschnitt) abläuft, ein anderes Mikrobiom, das durch eine geringere Keimvielfalt und durch das Auftreten des Keimes *Clostridium difficile* gekennzeichnet ist. Bei dieser Art des Mikrobioms kommt es häufiger zur Entstehung von Allergien.

Die Wissenschaft geht heute davon aus, dass die unterschiedliche Zusammensetzung des Mikrobioms direkt und indirekt immunologische Vorgänge im Körper, wie

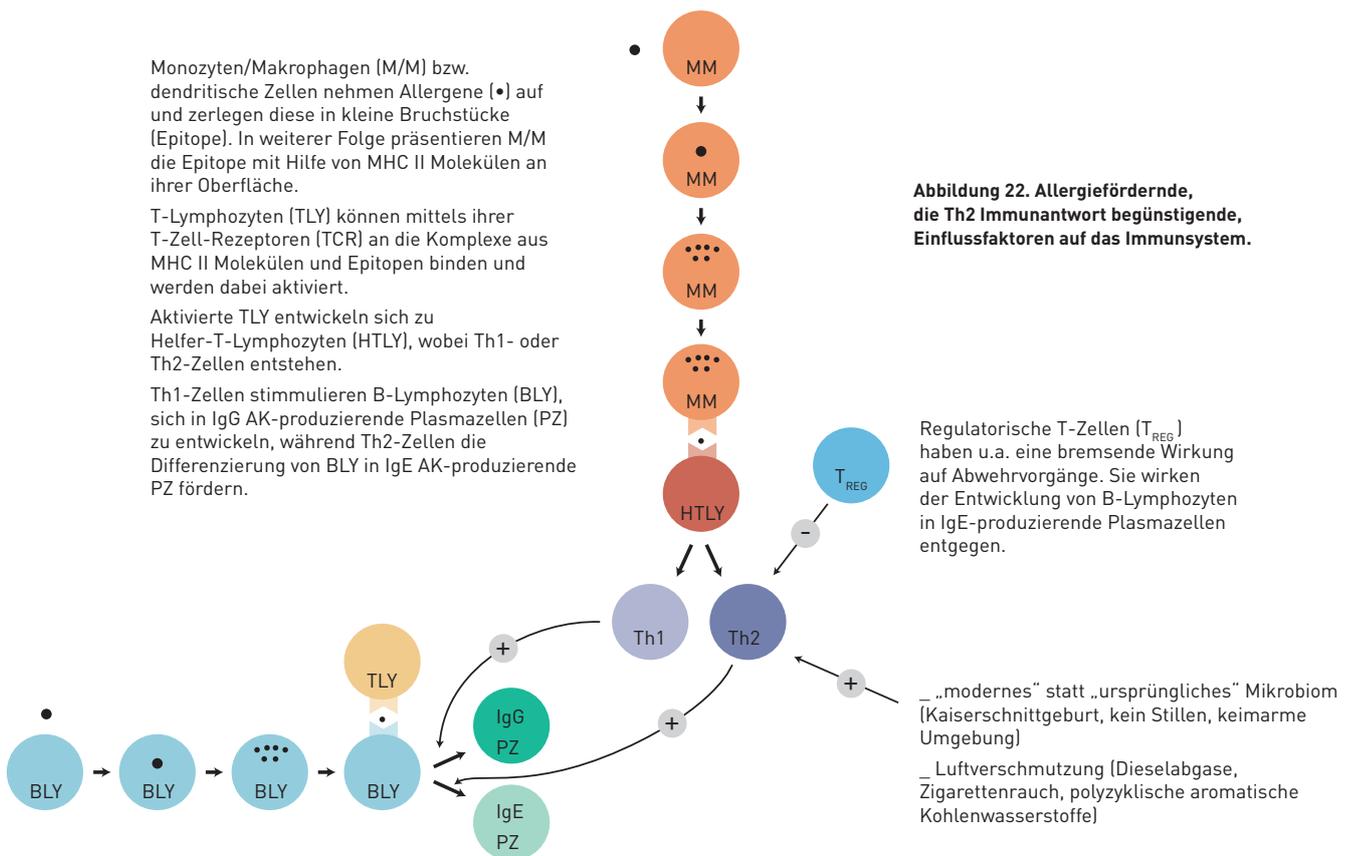


Abbildung 22. Allergiefördernde, die Th2 Immunantwort begünstigende, Einflussfaktoren auf das Immunsystem.

B-Lymphozyten (BLY) nehmen Allergene (•) auf, zerlegen sie in kleine Bruchstücke (Epitope) und präsentieren diese dann auf ihrer Oberfläche mit Hilfe des B-Zell-Rezeptors (BCR). An den Komplex aus BCR und Epitop binden dann T-Lymphozyten (TLY) über ihren T-Zell-Rezeptor (TCR). Durch diese Bindung werden die TLY aktiviert und stimulieren die BLY, sich in Antikörper produzierende Plasmazellen (PZ) zu entwickeln.

z.B. die Entstehung allergischer Reaktionsweisen des Immunsystems, beeinflusst.

Menschen in Entwicklungsländern leiden sehr häufig an Infektionen mit Parasiten, aber sehr selten an Allergien. Eine hohe Aktivität der Th2-Typ Immunantwort, zu der eine vermehrte Produktion von IgE AK und eine erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten gehören, ist in „ursprünglicheren“ Situationen sozusagen der Normalfall. Manche Wissenschaftler meinen, dass das für westliche Industrienationen typische Ausbleiben parasitärer Infektionen Fehlfunktionen der Th2-Typ Immunantwort, darunter allergische Reaktionen, begünstigt.

Experimentelle Daten legen nahe, dass auch andere Umweltfaktoren, wie z.B. die Luftverschmutzung durch Zigarettenrauch, Dieselabgase oder PAK (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) eine Verschiebung der Immunantwort vom Th1-Typ hin zum allergischen Th2-Typ verursachen und dadurch allergiefördernd wirken.

Statistische Vergleiche zwischen Allergikern und Nicht-Allergikern haben gezeigt, dass es außer den genannten noch weitere, für den westlichen Lebensstil typische, Umstände gibt, die mit dem Auftreten von Allergien in Zusammenhang gebracht werden können:

- _ Verringerte körperliche Aktivität
- _ Veränderung bei der Herstellung und den Inhaltsstoffen von Nahrungsmitteln, wie z.B. dem vermehrten Einsatz von Oxidantien
- _ Verbreitung von Antibiotika
- _ Verringerter Luftaustausch durch besser isolierte Räume.

Die genauen Zusammenhänge zwischen den genannten Umständen und dem vermehrten Auftreten von Allergien sind allerdings im Detail nicht bekannt.

Es konnte gezeigt werden, dass das Schleimhautepithel von Allergikern bei Kontakt mit einem Antigen, das als

Allergen wirkt, bestimmte Botenstoffe freisetzt, die die Entstehung eines besonderen Mikromilieus bewirken. In diesem Mikromilieu entwickelt sich keine normale, sondern eine allergische, von der Th2 Immunantwort dominierte, Abwehrreaktion mit einer Überproduktion von IgE AK. Es ist nicht bekannt, ob die Ursache für dieses Phänomen erblich oder durch Umwelteinflüsse bedingt ist.

WIE KOMMEN ALLERGENE IN DEN KÖRPER?

Allergene können über Oberflächen, mit denen der Körper sich gegenüber seiner Umwelt abgrenzt, in diesen eindringen und zu Immunreaktionen führen. Der menschliche Organismus bildet gegenüber seiner Umwelt drei wesentliche Grenzflächen aus:

- _Atemwege
- _Magen-Darm-Trakt
- _Haut.

Im Bereich dieser Organe treten auch am häufigsten allergische Reaktionen auf.

Abgesehen davon, dass Fremdstoffe durch eine Verletzung direkt in die Zirkulation gelangen können (z.B. bei Insektenstichen), ist es auch möglich, dass diese in tiefere Schichten von Haut oder Schleimhäuten auch ohne Verletzungen eindringen.

Damit eine Substanz dann aber als Allergen wirkt, scheinen eine Reihe von Faktoren allein oder in Kombination notwendig zu sein; dazu zählen

- _Die Menge der aufgenommenen Substanz
- _Der Zeitpunkt (Lebensalter)
- _Die Reaktionslage der betroffenen Person (einschließlich genetischer Faktoren).

Atemwege

An ihrer Oberfläche werden die Atemwege von einer einlagigen Schicht von Schleimhaut-Epithelzellen überzogen. Diese äußerste Schicht der Schleimhaut wird Epithel genannt. Zwischen den die Schleimhaut zur Umwelt abgrenzenden Epithelzellen befinden sich sogenannte tight junctions. Die tight junctions bilden schmale Klammern aus Eiweiß (Membranproteine), die die Zellen der Schleimhaut verbinden und so abdichten.

Schädigungen der tight junctions bieten Fremdstoffen die Möglichkeit die Schleimhautauskleidung (Epithel) zu

passieren und als körperfremde Substanzen im unter dem Epithel gelegenen Gewebe Abwehr-/Entzündungsreaktionen auszulösen. Das kann bei entsprechend anfälligen Personen zur Ausbildung einer Allergie führen. In diesen Fällen wirken die eingedrungenen Fremdstoffe als Allergene.

Es konnte gezeigt werden, dass Verschmutzungen der Atemluft im Bereich der Schleimhaut der Atemwege zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Epithels und zu einer chronischen Entzündung führen können. Zu diesen Verschmutzungen gehören

- _Zigarettenrauch
- _Dieselabgase
- _Diverse andere Luftverunreinigungen.

Die zunehmende Luftverschmutzung hat noch einen weiteren nachteiligen Einfluss auf Allergiker. Unter dem Einfluss bestimmter luftverschmutzender Substanzen und bei erhöhtem Luft-Ozongehalt produzieren die Pflanzen meist aggressivere Allergene, was zu einer Verstärkung der Beschwerden von Allergikern beiträgt.

Auch genetische Veranlagungen können dazu führen, dass das Atemwegsepithel in erhöhtem Maße für Fremdstoffe durchgängig ist. Untersuchungen an Asthmatikern zeigten, dass ihr Atemwegsepithel im Vergleich zu dem von Gesunden ständig (also auch ohne Allergenstimulation) ein erhöhtes Maß an Entzündungsbotschaften bildet, so dass hier offensichtlich eine kontinuierlich erhöhte Genaktivierung eine Rolle spielt. Diese chronisch ablaufende Entzündungsreaktion führt auch zu einer Störung der Barrierefunktion des Epithels.

Einige Allergene haben Enzymaktivität und sind in der Lage bestimmte Proteine der tight junctions des Atemwegsepithels zu verdauen (z.B. bestimmte Allergene der Hausstaubmilbe, von Getreidepollen und Schimmelpilzen).

