

**Hochschule für angewandte
Wissenschaften Hamburg
Fachbereich Ökotrophologie**

**Stillen und Prävention
von
atopischen Erkrankungen**

Diplomarbeit

vorgelegt am 28.04.2004

von

Karen Beck
Butenhof 30a
23560 Lübeck

Referenten:

Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer
(Betreuende Professorin)

Prof. Dr. Michael Hamm
(Koreferent)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis		4
Abbildungsverzeichnis		6
Abkürzungsverzeichnis		7
1	Einleitung	8
1.1	Zielsetzung	11
1.2	Abgrenzung	11
2	Atopie und Allergie	12
2.1	Historische Vorbemerkungen	12
2.2	Definition Atopie	14
2.2.1	Atopie Risiko	14
2.3	Definition Allergie	15
2.3.1	Voraussetzungen zur Entwicklung allergischer Erkrankungen	15
2.3.2	Allergische Reaktionstypen	16
2.3.2.1	Typ I-Allergie	17
2.3.2.2	Typ II-Allergie	17
2.3.2.3	Typ III-Allergie	18
2.3.2.4	Typ IV-Allergie	18
2.3.2.5	Erweiterte Klassifikation der Allergietypen	18
3	Das Immunsystem	20
3.1	Die Zellen des Immunsystems	20
3.1.1	Monozyten und Makrophagen	20
3.1.2	Neutrophile Granulozyten	21
3.1.3	Eosinophile Granulozyten	21
3.1.4	Basophile Granulozyten und Mastzellen	22
3.1.5	T-Lymphozyten	22
3.1.6	B-Lymphozyten	23
3.1.7	Gedächtniszellen	24

3.2	Humorale Bestandteile des Immunsystems	24
3.2.1	Interleukine (IL)	25
3.2.2	Interferone (IFN)	27
3.2.3	Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF)	27
3.2.4	Weitere Mediatoren	27
3.3	Die Immunglobuline (Ig)	29
4	Atopische Erkrankungen	30
4.1	Allergische Konjunktivitis	31
4.2	Allergische Rhinitis	32
4.3	Allergische Rhinokonjunktivitis	33
4.4	Urtikaria und Angioödem	34
4.5	Atopische Dermatitis	37
5	Evidenz-basierte Medizin (EbM)	41
5.1	Verfahren der Evidenz-basierten Medizin	41
5.2	Vorgehensweise zur Einteilung der Studien	42
5.3	Methodik	44
6	Beschreibung und Auswertung der Studien	44
6.1	von Berg et al. (2003): The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study	45
6.1.1	Methodik	45
6.1.2	Ergebnisse	48
6.1.3	Diskussion	50
6.2	Schoetzau et al. (2002): Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age	53
6.2.1	Methodik	53
6.2.2	Ergebnisse	55
6.2.3	Diskussion	57

6.3	Saarinen/Kajosaari (1995): Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow up study until 17 years old	59
6.3.1	Methodik	59
6.3.2	Ergebnisse	62
6.3.3	Diskussion	66
6.4	Sears et al. (2002): Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults	67
6.4.1	Methodik	68
6.4.2	Ergebnisse	69
6.4.3	Diskussion	72
6.5	Kalliomäki et al. (2001): Probiotics in primary prevention of atopic disease	75
6.5.1	Methodik	76
6.5.2	Ergebnisse	77
6.5.3	Diskussion	79
6.6	Dreborg (2003): Dietary prevention of allergy, atopy, and allergic diseases	81
6.6.1	Methodik	81
6.6.2	Ergebnisse	83
6.6.3	Diskussion	84
7	Zusammenfassung der Studien	86
7.1	Grundsätzliche Probleme bei der Durchführung von Studien	90
8	Abschließende Betrachtung	91
8.1	Persönliches Resümee	93
	Literaturverzeichnis	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risiko, eine atopische Krankheit zu entwickeln	14
Tabelle 2:	Einteilung nach Coombs und Gell (1963)	17
Tabelle 3:	Erweiterte Klassifikation der Einteilung pathogener Immunreaktionen nach Coombs und Gell	19
Tabelle 4:	Urtikaria-Typen und ihre Auslöser	35
Tabelle 5:	Nomenklatur der atopischen Dermatitis	37
Tabelle 6:	Formen primärer und sekundärer Effloreszenzen	38
Tabelle 7:	Innere Bedingungen und äußere Auslöser der Atopischen Dermatitis	40
Tabelle 8:	Ergebnisse des Ein-Jahres-Follow-up: Verteilung atopischer Erkrankungen unter Berücksichtigung der verschiedenen Studiennahrungen	49
Tabelle 9:	Alter der Säuglinge bei der ersten Fütterung von Beikost und Anzahl der Unterschiedlichen Nahrungsmittelgruppen in den Wochen 1 - 24 unter Berücksichtigung der AD-Manifestation	57
Tabelle 10:	Zahl der Probanden in den drei Studiengruppen bei Nachuntersuchungen im Alter von 1 - 17 Jahren	60
Tabelle 11:	Prozentuale Häufigkeit von manifestierter Atopie in den drei Studiengruppen bei jeweiligen Follow-up Untersuchungen	63
Tabelle 12:	Prozentuale Häufigkeit von positiver und negativer Familienanamnese bei den jeweiligen Follow-up Untersuchungen	64
Tabelle 13:	Häufigkeit von Atopie im Alter von 13 und 21 Jahren und Asthma im Alter von 9 - 26 Jahren in der gesamten Population und in den beiden Studiengruppen	70