Andere Allergene können einen Rezeptor der Schleimhautzellen (PAR-2) aktivieren, wodurch es zu Reaktionen kommt, die die Barrierefunktion dieser Zellen beeinträchtigen.

Verschiedene Allergene bewirken bei Kontakt mit Epithelzellen über nur teilweise aufgeklärte Mechanismen eine Sekretion von Botenstoffen, die Entzündungsreaktionen auslösen und Immunzellen anlocken.

Magen-Darm-Trakt

Auch der Magen-Darm-Trakt wird an seiner inneren Oberfläche von einer einlagigen Epithelzellschicht (Epithel) überzogen. Wie im Bereich der Atemwege binden die Zellen mittels tight-junctions aneinander und bilden so eine abdichtende Trennschicht zwischen dem Inneren des Verdauungstraktes und der Darmwand.

Auf ihrem Weg durch den Magen-Darm-Trakt wird die Nahrung in ihre Bestandteile, z.B. Makromoleküle, zerlegt (verdaut). Im Dünndarm werden die Nahrungsbestandteile nach ihrer Passage durch das Epithel von Blut- und Lymphgefäßen der Darmwand aufgenommen und im Körper weitertransportiert. Das Dünndarmepithel kann Makromoleküle im Prinzip über verschiedene Wege aufnehmen:

- _ Durchschleusung durch Epithelzellen
- _ Passage durch undichte tight junctions
- _ Aufnahme durch in der Darmwand gelegene M-Zellen (microfold cells), die auch große als Antigene wirkende Nahrungsbestandteile aus dem Darm aufnehmen und ins Körperinnere an Immun-Fresszellen (dendritische Zellen) weitergeben können.

Ob eine erhöhte Durchlässigkeit der Dünndarmschleimhaut das Risiko für Allergien erhöht, ist zurzeit nicht gesichert.

Liegt allerdings bereits eine Sensibilisierung vor, so wird durch die Aufnahme von Allergenen eine Entzündungsreaktion der Darmschleimhaut hervorgerufen. Bewirkt wird die Entzündungsreaktion u.a. durch Freisetzung von Inhaltsstoffen aus aktivierten Mastzellen. Die freigesetzten Substanzen bewirken eine Beeinträchtigung der „Abdichtung“ durch tight junctions. Dadurch wird die Durchlässigkeit der Epithelzellschicht erhöht und die weitere Aufnahme von Allergenen begünstigt. Allergische Reaktionen im Magen-Darm-Trakt können heftig ausfallen und eine systemische Reaktion (Symptome im gesamten Organismus) auslösen.

Haut

Die Haut ist im Vergleich zu anderen Körperoberflächen, wie z.B. den Schleimhäuten der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes, höheren Belastungen ausgesetzt. Damit sie ihrer Barrierefunktion gerecht werden kann, besteht sie in ihrem äußersten Bereich, im Gegensatz

zum einlagigen Epithel der Schleimhäute, aus einer mehrlagigen Schicht von Epithelzellen. Diese Zellen produzieren eine Hornschicht, die die oberste sehr stabile Barrierschicht gegenüber der Umwelt darstellt.

Bei Störungen der Hautbarriere können Substanzen aus der Umwelt, z.B. Allergene, in den Organismus eindringen und eine Sensibilisierungsreaktion auslösen. Auch bei der Sensibilisierung durch die Haut dürfte, ähnlich wie in anderen Körperregionen, eine herabgesetzte Barrierefunktion des Epithels und der darüber liegenden Hornschicht eine Rolle spielen.

So ist bekannt, dass die Sensibilisierungsrate bei unterschiedlichen Arten der Hautschädigung erhöht ist. Dazu zählen

- _ Einwirkung von Staphylokokken-Enterotoxin B
- _ Ekzeme
- _ Genetische Störungen bei der Herstellung bestimmter Komponenten, die beim Verhornungsprozess der Haut eine Rolle spielen; z.B. Mutationen von Filaggrin
- _ Entfernen der obersten Hautschicht (z.B. im Rahmen des tape stripping).

ALLERGIE-ÄHNLICHE, ABER NICHT ALLERGISCHE BEDINGTE REAKTIONEN DES ORGANISMUS AUF FREMDSUBSTANZEN

Typisch für die am häufigsten vorkommende Allergieform, die Allergie vom Typ I, ist es, dass sie

- _ Durch den Kontakt mit Fremdsubstanzen entsteht
- _ Durch IgE AK ausgelöst wird
- _ In engem zeitlichen Zusammenhang (Akutreaktion) mit dem Kontakt mit Fremdsubstanzen steht.

Es gibt eine Reihe anderer Akutreaktionen des Organismus auf Fremdstoffe, die in ihrer Symptomatik Allergien ähneln, aber keine allergischen Reaktionen sind. Dazu gehören neben „echten“ Vergiftungen (Intoxikationen) die im Folgenden angeführten Vorgänge.

Zu geringe Enzym- und Transporteraktivität der Darmwand

Enzyme sind biologische Riesenmoleküle, die den überwiegenden Teil biochemischer Reaktionen im Organismus steuern. Enzyme, die in der Darmwand lokalisiert sind, dienen dazu Nahrungsbestandteile zu spalten und

sie so für die Zellen der Darmwand aufnehmbar (resorbierbar) zu machen. Die Zellen der Darmwand nehmen diese gespaltenen Komponenten auf und leiten sie in die Blutbahn und das Lymphsystem weiter.

Die Laktase ist ein derartiges in der Wand des Dünndarmes sitzendes Enzym. Ihre Aufgabe ist es, die mit der Milch aufgenommene Laktose (Milchzucker) in ihre beiden Bestandteile, die Galaktose und die Glukose, aufzuspalten. Im Gegensatz zur Laktose können ihre beiden Bestandteile, wenn sie getrennt sind, von den Zellen der Dünndarm-Wand aufgenommen werden. Im Normalfall reicht die Laktaseaktivität in der Dünndarm-Wand aus, um die gesamte mit der Nahrung aufgenommene Laktose zu spalten. So kommt keine Laktose in den Dickdarm (der bei der Nahrungspassage durch den Verdauungstrakt an den Dünndarm anschließt).

Bei ca. 20 % der österreichischen Bevölkerung ist Aktivität des Enzyms Laktase in der Dünndarmwand auf Grund einer genetischen Veränderung herabgesetzt. Die verminderte Laktaseaktivität führt dazu, dass die mit der Nahrung (z. B. mit der Milch) aufgenommene Laktose im Dünndarm nicht ausreichend aufgespalten und aufgenommen wird. Sie erreicht den Dickdarm, wo sie von den dort lebenden Bakterien unter Bildung von Milchsäure, Methan- und Wasserstoffgas zerlegt wird. Die gebildete Milchsäure führt in weiterer Folge zum Einstrom von Wasser in den Dickdarm. Diese nicht dem Normalfall entsprechenden Vorgänge verursachen bei den Betroffenen in nahem zeitlichen Zusammenhang mit der Aufnahme Laktose-haltiger Nahrungsmittel, insbesondere von Milch- und Milchprodukten, Beschwerden wie Blähungen und wässrige Durchfälle. Dieser zeitliche Zusammenhang ähnelt jenem bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp (Typ I), hat aber eine nicht-allergische Ursache.

Vergleichbare Symptome finden sich auch bei anderen enzymatisch bedingten Unverträglichkeiten, wie der Hereditären Fruktoseintoleranz oder der Galaktosämie.

Bei der Fruktosemalabsorption wird die Fruktose (Fruchtzucker) auf Grund einer individuellen Überlastung des Fruktose-Transportes durch die Zellen der Darmwand nicht in ausreichendem Maße vom Dünndarm aufgenommen und ins Blut weitergeleitet. Die in den Dickdarm gelangende Fruktose ruft Symptome hervor, die jenen der Laktoseintoleranz ähnlich sind.

Eine zu rasche Passage der Nahrung durch den Dünndarm kann ebenfalls dazu führen, dass nicht gespaltenen Nahrungsbestandteile in den Dickdarm gelangen und die oben beschriebene Symptomatik hervorrufen.

Eingeschränkter Abbau biogener Amine

Der Mensch nimmt mit der Nahrung eine Vielzahl biologisch aktiver Substanzen auf, so auch die biogenen Amine

- _ Histamin (Rotwein, Champagner, Bier, Fleisch, Käse, Pilzen, Tomaten)
- _ Serotonin (Nüsse, Bananen)
- _ Tyramin (Schokolade, Rotwein, Käse).

Biogene Amine werden auch im menschlichen Organismus produziert und sind an wichtigen biologischen Vorgängen beteiligt. Diese hochwirksamen Substanzen werden, nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, von entsprechenden Enzymen rasch wieder abgebaut um überschießende Reaktionen zu verhindern.

Bei Personen mit einer geringen Aktivität dieser die biogenen Amine abbauenden Enzyme oder bei einer Hemmung dieser Enzyme durch bestimmte Medikamente kann es nach Aufnahme von biogenen Aminen mit der Nahrung zu erhöhten Konzentrationen dieser Substanzen kommen. Folge können unterschiedliche Symptome sein, u. a. Ekzeme, Migräne, Hochdruck, Ödeme, Unruhe, Muskelzittern, Blutdruckkrisen.

Das bekannteste Beispiel ist die Histamin-Intoleranz, die etwa 1 % der europäischen Bevölkerung betrifft. Diese Erkrankung wird durch eine zu geringe Aktivität der für den Histaminabbau im Körper zuständigen Enzyme Diaminoxidase (Darmzellen) und/oder Histamin-N-Methyltransferase (Leberzellen) hervorgerufen. Die Bestimmung der Diaminoxidase im Blut gehört zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen bei Verdacht auf Histamin-Intoleranz.

Entzündungshemmende Schmerzmittel wie Mefenaminsäure (z.B. Parkemed), Diclofenac (z.B. Voltaren, Deflamat) oder Azetyl-Salizylsäure (z.B. Aspirin) können bei Typ I Allergikern deren an sich schon erhöhte Histamin-Freisetzung weiter steigern. Besteht bei diesen Patienten zusätzlich eine Histamin-Intoleranz (verzögerter Histamin-Abbau), kann es bei Einnahme der genannten Medikamente zu schweren bis zu lebensbedrohlichen Histamin bedingten Reaktionen kommen.

Typ I Allergiker mit einer Histamin-Intoleranz sollten darauf achten keine histaminreiche Nahrung zu sich zu nehmen, insbesondere nicht gemeinsam mit Alkohol. Da Alkohol die Durchlässigkeit der Zellwände erhöht, kann es bei Alkoholkonsum zum Auftreten besonders starker Reaktionen kommen, wie z.B. Ekzeme, Migräne, Hochdruck, Ödeme oder eine unterschiedliche, die Gehirnfunktionen betreffende, Symptomatik.