Tabelle 14: Verbreitung von wheezing und Asthma mit Atemwegs- überempfindlichkeit (airway hyper-responsiveness AHR) im Alter von 9 - 26 Jahren in der gesamten Studienpopulation und in den beiden Studiengruppen	70
Tabelle 15: Effekt der Dauer des Stillens auf die Entwicklung von Atopie im Alter von 13 und 21 Jahren und Asthma im Alter von 9 Jahren	71
Tabelle 16: Beispiele für die Häufigkeit von Atopie bei 13 und 21 Jahren und Asthma bei 9 Jahren, zwischen nicht gestillten und gestillten Kindern, mit negativer und positiver Familienhistorie	71
Tabelle 17: Darstellung einiger unterschiedlicher Kriterien aus den Studien von Schoetzau et al., Saarinen/Kajosaari und Sears et al.	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der allergischen Rhinitis bei 13- bis 14-jährigen Kindern	8
Abbildung 2: Voraussetzung und Phasen der Entwicklung einer Allergie	16
Abbildung 3: Venn-Diagramm zur Überlappung atopischer Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter	30
Abbildung 4: Verbreitung von manifestierter Atopie und kumulativer Häufigkeit von latenter Atopie in der Studie mit anfangs 236 Kindern vom ersten bis zum 17ten Lebensjahr	63
Abbildung 5: Verbreitung von Atopie und wesentlicher Atopie im Alter von 17 Jahren, ermittelt bei allen Kindern und unterschieden nach positiver und negativer familiärer Atopie-Vererbung	64
Abbildung 6: Verbreitung von Atopischem Ekzem, Nahrungsmittelallergien und Atemwegsallergien in der gesamten Kohorte von anfangs 236 Kindern während 17 Jahren Follow-up Untersuchungen	65
Abbildung 7: Behandlungseffekt von Lactobazillus GG auf die Häufigkeit vom Atopischen Ekzem	78

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AE	Atopisches Ekzem
AEDS	Atopisches Ekzem/Dermatitis Syndrom
AM	Allergiemaniifestation
CI	Confidence Interval
E.	Effloreszenzen
EAACI	<u>E</u> uropäische <u>A</u> kademie für <u>A</u> llergologie und klinische (engl. <u>c</u> linical) <u>I</u> mmunologie
eHF-K	extensiv hydrolisierte Kaseinnahrung
eHF-M	extensiv hydrolisierte Molkennahrung
FA	Familienanamnese
GINI-Studie	German Infant Nutritional Intervention Study
HA	Hypoallergen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KMF	Kuhmilchformula
L.GG	Lactobazillus GG
MM	Muttermilch
MAF	Makrophagen-aktivierender-Faktor
NA-GIT	Nahrungsmittel-Allergie mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt
OR	Odds Ratio
pHF-M	partiell hydrolisierte Molkennahrung
RAST	Radioallergosorbenttest
T _H	T-Helferzellen
T _K	T-Killerzellen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
T _S	T-Suppressorzellen
U.	Urtikaria
UV	Ultraviolett