Die Unverträglichkeit Jod-haltiger Kontrastmitteln ist nicht durch eine „Jodallergie“ bedingt, sondern geht auf eine Histamin-Intoleranz zurück, da Kontrastmittel Histamin freisetzen.

Glutenunverträglichkeit

Bei der Zöliakie (Häufigkeit 1:200) handelt es sich um eine erblich bedingte Unverträglichkeitsreaktion auf das Getreide-Klebereiweiß Gluten (Gliadin). Das mit der Nahrung aufgenommene Gliadin, welches in Weizen, Roggen, Gerste und anderen Getreidesorten enthalten ist, wird von der Dünndarmschleimhaut aufgenommen und verstoffwechselt. Dabei entstehen in der Schleimhaut Produkte, die bei Patienten, die bestimmte genetische Veränderungen aufweisen, eine immunologische Abwehrreaktion hervorrufen. Im Rahmen der Abwehrreaktion werden IgA AK und IgG AK, aber keine IgE AK gebildet. Durch die Bindung der AK an die erwähnten, in der Darmschleimhaut gelegenen, Produkte wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, die Symptome wie Durchfall, Blähungen oder Appetitlosigkeit, also Symptome die jenen einer Nahrungsmittelallergie ähneln, hervorrufen kann.

Pseudoallergien

Bei manchen Personen rufen bestimmte Substanzen eine Degranulierung von Mastzellen hervor. Diese Degranulierung erfolgt durch direkte Einwirkung und nicht – wie bei den Typ I-Allergien – durch Bindung von IgE AK an Mastzellen und führt zu allergieähnlichen Symptomen. Verbreitet sind Pseudoallergien auf Azetylsalizylsäure, aber auch auf zahlreiche andere Substanzen wie Röntgenkontrastmittel, Opiate, Dextran oder Nahrungsmittelzusätze (z.B. Benzoesäure). Die auftretenden Beschwerden unterscheiden sich praktisch nicht von denen bei Typ I-Allergien. Dazu gehören Schwellung, Rötung und Juckreiz an den Schleimhäuten im Mund- und Rachenraum, Nasenlaufen (Rhinitis), Beschwerden im Magen-Darm-Trakt, Nesselsucht (Urtikaria), Angioödem und Kreislaufreaktionen.

Im Gegensatz zu „echten“ Allergien besteht aber meist eine Dosis-Wirkungsbeziehung, d. h. dass die Schwere der Symptomatik von der aufgenommenen Menge der auslösenden Substanz abhängt und dass geringe Mengen oft toleriert werden.

ALLERGENE

Allergene sind Substanzen, die eine immunologische Überempfindlichkeitsreaktion (= allergische Reaktion) auslösen können. Allergene sind in der Natur weit verbreitet, wobei ca. 40 % der Allergene Teil des Blütenstaubes (Pollen) sind. Künstlich hergestellte Substanzen können auch als Allergene wirken.

Allergene sind vorwiegend relativ große Eiweißstoffe (Proteine), die sehr unterschiedlich sein können und keine gemeinsame chemische Struktur aufweisen. Es gibt aber auch kleine Moleküle (Haptene), die alleine keine Allergien verursachen, aber durch Bindung an ein Protein einen Allergie-auslösenden Protein-Komplex bilden können, z.B. Penicillin oder verschiedene Metalle.

Für Allergie-auslösende Substanzen sind eine lange Haltbarkeit in ihrer Umgebung, eine gute Löslichkeit in Flüssigkeiten und enzymatische Eigenschaften, die bewirken, dass sie besonders gut über die Haut und Schleimhäute in den Körper eindringen können, typisch.

Am weitest häufigsten sind Allergene, die durch IgE AK vermittelte allergische Reaktionen auslösen (Typ I-Allergien), gefolgt von Kontaktallergenen, die lymphozytäre Reaktionen (Typ IV-Allergien) bewirken.

Nach dem Weg, über den sie den Körper erreichen, kann man mehrere Allergentypen unterscheiden:

- _ Inhalationsallergene
- _ Injektionsallergene
- _ Nahrungsmittelallergene
- _ Kontaktallergene

Inhalationsallergene

Sehr verbreitet sind Allergien gegen Pollen und Pilzsporen. Diese werden über die Atemwege aufgenommen. Als erstes beginnt in Mitteleuropa die Baumblüte (Februar-Juni), gefolgt von der Blüte der Gräser und Getreidearten (April-August) und dann von jenen der

Kräuter (Mai-Oktober). Zuletzt im Jahr kommt es zu Belastungen mit Pilzsporen (August-November); in bestimmten Situation kann es aber ganzjährig zu einer Belastung mit Schimmelpilzsporen kommen (Schimmelpilz in Wohnräumen).

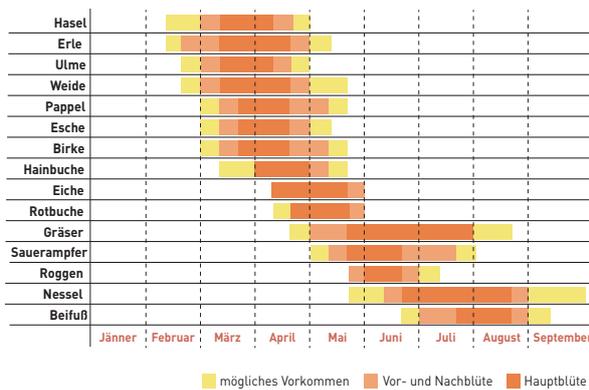


Abbildung 23. Saisonale Verteilung des Pollenfluges unterschiedlicher Pflanzenarten.

Pollen

Der Blütenstaub der verschiedenen Pflanzen, die Pollen (Überträger des männlichen Erbguts der Pflanze), treten in Abhängigkeit von der Blütezeit der verschiedenen Pflanzenarten saisonal gehäuft auf (Abb. 23).

Der häufigste Verursacher von Baumpollen-Allergien sind Birkenpollen, da diese sehr aggressive Allergene (Bet v I und II) enthalten. Am zweithäufigsten werden Allergien durch den Haselnussstrauch verursacht, dessen Pollen ebenfalls über aggressive Allergene (Cor a 1) verfügen. Im Mittelmeerraum werden Allergien oft durch Olivenbaum-Pollen verursacht.

Weniger oft gehen Allergien auf die Pollen von Erlen, Eichen, Eschen, Ulmen und Pappeln zurück; andere Laubbäume wie Linden, Kastanien oder Weiden verursachen nur selten Allergien. Bei den Nadelbäumen ist in Mitteleuropa die Kiefer zu nennen, die Pollen anderer Nadelbäume fallen kaum ins Gewicht. In Japan sind allerdings die Pollen der japanischen Zeder und in Nordamerika die Pollen der Zypresse wichtige Allergene.

Bei Gräsern/Getreidesorten werden Allergien am häufigsten durch Roggen ausgelöst. Die Hauptbelastungsperiode ist von Mai bis Juli. Die Pollen werden kilometerweit mit dem Wind verbreitet und sind stark

allergisierend; hinzu kommt, dass eine Ähre etwa 5 Millionen Pollen produziert. Auch andere Getreidesorten wie Hafer, Mais und Gerste sind stark allergen. Hingegen sind Weizenallergien selten. Neben Getreidepollen können zahlreiche nicht kultivierte Gräserarten wie Rispen oder Knäuelgras Allergien hervorrufen.

Bei den (Un-)Kräutern sind die Pollen von nur wenigen Arten stärker allergisierend. Die Hauptbelastungszeit ist im Spätsommer und Herbst. Zu nennen sind vor allem der Beifuß und der aus Nordamerika stammende Ragweed (Traubenkraut).

Pilzsporen

Bei den Schimmelpilzsporen (Träger der ungeschlechtlichen Vermehrung bei Pilzen) ist die Hauptbelastungszeit im Sommer und Herbst. Ausgelöst werden vor allem Allergien der Atemwege. Zu nennen ist der Schwärzeschimmel, der verbreitet auf Obst und Gemüse, im Getreide, aber z.B. auch auf feuchtem Holz vorkommt. Eine andere sehr verbreitete Art sind Cladosporien. Sie finden sich eigentlich überall, wachsen aber besonders gut in feuchter, kühler Umgebung wie in feuchten Wohnungen, Topfpflanzen und sogar in Tiefkühltruhen.

Tierallergene

Milben

Milben gehören zu der Gruppe der Spinnen. Es gibt über 12.000 Milbenarten. Bezüglich der Auslösung von Allergien sind die europäische und die amerikanische Hausstaubmilbe am bedeutendsten. Sie kommen in Matratzen, Polstermöbeln, Teppichen etc. vor und gedeihen am besten bei hoher Luftfeuchtigkeit. Die Milben sind mikroskopisch klein und kommen praktisch in jedem Haushalt vor, auch dann, wenn regelmäßig und gründlich gereinigt wird. In einem Gramm Hausstaub sind etwa 4.000 Milben enthalten. Sie ernähren sich von Hautschuppen, Haaren und Schimmelpilzen. Ihre Allergene werden vor allem mit dem Kot ausgeschieden, der sich beim Trocknen mit dem Hausstaub mischt und dann eingeatmet wird. Ein Teil der Allergene im Kot sind Verdauungsenzyme der Milbe. Eine Milbe produziert etwa 20 Kotkugeln pro Tag, in einem Gramm Hausstaub finden sich Hunderttausende davon. Das ist auch der Grund, dass die Symptome vor allem in der Heizperiode auftreten, weil durch die trockenere Luft besonders viele Milben absterben und die Allergene dabei freisetzen.

Obwohl Hausstaubmilben auch in Heu und Getreide vorkommen können, finden sich vor allem andere Vorratsmilben (Mehlmilben, Heumilben, Modernmilben u. a.) in diesen Produkten. Auch sie können Allergien auslösen und vermehren sich besonders gut bei hoher Luftfeuchtigkeit (90 %) und Wärme (30 °C).

Katzen

Tierallergien werden in Europa am häufigsten durch Katzen verursacht. Die Allergenquelle sind nicht die Katzenhaare selbst, sondern Substanzen, die den Haaren anhaften. Dabei handelt es sich vor allem um Hautschuppen und um Proteine der Speichel- und Talgdrüsen, die sich vor allem durch Lecken und Putzen über den ganzen Körper - ganz besonders über das Gesicht - verteilen; deshalb können auch haarlose Katzen Allergien auslösen. Das Hauptallergen der Katze ist Fel d 1, ein sehr leichtes Teilchen, das sich als Schwebstoff mit der Luft über sehr weite Distanzen verbreitet und deshalb auch an Stellen nachgewiesen werden kann, die nie von einer Katze besucht wurden. Die Menge des produzierten Fel d 1 hängt vom Alter und der Rasse der Katze ab. Kater produzieren mehr Fel d 1 als weibliche Katzen. Deshalb können sensibilisierte Personen auf verschiedene Katzen unterschiedlich reagieren. Neben Fel d 1 gibt es eine ganze Reihe anderer Katzenallergene.

Hunde

Das Hauptallergen ist Can f 1, ein Transportprotein (Lipocalin), das sich im Speichel, dem Fell und in Exkrementen nachweisen lässt. Das Risiko für Allergien ist von der Hunderasse abhängig. Bei Boxern beträgt es z. B. ca. 25–30 %, bei Schäferhunden nur rund 15 %. Neben Can f 1 gibt es eine ganze Reihe weiterer Hundeallergene.

Vögel

Die Federn und Exkremente von Papageienarten, z. B. von Wellensittichen und Tauben können Allergien verursachen.

Nager

Hier sind es besonders Meerschweinchen, die Allergien auslösen können.

Injektionsallergene

Vorübergehende Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz, Juckreiz) können durch den Stich zahlreicher Insekten ausgelöst werden. Die Stiche der Honigbiene und von verschiedenen Wespenarten sind aber gefährlicher, weil die von diesen Insekten beim Stich abgegebenen Substanzen bei bestimmten Personen als Allergene wirken und bei einem neuerlichen Stich allergische Reaktionen auslösen können, die u.U. lebensbedrohlich sind.

Nahrungsmittelallergene

Die aufgenommene Nahrung wird im Magen-Darmtrakt enzymatisch in Zucker (Kohlenhydratbestandteile), Peptide (Eiweißbestandteile) und Fette zerlegt. Für eine regelrechte Verdauung ist die ausreichende Produktion von Magensäure und Verdauungsenzymen (durch die Bauchspeicheldrüse) notwendig. Die beim Verdauungsprozess entstehenden Komponenten der vollständig zerlegten Nahrung werden in weiterer Folge über die Darmwand in den Blutkreislauf und das Lymphsystem aufgenommen.

Das Immunsystem erkennt manche aufgenommenen Nahrungsbestandteile als fremd und bildet IgG AK gegen diese. Diese IgG AK können im Blut bei allen Menschen nachgewiesen werden. Sie haben keinen krankmachenden Effekt. Es gibt keine Assoziation zwischen dem Nachweis von IgG AK, die gegen Nahrungsmittelbestandteile gerichtet sind und Beschwerden. Eine Bestimmung dieser AK hat keine medizinische Bedeutung.

Bei nicht optimal funktionierender Verdauung können nicht vollständig verdaute Nahrungsbestandteile von der Darmwand aufgenommen werden. Meist besteht gegen diese Substanzen eine immunologische Toleranz.

Man nimmt an, dass bei Typ I Allergikern die Aufnahme nicht optimal verdauter Nahrungsbestandteile zu einer Sensibilisierung gegen diese und zur Bildung von spezifischen IgE AK führt. Bei Kindern unter 2 Jahren ist die Magensäureproduktion meist noch nicht sehr ausgeprägt, was zu einer verminderten Verdauung von Nahrungsmitteln führt. Bei entsprechender Veranlagung für eine Typ I Allergie kann so eine Sensibilisierung und in weiterer Folge die Ausbildung einer Allergie begünstigt werden. Die Einnahme von Medikamenten, die die Produktion der Magensäure hemmen, erhöht das Risiko für Allergien.

Interessanterweise kommt es bei allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel in erster Linie zu Symptomen an Haut und Schleimhäuten (Nesselausschlägen in über 90% der Fälle); der Magendarmtrakt und die Atemwege sind weniger oft betroffen. Unklar ist, wieso es zu den genannten organspezifischen Manifestationen kommt und warum nicht hauptsächlich der Magendarmtrakt, mit dem Nahrungsmittel ja als erstes in Kontakt kommen, betroffen ist.

Nahrungsmittelallergien sind besonders bei Kleinkindern häufig (etwa 8% der Kinder unter 3 Jahre). Der bei weitem häufigste Auslöser ist die Kuhmilch. Verbreitet sind auch Allergien gegen Erdnüsse, Eier, Fisch, Krustentiere, Baumnüsse (Walnüsse, Cashewnüsse u. a.), Soja und Weizen.

Die meisten Kinder verlieren ihre Allergie gegen Kuhmilch und gegen Eier noch im Kindesalter. Dies ist bei Erdnuss- und anderen Nussallergien viel seltener der Fall. Obwohl der Mechanismus, der zum Verlust einer Allergie führen kann („Auswachsen“), natürlich von größtem Interesse ist, sind die zugrunde liegenden Reaktionen weitgehend ungeklärt.

Insgesamt sind 2,5% der Bevölkerung von Nahrungsmittelallergien betroffen. Besonders schwere Krankheitsverläufe, bis hin zum anaphylaktischen Schock, sind bei der Erdnussallergie (Abb. 24) bekannt. Im Prinzip kann aber so gut wie jedes Nahrungsmittel eine Allergie auslösen.

Seit 2007 gibt es eine EU-Richtlinie (2007/68/EG), die vorschreibt, dass 14 Nahrungsmittelzutaten, die Nahrungsmittel-Allergien vom Soforttyp oder



Abbildung 24. Typische Schwellung der Lippen nach Aufnahme von Erdnüssen durch einen Erdnuss-Allergiker.

Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten auslösen können, auf verpackten Waren angegeben werden müssen. Später wurde die Informationspflicht auch auf nicht verpackte Lebensmittel („lose Waren“) erweitert (EU Lebensmittelinformationsverordnung 1169/2011). Diese müssen seit 2014 in Österreich entsprechend gekennzeichnet werden. Dazu gibt es eine Empfehlung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG-75210/0029-II/B/13/2014) nach der zur Kennzeichnung der folgende Buchstabencode verwendet werden kann:

Allergen	Buchstabencode
glutenhaltiges Getreide	A
Krebstiere	B
Ei	C
Fisch	D
Erdnuss	E
Soja	F
Milch oder Laktose	G
Schalenfrüchte	H
Sellerie	L
Senf	M
Sesam	N
Sulfite	O
Lupinen	P
Weichtiere	R

Kontaktallergene

Es sind das Substanzen, die Allergien vom Typ IV (Reaktionen vom Spättyp) auslösen. Es handelt sich um Haptene, das sind kleine Moleküle (< 500 d), die allein nicht als Allergen wirken, sondern dazu zunächst in die Haut eindringen und mit einem Haut-Protein reagieren müssen. An die 3.000 solcher Substanzen sind zurzeit beschrieben. Es kommt dabei (meist) zu einer kovalenten Bindung zwischen dem Hapten und geladenen Aminosäureketten des Proteins. Als Allergen wirkt dann der Komplex aus dem Hapten mit einem Teil des Proteins.

Typische Auslöser sind reaktive Chemikalien (z. B. Ketone, Formaldehyd) und bestimmte Metallionen (z. B. Nickel, Chrom, Cobalt), aber auch Pflanzen (z. B. Primeln) und tierische Produkte (z. B. Wolle) kommen in Frage. In letzter Zeit treten auch vermehrt Allergien gegen Haarfärbemittel auf. Bezüglich einiger Allergene hat die EU eigene Regelungen erlassen (Beschränkung des Nickelgehaltes in Schmuck u. dgl., Verbot von Chrom in Leder).

Betroffen sind in erster Linie Berufsgruppen, die mit den betreffenden Substanzen laufend in Kontakt kommen. Dazu zählen z. B. Friseure, Bäcker, Köche, Gärtner und Reinigungskräfte. In den Industriestaaten gehen 85 %–95 % aller berufsbedingten Hautkrankheiten auf eine Kontaktdermatitis zurück. In der Gesamtbevölkerung leiden 2 %–6 % an entsprechenden Hautentzündungen der Hände.

Bezeichnungen der Allergene

Seit etwa Mitte der 80er-Jahre des vorigen Jahrhunderts gelang es Allergenquellen wie z. B. Katzenhaare in ihre Einzelallergene (Allergenkomponenten) zu zerlegen und sie immer genauer zu charakterisieren. Daraus hat sich schrittweise eine heute allgemein anerkannte Nomenklatur der Weltgesundheitsorganisation und der International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS Allergen Nomenclature) entwickelt.

Vereinfacht gesagt, muss eine Substanz, die als Allergen anerkannt wird, zwei Kriterien erfüllen:

- _ Sie muss auf molekularer und Struktur-Ebene eindeutig bestimmt sein, in der Regel durch ihre Aminosäuresequenz und/oder Nukleotidsequenz auf der DNA, durch ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften (z.B. den isoelektrischen Punkt) und durch die Fähigkeit, eine spezifische Antikörperproduktion auszulösen.
- _ Es muss erwiesen sein, dass die Substanz eine Ig E spezifische Immunantwort auslösen kann (z. B. durch Nachweis von Ig E AK im Blut von mindestens 50 Patienten, durch Nachweis biologischer Aktivität, u. a.).

Eine solche Eigenschaft wird heute durch folgendes Codierungs-System beschrieben:

- _ An erster Stelle der Bezeichnung kann die Angabe darüber stehen, ob die Allergenkomponente aus einer natürlichen Quelle kommt („natural allergen“) oder gentechnisch hergestellt wurde („recombinant“), z. B. rBet v 1 für die rekombinante Birkenpollenallergenkomponente.
- _ Danach folgen drei Buchstaben als Abkürzung für den Namen der Gattung, z.B. steht „Bet“ für Birke (*Betula verrucosa*) oder „Der“ für Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*)
- _ Danach folgt ein Kleinbuchstabe für die Art, z.B. steht „Api d“ für die Riesenhonigbiene (*Apis*

- _ *dorsata*) und „Api m“ für die „normale“ Honigbiene (*Apis mellifera*)
- _ Danach folgt eine Nummerierung der Allergie-verursachenden Einzelkomponenten in der Reihenfolge ihrer Entdeckung beginnend mit der Ziffer 1, z.B. „Api m 1“ bis „Api m 12“.

Die Relevanz (Haupt, Nebenallergen) dieser einzelnen Allergenkomponenten ist ein weiteres wichtiges Charakteristikum: Allergenquellen (z. B. Birkenpollen) bestehen immer aus einem Gemisch von nicht-allergenen Substanzen und Allergenkomponenten (z. B. Bet v 1, Bet v 4). Innerhalb der Allergenkomponenten wird zwischen Haupt (Major)- und Neben (Minor)-Allergenen unterschieden. Haupt-Allergene sind Strukturen, gegen die über 50% der Patienten mit einer solchen Allergie sensibilisiert sind. Zum Beispiel ist bei Birkenallergikern Bet v 1 das Haupt-Allergen, Bet v 4 ist ein Nebenallergen, welches vor allem beim Auftreten von Kreuzreaktivitäten eine Rolle spielt. Dies ist von therapeutischer Bedeutung, da bei einer erfolgreichen spezifischen Immuntherapie gegen dieses Allergen oft auch die Symptome gegen andere kreuzreagierende Allergene gebessert werden können.