1 Einleitung

Seit Jahrzehnten ist weltweit eine drastische Zunahme von allergischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Heuschnupfen (Rhinokonjunktivitis) und atopisches Ekzem zu verzeichnen. Eine international durchgeführte Studie hat ergeben, dass es bei der Häufigkeitsverteilung große regionale Unterschiede gibt. Großbritannien, Neuseeland und Australien weisen die höchsten Raten für Asthma (30-35%), Heuschnupfen (ca. 20%) und atopisches Ekzem (15-20%) auf. Albanien und Indonesien bilden das Schlusslicht: Asthma (2-3%), Heuschnupfen (4-5%) und atopisches Ekzem (1-2%). Deutschland liegt bei dieser Studie auf einem der mittleren Plätze.

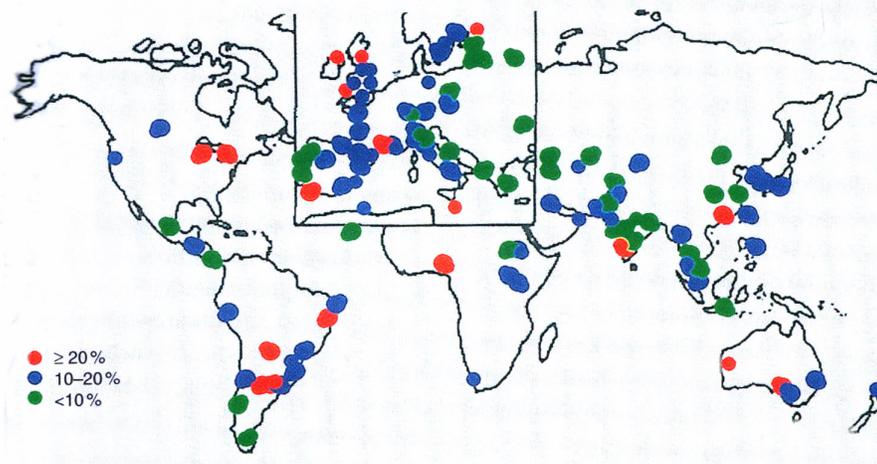


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der allergischen Rhinitis bei 13- bis 14-jährigen Kindern (Quelle: Ring, 2004, S. 53).

Aber auch in Deutschland hat es bisher mehrere epidemiologische Untersuchungen bezüglich der Allergiehäufigkeiten gegeben. Regionale Unterschiede haben sich hierbei zwischen West und Ost und zwischen Nord und Süd ergeben. Einige Beispiele:

- Bei der Allergie gegen Gräserpollen lässt sich eine Zunahme von Norden nach Süden verzeichnen. In Bayern beträgt die Häufigkeitsrate bis zu 40%.
- Heuschnupfen und Asthma sind, unmittelbar nach der Wiedervereinigung, in der ehemaligen DDR signifikant niedriger gewesen als in der BRD. Seit Mitte

der 90er Jahre steigt aber auch in den neuen Bundesländern die Häufigkeit von Heuschnupfen an. Besonders betroffen hiervon sind Kinder.

- Unter einer Allergie leiden, nach eigenen Angaben, ca. 10-20% der erwachsenen Bundesbürger.
- Bei Kindern zeigen sich altersabhängige Erkrankungsrate. So leiden unter den 5- bis 6-jährigen Kindern 2-5% an Asthma, 6-9% an atopischem Ekzem und 1-7% an Heuschnupfen. Die Heuschnupfenrate steigt bei 9- bis 10-jährigen Kindern auf ca. 10% an. Die Erkrankungen finden sich bei westdeutschen Kindern häufiger als bei ostdeutschen (Ring, 2004, S. 53).

Die Ursachen für die Zunahme der Allergien sind bis heute noch unklar (Ring, 2004, S. 54). Viele Faktoren spielen dabei eine Rolle. Es werden immer wieder die verschiedensten Hypothesen aufgestellt. Studien sollen die Annahmen beweisen oder widerlegen.

Das Ergebnis einer Studie zwischen Bauernkindern und Stadtkindern hat ergeben, dass Bauernkinder weniger Asthma und Heuschnupfen entwickeln als Stadtkinder. Atopische Ekzeme sind in beiden Gruppen gleich häufig (www.ncbi.nlm.nih.gov, Abstract: Riedler et al., 2001).