Kreuzreaktionen

Reagieren IgE AK mit mehreren Allergenen, so spricht man von einer Kreuzreaktivität der AK. Die Kreuzreaktivität ist dadurch bedingt, dass die an Kreuzreaktionen beteiligten Allergenkomponenten Ähnlichkeiten in ihrer chemischen Zusammensetzung und in ihrem strukturellen Aufbau aufweisen.

Man geht davon aus, dass T-Zellrezeptoren, die zunächst gegen eine einzige Allergenkomponente gerichtet sind, sich mit der Zeit so verändern, dass sie auch mit ähnlichen Bestandteilen anderer Allergene reagieren, wodurch die diese Rezeptoren tragenden T-Lymphozyten entsprechende B-Zellen veranlassen IgE AK zu produzieren.

Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, dass die für allergische Kreuzreaktionen erwähnten strukturellen Ähnlichkeiten von Allergenen nicht nur in einer ähnlichen chemischen Zusammensetzung, sondern in besonderem Maße durch ähnliche räumliche Strukturen begründet sind.

So gibt es Personen, die gegenüber Nahrungsmitteln die frisch zubereitet sind allergisch reagieren, während

sie die gekochte Form dieser Nahrungsmittel gut vertragen. Durch den Kochvorgang wird die chemische Zusammensetzung nicht verändert, die räumliche Struktur aber schon (Denaturierung). Dieses Phänomen unterstreicht die Bedeutung der räumlichen Struktur für die allergische Reaktion.

Mit zunehmendem Verständnis über den räumlichen Aufbau der einzelnen Allergenkomponenten hat man Gruppen von Allergenen (Allergenfamilien) gebildet, die zwar von verschiedenen Arten stammen, aber eine ähnliche Struktur aufweisen und daher ähnliche Eigenschaften besitzen. Tatsächlich scheint nur eine begrenzte Anzahl von Proteinen (Strukturen) und nicht jedes beliebige Protein eine Allergie auslösen zu können.

Folgende wichtige Allergenfamilien wurden bisher beschrieben:

Speicherproteine: kommen in Samen und Nüssen vor und sind unempfindlich gegen Erhitzen und Verdauung; sie sind mit dem unangenehmen, aber zumeist ungefährlichen Oralen Allergie Syndrom (OAS – lokale Symptome wie z.B. Kribbeln, Jucken, Brennen und Schwellungen an den Lippen, der Zunge und im Mund) assoziiert, können aber auch zu schweren und/oder systemischen Reaktionen führen. Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich.

Lipid-Transfer-Proteine: kommen in Obst (z.B. Pfirsich) und Gemüse vor und sind unempfindlich gegen Hitze und Verdauung; sie sind mit OAS assoziiert, können aber auch zu schweren und/oder systemischen Reaktionen führen. Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich.

PR-10 Proteine: kommen in Pollen, Obst und Gemüse vor und sind zumeist empfindlich gegen Hitze und Verdauung; sie sind mit OAS und anderen allergischen Reaktionen assoziiert. Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind selten.

Calcium-bindende Proteine (Polcalcin): kommen in verschiedenen Pollenarten vor und sind ein Marker für Kreuzreaktivitäten. Sie sind in pflanzlichen Nahrungsmitteln nicht enthalten.

Profiline: kommen in allen Pollenarten und pflanzlichen Nahrungsmitteln vor und sind empfindlich gegen Hitze und Verdauung; sie führen nur selten zu einer schweren allergischen Symptomatik. Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind selten.

CCD (Crossreactive Carbohydrate Determinants): sind in Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln, Insekten und Insektengiften enthalten; sie verursachen extrem

selten klinische Symptome, führen aber zu „falsch positiven“ Labortest –Ergebnissen.

Lipocaline: sind wichtige Tier-Allergene (Katze, Hund u. s. w.) und können Kreuzreaktivitäten vermitteln.

Parvalbumine: sind in Fischen und Amphibien enthalten und sind unempfindlich gegen Hitze und Verdauung; sie verursachen neben OAS häufig schwere und auch systemische Reaktionen. Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich.

Tropomyosine: sind in Krustentieren, Milben und Küchenschaben enthalten; sie sind weitgehend unempfindlich gegen Hitze und Verdauung und verursachen als Nahrungsmittelallergene neben OAS häufig schwere bis systemische Reaktionen. Reaktionen auf gekochte Nahrungsmittel sind möglich.

Serumalbumine: sind in Milch, Blut, Fleisch und Hautschuppen von Säugetieren enthalten und sind empfindlich gegen Hitze und Verdauung; sie verursachen zumeist OAS. Sie vermitteln Kreuzreaktivitäten zwischen den Säugetieren (z.B. Katzenallergie und OAS nach Genuss von Schweinefleisch).

Sehr häufig finden sich bei Menschen mit einer Allergie gegen Pollen auch Nahrungsmittelallergien. Dieses Phänomen wird „pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie“ genannt und tritt bei ca. 30% der Pollenallergiker auf. Besonders häufig (50%) finden sich bei Birkenpollenallergikern auch Allergien gegen Nüsse und zahlreiche Obstsorten.

In der Tabelle 2 sind die in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Kreuzreaktionen aufgelistet.

Polysensibilisierung (polysensitization)

Unter Polysensibilisierung versteht man das Phänomen, dass besonders Pollen-Allergiker sehr häufig nicht nur gegen eine, sondern gegen mehrere Allergenquellen (z.B. verschiedene Gräserarten) sensibilisiert sind. Polysensibilisierung ist sehr verbreitet. So ist in verschiedenen Bevölkerungsuntersuchungen der Anteil der polysensibilisierten Personen oft größer als jener der monosensibilisierten.

Bekannt ist, dass sich eine Polysensibilisierung in der Regel über einen längeren Zeitraum aus einer Monosensibilisierung entwickelt. Deshalb findet sich bei Kindern mit dem Alter werden eine zunehmende Tendenz polysensibilisiert zu sein. Mit der Zahl der Allergene, gegen die eine Sensibilisierung vorliegt, steigt das

ALLERGIE	POLLENASSOZIIERTE NAHRUNGSMITTELALLERGIE*
Baumpollen (Birke, Erle, Hasel)	Apfel, Pfirsich, Aprikose, Birne, Kirsche, Pflaume, Soja, Kiwi, Feige, Karotte, Sellerie, Kartoffel, Haselnuss, Erdnuss, Walnuss, Paranuss, Mandel, Petersilie, Kümmel, Fenchel, Koriander, Anis
Gräser- und Getreidepollen	Tomate, Kartoffel, Sellerie, Soja, Erbse, Erdnuss, Sonnenblumenkerne, rohes Getreide
Beifuß	Karotte, Sellerie, Zwiebel, Paprika, Kohl, Broccoli, Knoblauch, Petersilie, Pfeffer, Kümmel, Fenchel, Koriander, Basilikum, Anis, Zimt, Kamille, Senf
Ragweed	Melone, Gurke, Banane, Zucchini
Hausstaubmilbe	Meeresfrüchte (Shrimps, Garnelen, Scampi, Hummer, Muscheln), Schnecken
Katze, Hund	Fleisch, Milch
Insektengift	Honig
Latex	Banane, Kiwi, Feige, Edelkastanie, Avocado

* im Rohzustand allergieauslösend; im gekochten Zustand meist gut verträglich

Tabelle 2. Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie. Quelle: Das Anti-Allergie Buch, Rudolf Valenta, Verlag Piper, 2017

Risiko für Heuschnupfen, allergisches Asthma und Nahrungsmittelallergien deutlich an, nicht aber zwangsläufig auch die Schwere der Symptome.

ALLERGIEDIAGNOSTIK

Am Beginn jeder Allergiediagnostik steht ein ausführliches Patientengespräch (Anamnese). Die vom Patienten beschriebenen Beschwerden, wie z.B. das Auftreten der Symptome zu bestimmten Jahreszeiten oder nach Verzehr bestimmter Nahrungsmittel geben erste Hinweise wogegen der Patient allergisch sein könnte. Dieser „Verdacht“ muss durch Durchführung von Allergietests bestätigt werden. Es gibt unterschiedliche Formen von Allergietests. Prinzipiell ist zwischen Laboruntersuchungen (Bestimmung von Gesamt-IgE und allergenspezifischen IgE) und Untersuchungen am Patienten (Hauttests, Provokationstests) zu unterscheiden. Nach Möglichkeit sollten immer beide Untersuchungsformen durchgeführt werden, da sie einander ergänzen und daher für die Erstellung einer korrekten Diagnose und Therapieempfehlung unumgänglich sind.

Laboruntersuchungen

Gesamt- und spezifisches Ig E

Als orientierende Untersuchung kann die Konzentration aller im Blut befindlichen IgE AK (Gesamt-IgE) bestimmt werden. Ein Spiegel von bis zu 100 kU/l gilt als normal.

Bei Verdacht (Anamnese!) auf eine allergische Erkrankung wird darüber hinaus in der Regel die Konzentration von spezifischen IgE AK, die gegen eine bestimmte Allergenquelle (z.B. Birkenpollen) gerichtet sind, im Blut gemessen. Erhöhte Spiegel von spezifischen IgE AK weisen auf eine stattgehabte Sensibilisierung hin, bedeuten aber nicht, dass der Patient klinisch an einer Allergie erkranken muss.

Da es eine Vielzahl unterschiedlicher Allergenquellen (z. B. Frühjahrsblüher wie Grau-Erle, Hasel, Ulme, Salweide, Pappel) gibt, wird im ersten Schritt gegen Gruppen von Allergenquellen (Allergenmix) getestet.

Die Zusammensetzung dieser Gruppen kann sich nach

- _Ähnlichkeiten der Allergene (z. B. Gräser-Mix, Meeresfrüchte-Mix)
- _Vergleichbarem zeitlichen Auftreten (z. B. Asthma/Rhinitis saisonal)
- _Besonderen Krankheitssymptome (z. B. atopisches Ekzem)
- _Diagnosen

richten. Zeigt eine Gruppe ein positives Resultat, wird gegen die in der Gruppe vorhandenen Allergenquellen einzeln getestet. Anforderungsformulare finden Sie auf www.labors.at > Ärzte > Downloads > Allergie.

Das Ergebnis der Messung von spezifischen IgE AK wird je nach Höhe der gemessenen Konzentration in Klassen (früher als RAST-Klassen bezeichnet) und/oder in kU/l angegeben (Tabelle 3).