Da die Ursachen für das stetige Ansteigen der Allergien noch immer nicht vollständig geklärt sind, werden zahlreiche Maßnahmen zur Verhinderung einer Erkrankung empfohlen. Bei diesen Präventionsmaßnahmen wird zwischen primärer, sekundärer und tertiärer Prävention unterschieden:

- Primäre Prävention = Maßnahmen zur Verhütung von Krankheiten, d.h.: Beeinflussung oder Beseitigung ursächlicher Faktoren, die für eine Krankheitsentstehung oder -übertragung verantwortlich sind.
- Sekundäre Prävention = möglichst frühe Erkennung einer Krankheit vor deren klinischen Manifestation sowie die Prophylaxe bei gefährdeten Personen.
- Tertiäre Prävention = Maßnahmen zur Verhütung von Spätschäden und Spätfolgen nach einer aufgetretenen Erkrankung, sowie Maßnahmen zur Rehabilitation (Ring, 2004, S. 342).

Bei den Maßnahmen, die zur Vorbeugung allergischer Erkrankungen angeraten werden, handelt es sich fast ausschließlich um Primärpräventionen. Die wichtigste Maßnahme ist die Allergenkarrenz, d.h. die Meidung krank machender Allergene.

- Hausstaubmilben: Verringerung der Milbenkonzentration durch Sanierung, spezielle Allergikermatratzen und -bettzeug, Verzicht von Teppichen und Vorhängen besonders im Schlafzimmer (besser: wischbare Fußböden und Jalousien), waschbare Kuscheltiere verwenden (Wahn et al., 1987, S. 131f)
- Tierepithelien: keine Haustierhaltung, engen Kontakt zu betreffender Tierart vermeiden (Illing, 1997, S. 64).
- Pollen: blühende Wiesen und Felder meiden, Fenster nicht ständig offen haben, Pollenflugzeiten beachten, evtl. geeignete Pollenschutzgitter und -filter an Fenster und PKW-Lüftung anbringen (Wahn et al., 1987, S. 133).
- Kontaktallergien: entsprechende Stoffe meiden z.B. Modeschmuck (Kobalt, Nickel), Chemikalien in Reinigungs- und Pflegemitteln... (Ring, 2004, S. 344).
- Rauchen: Zigarettenrauch hat einen starken immunmodulierenden Effekt, der bereits pränatal wirken kann (Illing, 1997, S. 65), deshalb sollten Schwangere nicht rauchen, auch nicht nach der Entbindung! In der gesamten Wohnung und im PKW (bei Mitnahme von Kindern) sollte auf das Rauchen verzichtet werden (Wahn et al., 1987, S. 134).
- Schimmelpilzsporen: „stehende Feuchtigkeit“ vermeiden → Badezimmer, Fensterrahmen, weitere Quellen von Pilzsporen: Blumenerde, verdorbenes Obst und Gemüse, feuchtes Holz und Laub (Wahn et al., 1987, S. 134).
- Ernährung: derzeitige Empfehlung: Säuglinge möglichst 4-6 Monate stillen oder stark hydrolisierte hypoallergene Säuglingsnahrung füttern, später allergenarme Beikostfütterung
- Bei Atopiegefährdeten Frauen mit Kinderwunsch sollten die Präventionsmaßnahmen nach Möglichkeit bereits vor, aber spätestens während der Schwangerschaft beginnen (Ring, 2004, S. 344).

1.1 Zielsetzung

Die Fragestellung dieser Diplomarbeit ist, ob es eine Prävention vor der Entwicklung atopischer Erkrankungen im Säuglings- und Kleinkindalter gibt und, ob Stillen eine geeignete Möglichkeit dafür bietet. Ebenfalls werden der präventive Effekt hypoallergener Säuglingsnahrungen und die frühzeitige Gabe spezieller Probiotika bewertet. Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Aussage über den möglichen präventiven Effekt des Stillen, der Fütterung von Hydrolysatnahrung oder der Gabe von Probiotika zu machen. Anhand der von mir untersuchten Studien soll dieses Ziel bestätigt oder widerlegt werden.