Wichtige Allergenkomponenten, gegen die bei entsprechender Anamnese getestet werden kann, sind:

- _ **Gal d 1** (aus Hühnereiweiß): sind IgE AK gegen Gal d 1 nachweisbar, so bleibt die Hühnereiweißallergie zumeist bis ins Erwachsenenalter bestehen; Ei wird weder in roher noch in gekochter Form vertragen.
- _ **Ara h 1, 2, 3, 6, 8, 9** (aus Erdnuss): IgE AK gegen Ara h 1, 2, 3, 6, 9 sind oft mit systemischen Reaktionen assoziiert. IgE AK gegen Ara h 8 verursachen OAS und sind zumeist auf eine Birkenpollensensibilisierung zurück zu führen.
- _ **Gly m 4** (aus Soja): IgE AK gegen Gly m 4 sind mit OAS assoziiert, können aber in Verbindung mit körperlicher Anstrengung und Verzehr von Sojadinks auch schwere bis systemische allergische Reaktionen verursachen.
- _ **Tri a 19** (aus Weizen): IgE AK gegen Tri a 19 können bei Erwachsenen anstrengungsassoziierte Reaktionen nach Verzehr von Weizen auslösen. Bei Kindern besteht eine Assoziation zur Sofortreaktion auf Weizen.
- _ **Alt a 1** (aus Schimmelpilz *Alternaria alternata*): IgE AK gegen Alt a 1 erhöhen das Risiko von Asthma.
- _ **Insektengiftallergien**: Ca. 3 % der Bienen/Wespenstiche führen zu systemischen Reaktionen. Oft ist unklar, ob bzw. gegen welches Insektengift IgE AK gebildet werden. Die Labortestung mittels rekombinanter Bienen bzw. Wespenallergene hilft bei der Erstellung der richtigen Diagnose. Dies ist im Hinblick auf die Durchführung einer spezifischen Immuntherapie von entscheidender Bedeutung.
- _ **Api m 1 + Api m 10** (aus Bienengift): IgE AK gegen Api m 1 und Api m 10 zeigen eine Sensibilisierung gegen Bienengift an.
- _ **Ves v 1 + Ves v 5** (aus Wespengift): IgE AK gegen Ves v 1 + Ves v 5 zeigen eine Sensibilisierung gegen Wespen- bzw. Hornissengift an.
- _ **Hausstaubmilbenallergien**: Ca. 50 % aller Allergiker leiden an Hausstaubmilbenallergie. 80% aller Kinder mit allergischem Asthma bilden IgE AK gegen Milbenbestandteile. **Der p 1 + Der p 2** sind die Hauptallergenkomponenten der Hausstaubmilben. Sind IgE AK gegen diese Milbenbestandteile nachweisbar, kann die Durchführung einer spezifischen Immuntherapie erfolgreich sein.
- _ **Baumpollenallergene**: **Bet v 1** (Hauptallergen der Birke), **Bet v 2 + Bet v 4** (Nebenallergene der Birke) sowie **Ole e 1** (Hauptallergen der Ölbaumgewächse (Olivenbaum, Esche, Flieder etc.) und **Ole e 7 + Ole e 9** (Nebenallergene der Ölbaumgewächse) werden verwendet, um die geeignete spezifische Immuntherapie

gegen Baumpollenallergie auszuwählen. Sind IgE AK gegen die Hauptallergene nachweisbar, kann die Durchführung einer spezifischen Immuntherapie erfolgreich sein.

- _ **Gräser/Kräuterpollenallergene**: **Phl p 1 + Phl p 5** (Hauptallergene von Lieschgras), **Art v 1** (Hauptallergen von Beifußpollen) und **Amb a 1** (Hauptallergen von Ambrosienpollen) werden verwendet um die IgE AK gegen die Hauptallergene von Gräsern und Kräutern/Unkräutern nachzuweisen. Sind IgE AK gegen die Hauptallergene vorhanden, kann die Durchführung einer spezifischen Immuntherapie erfolgreich sein.

Der beschriebene herkömmliche Nachweis von spezifischen IgE AK gegen rekombinante Allergenkomponenten ist zwar für den einzelnen Patienten kostengünstig (bis zu 5 Tests werden derzeit von den Sozialversicherungen) übernommen, bekommt aber mit der neuen Chip-Technologie zunehmend große Konkurrenz. Die Chip-Technologie (Allergenchip) ermöglicht eine Austestung von Patientenproben auf das Vorhandensein spezifischer IgE AK gegen mehr als 100 verschiedene (rekombinante) Allergenkomponenten in einem einzigen Testansatz.

Diese im Vergleich zu den herkömmlichen Tests einfach durchzuführenden aber noch kostspieligen Nachweisverfahren (derzeit müssen die Kosten vom Patienten selbst getragen werden) kommen dann zum Einsatz, wenn bei Patienten mit typischen Allergiesymptomen die klassischen Allergietests negativ ausfallen. Statt einer langwierigen Suche mit wiederholten Blutabnahmen und Tests kann in diesen Fällen mit der modernen Chip-Technologie meist rasch ein „schuldiges“ Allergen identifiziert werden. Der Einsatz der Chip Technologie ist auch bei sehr kleinen Kindern sinnvoll, da aus einer kleinen Menge Blut eine umfassende Testung durchgeführt werden kann. Auch im Bereich der Identifikation von Kreuzallergien weist die Chip-Technologie große Vorteile gegenüber herkömmlichen Tests auf.

Eosinophiles kationisches Protein (Ribonuklease 3)

Diese Substanz wird bei der Degranulation von eosinophilen Granulozyten im Rahmen von Entzündungen freigesetzt. Die normale Konzentration im Serum liegt zwischen 2,3 und 16 ug/l. Eosinophiles kationisches Protein ist für Bronchus- und andere Epithelzellen toxisch und führt zu deren Zelluntergang.

Im Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen hat der Parameter vor allem Bedeutung für die Diagnostik bei allergischem Asthma, da die Spiegel mit dem Auftreten und der Schwere der Symptome korrelieren.

Tryptase

Tryptase wird (ähnlich wie Histamin) von den Mastzellen im Rahmen der allergischen Reaktion freigesetzt. Die Bestimmung des Tryptase-Basalwertes im Blut gibt einen Hinweis auf den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion bei Patienten mit Insektengiftallergie im Falle eines Insektenstichs. Entsprechend der Leitlinie „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie“ (Przybilla B et al., Allergo J 2011; 20:318–319) sollte bei allen Patienten mit systemischer Sofortreaktion Tryptase-Basalwerte bestimmt werden. Bereits geringfügig erhöhte Werte zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko an.

Diaminoxidase (DAO)

Diaminoxidase ist das Enzym im Körper, welches für den Abbau von Histamin verantwortlich ist. Um allergische Reaktionen (z. B. Nahrungsmittelallergien) von pseudoallergischen Reaktionen (z. B. Histamin-Intoleranz) unterscheiden zu können, wird die DAO-Bestimmung aus dem Blut durchgeführt. Erniedrigte DAO-Werte weisen auf eine Histamin-Intoleranz hin.

Untersuchungen am Patienten (in vivo-Untersuchungen)

Bei allen Tests wird untersucht, ob der Patientenkontakt mit einem Allergen eine (allergische) Reaktion auslöst:

Hauttests auf Akutreaktionen (Pricktest)

Der Prick-Test ist der am häufigsten durchgeführte Test zur Untersuchung auf eine Typ I-Allergie (Abb. 26). Dabei werden auf die Innenseite des Unterarms verschiedene Allergen-Standardlösungen aufgetropft. Anschließend werden diese Tropfen mit einer genormten Lanzette oberflächlich (etwa 1 mm tief) durchstoßen, damit das Allergen in die Haut eindringen kann. Als Negativkontrolle kann man Kochsalzlösung, als Positivkontrolle eine Histaminlösung verwenden.

Bei positiver Reaktion auf ein Allergen bilden sich innerhalb von 20 min eine Hautrötung (Erythem) und Quaddeln

(durch vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus den Blutgefäßen entstehende Hauterhabenheiten). Meist wird die Größe des Erythems und der Quaddeln in mm ausgemessen und die Reaktion dann semiquantitativ mit 0 bis ++++ bewertet.

Zu beachten ist, dass das Testergebnis durch verschiedene Faktoren verfälscht werden kann. Eine falsch positive Reaktion kann, z. B. bei Verwendung von Insektengiften (Freisetzung von Histamin auf Grund der Giftwirkung alleine ohne allergische Reaktion) oder durch eine mechanisch hervorgerufene Histaminausschüttung infolge des Kontaktes mit der Lanzette (Urticaria factitia; eine Form des Dermographismus) zustande kommen.



Abbildung 26. Prick-Test. Es wird beurteilt, ob sich nach dem Aufbringen von unterschiedlichen Allergenen auf kleine standardisiert gesetzte Hautdefekte eine allergisch-entzündliche Reaktion zeigt.

Hauttests auf verzögerte Reaktionen (Epikutantest)

Der Test dient der Feststellung von allergischer Ekzembildung durch eine Typ IV-Reaktion (Reaktion vom Spättyp).

Ein Hauptanwendungsgebiet ist die Untersuchung auf berufsbedingte Kontaktekzeme mit Hilfe berufsspezifischer Allergen-Testreihen; z. B. gibt es Testreihen für Friseurstoffe, Kühlschmierstoffe oder Dentalmetalle.

Für den Test werden die zu untersuchenden Substanzen – mittels Testpflaster oder in kleinen Kammern – auf dem Rücken des Patienten fixiert, dort für etwa 48 Stunden belassen und dann entfernt. Rund 20–30 min danach wird die Hautreaktion beurteilt. Eine weitere Beurteilung erfolgt in der Regel nach einem Tag, gelegentlich erst nach zwei Tagen oder später, und es wird die Reaktionsintensität (zu- oder abnehmend) bewertet.

Im Gegensatz zu allergischen Typ I Reaktionen vom Soforttyp, die innerhalb von Sekunden bzw. Minuten auftreten, treten allergische Typ IV Reaktionen vom Spättyp erst nach vielen Stunden bzw. nach Tagen auf.

Diverse Provokationstests

Sie können angewandt werden, wenn die Anamnese, Hauttests und die Labordiagnostik keine klare Diagnose erlauben. Bei diesen Tests wird untersucht, ob die Applikation von Allergenen die für allergische Reaktionen typischen Symptome in den getesteten Organen hervorruft.

- _ Bronchialer Provokationstest zum Nachweis allergischen Asthmas
- _ Nasaler Provokationstest zum Nachweis von Heuschnupfen (allergische Rhinitis)
- _ Oraler Provokationstest zum Nachweis von Nahrungsmittel- und Medikamentenallergien
- _ Stichprovokation zum Nachweis von Bienen- oder Wespenstichallergien

THERAPIE

Immuntherapie

Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Werden bestimmte Nahrungsmittel (Erdnüsse, Kuhmilch, Eier) früh in der Kindheit (innerhalb weniger Wochen oder Monate nach der Geburt) kontinuierlich verabreicht, kann bei Kindern mit erhöhter Allergiegefährdung in vielen Fällen eine Sensibilisierung verhindert werden und es entstehen wesentlich seltener entsprechende Allergien. Man führt das auf den Aufbau einer Toleranz gegenüber diesen Allergenen zurück. Der Mechanismus, der zu einer Toleranz führt, wird im Detail nicht verstanden.

Der Aufbau einer Toleranz gegenüber einem Antigen, allerdings bei bereits bestehender Allergie, ist das Ziel der Hyposensibilisierung. Diese Therapie ist zurzeit die einzige Behandlungsform, die kausal wirkt indem sie gegen die krankheitsverursachende allergische Reaktion gerichtet ist. Sie ist für die Behandlung von Typ I-Allergien (Akutreaktionen) geeignet. Im Rahmen einer Hyposensibilisierung werden dem Patienten die allergieauslösenden Substanzen – meist über einen längeren Zeitraum und anfangs in ansteigender Dosierung – verabreicht.

Diese andauernde Zufuhr des Allergens in relativ hohen Dosen ruft besondere Reaktionsweisen des Immunsystems hervor, die letztendlich zu einer deutlichen Milderung der allergischen Reaktion gegenüber dem betroffenen Allergen führt.

Wodurch die antiallergischen Effekte der spezifischen Immuntherapie im Detail ausgelöst werden, ist im Einzelnen nicht geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass regulatorische T-Zellen (T_{REGS}) eine wesentliche Rolle spielen.

Die Aufgabe dieser Zellen ist es Immunreaktionen gegen bestimmte Antigene zu unterdrücken. Sie stellen z. B. sicher, dass das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen keine Antikörper bildet.

Man nimmt an, dass es im Rahmen der spezifischen Immuntherapie gelingt die Bildung regulatorischer T-Zellen anzuregen, die dann die Immunreaktion gegen bestimmte Antigene, im Fall der Allergie gegen die therapeutisch verabreichten Allergene, unterdrücken.

Es sind einige Funktionen bekannt mit denen die durch eine spezifische Immuntherapie induzierten regulatorischen T-Zellen allergiehemmende Effekte ausüben:

- _ Verschiebung der Immunantwort vom allergischen Th2-Typ hin zum Th1-Typ, was einen Shift von der IgE AK zur IgG AK Produktion bedeutet. IgG AK binden an das Allergen und verhindern so dessen Bindung an die auf den Mastzellen sitzenden IgE AK. So wird der zentrale die allergische Reaktion auslösende Vorgang unterdrückt.
- _ Freisetzung antientzündlicher Botenstoffe, die die lokale Entzündungsreaktion inhibieren
- _ Hemmung der Aktivität von Mastzellen, Monozyten und Makrophagen (Hemmung der Antigenpräsentation)

Für die spezifische Immuntherapie stehen vor allem Extrakte gegen Aero-Allergene (Pollen, Hausstaubmilbe, Schimmelpilze, manche Tierhaare) zur Verfügung. Weiters gibt es auch Präparate zur spezifischen Immuntherapie gegen Bienen- und Wespenstich-Gifte. Die berichteten Erfolgsraten der Therapie sind hoch, bei Insektenstich-Allergien etwa 70-90% der Fälle. Gegen Nahrungsmittel-Allergien gibt es zurzeit keine Präparate.

Vorübergehende lokale Reaktionen an der Applikationsstelle des Allergens (leichter Ausschlag an der Einstichsstelle bzw. Juckreiz und Schwellung im Mund) sind bei der spezifischen Immuntherapie relativ häufig. Es

kann auch zu leichten allergischen Reaktionen wie Niesen, tränenden Augen oder asthmatischen Beschwerden kommen. Allerdings treten nur selten schwere Nebenwirkungen auf.

Im Allgemeinen werden Allergenextrakte als Molekülmischungen zunächst in langsam ansteigender Dosis verabreicht, bis eine vom Arzt festgelegte Erhaltungsdosis erreicht ist. Danach wird die Therapie mit dieser Dosierung über einen längeren Zeitraum fortgesetzt. Im Gegensatz zu einer verbreiteten Meinung sind die verabreichten Allergendosen relativ hoch und liegen deutlich über jenen der natürlichen Exposition.

Zurzeit haben sich zwei Formen der spezifischen Immuntherapie durchgesetzt:

- _Subkutane Immuntherapie (SCIT)
- _Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Von beiden Behandlungsformen gibt es mehrere Varianten, die sich hinsichtlich der Art der Initial- und Erhaltungstherapie unterscheiden.

Subkutane Immuntherapie (SCIT)

Bei der SCIT werden die Allergene subkutan (unter die Haut) gespritzt. Es gibt zwei Therapievarianten, die Kurzzeit- und die Langzeittherapie.

Langzeittherapie

Es ist das die ursprüngliche Therapieform und sie ist am besten dokumentiert. In der ersten Behandlungsphase (Initialphase) werden dem Patienten, meist einmal wöchentlich, ansteigende Mengen des Allergenextraktes in den Oberarm gespritzt.

Sobald die vom behandelnden Arzt festgelegte Erhaltungsdosis erreicht ist, werden die Abstände zwischen den Injektionen auf zumeist 6 Wochen ausgedehnt. Die Behandlungsdauer beträgt dann meist drei Jahre, es kann aber auch eine längere, in manchen Fällen lebenslange, Behandlungsdauer erforderlich sein.

Bei einer Allergie gegen Baumpollen beginnt man mit der Therapie am besten im Sommer, bei einer Allergie gegen Gräserpollen im Herbst, so dass bis zur Blüte noch genug Zeit ist, um einen initialen Schutz aufzubauen. Die Wirksamkeit der Therapie ist für Pollen, Insektengifte, Schimmelpilze, Milben und Tierhaare sehr

gut dokumentiert. Meist tritt eine deutliche Abnahme der Beschwerden bereits nach einem Jahr ein.

Kurzzeittherapie

Die Kurzzeittherapie ist eine mögliche Alternative für Pollenallergiker und kann noch kurz vor der Blütezeit durchgeführt werden. Dabei werden in wöchentlichen Abständen 7 Injektionen eines Pollenextraktes in ansteigender Dosierung verabreicht. Auch bei dieser Therapieform ist die Erfolgsrate hoch. Empfohlen wird, die Behandlung in den beiden Folgejahren vor der Pollensaison zu wiederholen.

Rekombinante „Allergie-Impfstoffe“

Bei den herkömmlichen Hyposensibilisierungen kommen, ähnlich wie bei den oben beschriebenen Labortests, aus natürlichen Quellen gewonnene wenig standardisierte Allergengemische zum Einsatz, mit allen sich daraus ergebenden Nachteilen. Einigen Forschern ist es in den letzten Jahren gelungen rekombinante Allergene zu erzeugen und diese im Vergleich zum originalen Allergen so zu verändern, dass sie komplikationslos in hohen Dosen, vergleichbar einem Impfstoff, verabreicht werden können. Es konnte gezeigt werden, dass die mehrmalige kurzfristige Verabreichung dieses neuartigen „Allergie-Impfstoffes“ die Bildung von gegen das Allergen gerichteten IgG AK hervorruft. Diese IgG AK binden an das Allergen und verhindern so seine Bindung an die an Mastzellen sitzenden IgE AK und somit die Auslösung der allergischen Symptome.

Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Bei dieser Therapieform werden die Allergene in Form von Schmelztabletten, als Spray oder als Tropfen unter der Zunge deponiert, dort zur Resorption über die Mundschleimhaut einige Zeit belassen und dann geschluckt. Ein praktischer Vorteil ist, dass die Behandlung nach anfänglicher ärztlicher Unterweisung zu Hause erfolgen kann. Je nach Hersteller werden eine gleichbleibende oder zunächst eine über 10 Tage ansteigende Dosis verabreicht. Die Einnahme muss täglich erfolgen, die Therapiedauer beträgt drei Jahre.

Es können die häufigsten Allergietypen mit Ausnahme von Insektengiftallergien so behandelt werden. Die vorliegenden Studien sprechen für eine wesentlich bessere Wirksamkeit bei Einnahme von Tabletten. Diese stehen

allerdings gegenwärtig nur zur Behandlung von Gräserpollen-Allergien zur Verfügung.

Symptomatische Therapie

Zur Linderung und Prophylaxe allergischer Symptome gibt es eine Reihe von Präparaten.

Antihistaminika

Histamin ist der wichtigste Botenstoff der allergischen Reaktion und wird von den im Zuge der allergischen Reaktion aktivierten Mastzellen freigesetzt. Der Mediator bindet an und aktiviert Histamin-Rezeptoren auf anderen Zellen. Es gibt vier Arten von Histaminrezeptoren, wobei durch die Bindung des Histamins an H1-Rezeptoren die allergie-typischen Symptome verursacht werden. Dazu gehören Nesselsucht und Hautrötung (Erweiterung kleiner Blutgefäße), Juckreiz und Schmerzen (Reizung von Nervenfasern), Bronchospasmen (Verengung der Atemwege), Verengung größerer Blutgefäße und Darmkrämpfe (Kontraktion glatter Muskelzellen).

Antihistaminika sind Medikamente, die an Histamin-Rezeptoren binden und so die Bindung des Histamins an die Zielzellen verhindern. Die sog. H1-Rezeptor-Blocker der 1. Generation konnten die Blut-Hirnschranke passieren und hatten eine stark beruhigende Wirkung auf das Gehirn. Sie werden deshalb heute nur mehr äußerlich (Augentropfen, Salben) verwendet. Es stehen heute weiterentwickelte Präparate der 2. und 3. Generation zur Verfügung. Sie wirken nicht sedierend, ein gewisses Risiko ist allerdings das Auftreten von Herz-Rhythmusstörungen bei einigen Substanzen.

Mastzellstabilisatoren

Wenn Allergene an die an der Oberfläche der Mastzellen befindlichen IgE AK binden, bewirkt dies deren Degranulation und es werden jene Botenstoffe freigesetzt, die die Allergie-typischen Symptome hervorrufen. Mastzellstabilisatoren hemmen die Degranulation von aktivierten Mastzellen und damit die Freisetzung von Histamin und von anderen Entzündungsmediatoren.

Gegenwärtig sind vor allem zwei Cromogene, die Cromoglicinsäure und Nedocromil-Natrium, in Verwendung. Die Präparate stehen zur äußerlichen Anwendung (Augentropfen, Nasensprays) und zur Inhalation zur Asthmaprophylaxe zur Verfügung. Wegen ihres langsa-

men Wirkungseintritts sind sie nicht für die Akutbehandlung geeignet und müssen wegen ihrer relativ kurzen Halbwertszeit mehrmals täglich angewendet werden.

Glucocorticoide

Die Entzündungsreaktion ist eine Reaktionsweise des Organismus gegen schädliche äußere Einflüsse wie Infektionen, Verletzungen, Überbeanspruchungen, etc. An einer entzündlichen Reaktion sind verschiedene Zellen (Entzündungszellen) und Botenstoffe (Entzündungsmediatoren), die von diesen Zellen freigesetzt werden, beteiligt. Die typischen Symptome einer Entzündung sind Dolor (Schmerz), Rubor (Rötung) und Calor (Erwärmung).

Die Allergie ist eine besondere Art einer entzündlichen Reaktion. Sie wird durch bestimmte – für die Allergie typische – Entzündungszellen und den von ihnen produzierten Botenstoffen hervorgerufen.

Als Reaktion auf entzündliche Vorgänge kann der Körper entzündungshemmende Substanzen, die Glucocorticoide, herstellen. Diese haben die Fähigkeit entzündliche Vorgänge abzuschwächen bzw. überschießende entzündliche Reaktionen zu verhindern.

Glucocorticoide binden an einen Rezeptor, der sich in verschiedenen Formen in fast allen Körperzellen findet. Durch die Bindung wird die Bildung entzündungshemmender Botenstoffe stimuliert und die Bildung entzündungsfördernder Proteine gehemmt.

Glucocorticoide können künstlich hergestellt werden und als Medikamente bei entzündlichen Erkrankungen, auch bei der Allergie, verabreicht werden. Die Verabreichung kann so erfolgen, dass sich das Medikament im gesamten Organismus verteilt (Tabletten, Infusionen, ...) oder dass es seine Wirkung in erster Linie in einem bestimmten Anwendungsgebiet entfaltet (Salben, Augentropfen, Inhalator u. a.).

Leukotrienantagonisten

Leukotriene sind Botenstoffe, die im Rahmen von entzündlichen Vorgängen von jenen Zellen, die an der Entzündung beteiligt sind, freigesetzt werden. Diese Botenstoffe binden an spezielle Rezeptoren an jenen Zielzellen, die an der Entstehung der Symptome der Allergie beteiligt sind.

Leukotrien-Antagonisten sind Substanzen, die sich auf Leukotrien-Rezeptoren (LTD₄-Rezeptoren, Cys-LT₁-Rezeptoren) auf den Zielzellen setzen und so die Bindung der Leukotriene an diese Zielzellen verhindern. Ohne die Bindung der Leukotriene kommt es zu keiner Aktivierung dieser Zellen und zur Abschwächung der Allergie-Symptome.

Wirksam sind die Präparate bei Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Nesselsucht und Neurodermitis.

Beim Asthma bewirken diese Medikamente eine Entzündungshemmung und eine Reduktion der Schleimbildung. Diese Präparate können in der Prophylaxe und Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma (Asthmastufe 2) als alleinige Therapie eingesetzt werden. Sie können auch als ergänzende Medikation helfen den Glucocorticoidbedarf zu reduzieren.

Monoklonale Antikörper (AK)

Die IgE AK stehen im Mittelpunkt der allergischen Typ I Sofortreaktion. Da IgE AK Eiweißstoffe sind, können AK gegen sie gebildet werden. Es ist gelungen einen AK herzustellen, der durch seine Bindung an IgE AK diese in ihrer Funktionsweise blockiert. Dieser AK wird bei schwerem allergischem Asthma und auch bei Nesselsucht therapeutisch verabreicht.

Immunmodulatoren und Immunsuppressiva

Beide Medikamentengruppen werden zur Behandlung des atopischen Ekzems (Neurodermitis) verwendet. Immunmodulatoren wirken entzündungshemmend, indem sie die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen und die Aktivität von T-Zellen hemmen. Immunmodulatoren werden äußerlich als Salben angewendet, Immunsuppressiva werden oral eingenommen.

Therapie der schweren anaphylaktischen Reaktionen

In seltenen Fällen kann eine allergische Reaktion Symptome im ganzen Organismus hervorrufen (systemische Auswirkung). Man nennt dies eine anaphylaktische Reaktion (s. S. 25).

Die Symptome betreffen

- _Haut: Juckreiz, Rötung, Quaddeln, allgemeine Schwellung
- _Magen-Darm-Trakt: Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- _Atemwege: rinnende Nase, Heiserkeit, leichte Atemnot > zunehmende schwere Atemnot, Kehlkopfschwellung, Atemkrämpfe, Blauverfärbung von Haut und Schleimhäuten
- _Herz-Kreislauf-System: Herzrasen, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen > Schock > Kreislaufstillstand

Abgesehen von lokalen und leichten Allgemeinreaktionen (Stadium I) unterscheidet man zwischen ausgeprägten (Stadium II) und bedrohlichen Allgemeinreaktionen (Stadium III) sowie solchen mit Herz- Kreislauf-Versagen (Stadium IV). In jedem Fall ist unverzüglich mit einer Therapie zu beginnen.

Spätestens ab dem Stadium III besteht die wichtigste Maßnahme in der Gabe von Adrenalin (vorzugsweise 0,3 mg–0,5 mg intramuskulär in die Außenseite des Oberschenkels). Reicht das nicht aus und droht ein Atem- und Kreislaufstillstand, sollte Adrenalin (1 mg Adrenalin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung) intravenös gegeben werden; alternativ kann auch eine Dauerinfusion (ca. 0,05-1 micro-g/kg/min) unter laufender Kontrolle der Kreislaufparameter verabreicht werden. Zusätzlich können in Abhängigkeit von der Symptomatik, Antihistaminika (Präparate der 1. Generation, auch intravenös), Glucocortikoide, Bronchodilatoren (β_2 Sympathomimetika) und Sauerstoff (100 % O₂ mit hohem Flux) gegeben werden. Wenn immer möglich, sollte die Therapie unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Da aber bei schweren Akut-Reaktionen von Personen mit Nahrungsmittel- und Insektengiftallergien meist kein Arzt zur Verfügung steht, ist für eine Selbstmedikation vorzusorgen. Dazu gibt es Notfallsets mit einem Adrenalin-Autoinjektor zur intramuskulären Injektion (Einzeldosis gewichtsadaptiert), mit einem H₁-Antihistaminikum, einem Glucocorticoid und für Patienten mit Asthma mit einem inhalativen Bronchodilatator.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 3. Kateryna Kon/Shutterstock
Abb. 4. Dr. Volker Brinkmann/Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin
Abb. 5. iStock.com/normaals
Abb. 6a. Dr. Edwin P. Ewing, Jr./CDC
Abb. 7a. Katerynakon/Dreamstime.com
Abb. 8. Juan Gaertner /Shutterstock
Abb. 11b. Juan Gaertner/Shutterstock
Abb. 12. Edmund Alexander/Medical Illustration & Animation

Abb. 12a. Legger/Dreamstime.com
Abb. 13b. Juan Gaertner /Shutterstock
Abb. 14b. Burgstedt/Dreamstime.com
Abb. 17. Designua/Dreamstime.com
Abb. 18. Galderma SA/PCDS
Abb. 19. James Heilman, MD. Lizenz: CC BY-SA 3.0 (ohne Veränderungen)
Abb. 24 (links). Texnik. Lizenz: CC BY-SA 3.0 (ohne Veränderungen)
Abb. 24 (rechts). Saiyood Srikamon/Dreamstime.com.
Abb. 26. Verena Niederberger et al. FASEB-J. 1999; 13:843–856

Impressum / Herausgeber & Redaktion:

Mühl-Speiser-Bauer-Spitzauer und Partner_Fachärzte
für medizinische und chemische Labordiagnostik OG
1210 Wien_Kürschnergasse 6b_FN 364646w

Autoren:

Univ.-Prof. DDR. Pierre Hopmeier
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer

Der vorliegende Leitfaden erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Unter besonderen Umständen können in Einzelfällen auch andere Vorgangsweisen als in diesem Leitfaden empfohlen sinnvoll sein. Die Herausgeber übernehmen keine Haftung für Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität der Inhalte. Literatur bei den Autoren.
Stand: September 2019

LABORS.AT



Modernste Labormedizin

Telefon_[01] 260 53 – 0
Fax_[01] 260 53 – 500
Mail_mail@labors.at
www.labors.at

_MR Dr. J. Bauer
_Univ.-Prof. Dr. G. Endler
_Univ.-Doz. Dr. M. Exner
_Dr. E. Mühl
_Dr. M. Mühl
_Univ.-Prof. Dr. W. Speiser
_Univ.-Prof. Dr. S. Spitzauer
_Dr. S. Wagner
_Dr. P. M. Winter

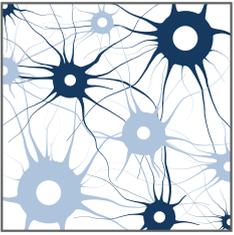
Alle Laboruntersuchungen aus einer Hand

Proben

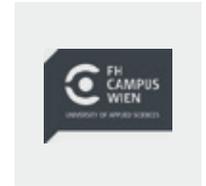
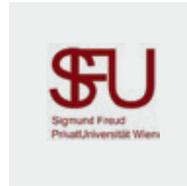
- Blut
- Harn
- Stuhl
- Abstrich
- Spermogramm
- Gerinnungskontrolle, z.B. Marcoumar
- Quantiferon-Test
- Lymphozyten-Typisierung

Funktionstests / Profile

- Blutzucker-Belastungstest
- Lactose-Belastungstest
- Fructose-Belastungstest
- Cortisol im Speichel



VIENNA MEDICAL INNOVATION CENTER



Im Vienna Medical Innovation Center (VMIC) in 1210 Wien, Kürschnergasse 6B, sind auf 11.000 m² auf dem letzten technischen Stand ausgestattete diagnostische Labors in den Bereichen Medizinische Chemie, Mikrobiologie und Pathologie etabliert.

Das VMIC ist nicht nur ein Analytikzentrum, sondern auch ein Lehr- und Fortbildungszentrum für Personen, die mit der Erhebung und Interpretation von Laborbefunden beschäftigt sind. Medizinisches Wissen vermittelnde Institutionen wie die Sigmund Freud Universität, der FH Campus Wien, die Fachhochschule Wiener Neustadt, der Berufsverband Österreichischer Internisten und der Berufsverband der ArztassistentInnen nutzen die Infrastruktur des VMIC für die Abhaltung von Lehrveranstaltungen.