1.2 Abgrenzung

Diese Diplomarbeit enthält keinen Teil über die verschiedenen Verfahren der Allergiediagnostik, der Atopie Früherkennung und der Atopie Prophylaxe. Maßnahmen zu Atopie Prävention werden kurz in Kapitel 1 (Einleitung) und teilweise bei den entsprechenden Erkrankungen angesprochen. Die Verfahren der Hyposensibilisierung, sowie die medikamentöse Behandlungstherapie der einzelnen Erkrankungen, werden nicht behandelt. Eine Analyse der Muttermilch (Zusammensetzung, enthaltene Substanzen usw.) findet nicht statt. Ebenso erfolgt keine differenzierte Beschreibung des Lactobazillus GG.

Die in Kapitel 3 „Das Immunsystem“ beschriebenen Zellen und weiteren Bestandteile des Immunsystems zeigen lediglich einige der wichtigsten, an einer Immunreaktion beteiligten Komponenten dar. Die Aufzählung erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Bei der Beschreibung der atopischen Erkrankungen in Kapitel 4, wird das Krankheitsbild Asthma bronchiale nicht besprochen. Die Ursachen und Mechanismen, die für diese Erkrankung verantwortlich gemacht werden können, sind sehr vielschichtig. Einige Asthmaerkrankungen sind berufsbedingt, so z.B.: Mehlstaub - Bäcker, Baumwollstaub - Textilindustrie (Ring, 2004, S. 118). Andererseits kann ein Heuschnupfen (allergische Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis) durch so genannten „Etagenwechsel“ zum Asthma bronchiale führen (Illing, 1997, S. 233). Eine besonders schwere Form

der allergischen Reaktion, die Anaphylaxie, sowie Nahrungsmittel- und Insektengiftallergien werden von mir ebenfalls nicht weiter beschrieben.

Bei den von mir erwähnten Erkrankungen handelt es sich um eine Auflistung der wichtigsten Merkmale und Auslöser. Die Liste stellt in ein nicht vollständiges Bild der jeweiligen Erkrankung dar.

Auf die im Körper stattfindenden immunologischen Reaktionen, und der daran beteiligten Bestandteile des Immunsystems (Zellen, Mediatoren, Immunglobuline usw.), gehe ich ebenfalls nicht weiter ein.

Bei den in Kapitel 6 besprochenen Studien, sind die Ergebnisse so von mir übernommen worden. Eine Überprüfung der statistischen Berechnungen ist in diesem Zusammenhang nicht möglich. Dies gilt besonders für den Artikel von Dreborg (Kapitel 6.6). Bei seiner Kritik an der GINI-Studie (Kapitel 6.1) bezieht er sich auf zahlreiche andere Studien. Eine Beurteilung der angesprochenen Studien, zwecks Überprüfung der Richtigkeit von Dreborgs Aussagen, würde den Rahmen dieser Diplomarbeit bei weitem überschreiten.

2 Atopie und Allergie

2.1 Historische Vorbemerkungen

Bereits seit der Antike sind Ekzemkrankheiten bekannt, können jedoch aufgrund unzureichender Beschreibungen nicht exakt zugeordnet werden. Diese Hauterkrankungen galten damals als Ablagerungen innerer Erkrankungen oder als Folge einer ungeeigneten Ernährung und wurden mit äußeren Heilmitteln wie Ölen, Salben und Salzwasser behandelt (Illing et al., 1991, S. 9).

Der ägyptische Pharao Menes könnte der erste Allergiker der Weltgeschichte gewesen sein. Hieroglypheninschriften aus dem Jahre 2641 v. Chr. besagen, dass er nach dem Stich einer Wespe gestorben sein soll (Ring, 2004, S. 15). Als der erste uns heute bekannte Atopiker gilt Kaiser Augustus (63 v. Chr. – 14 n. Chr.). Der römische Schriftsteller Suetonius (geboren 69 A. D.) beschreibt in seinem Buch „De Vita Caesarum“ das chronisch rezidivierende Krankheitsbild des Kaisers mit atopischem Ek-

zem, Asthma bronchiale und saisonaler Rhinitis. Durch Weiterverfolgung der von Suetonius angegebenen Literaturhinweise ließ sich für das Julisch–Claudische Kaiserhaus eine atopische Familienanamnese belegen. Hiernach sollen der Kaiser Claudius an einer Rhinokonjunktivitis und dessen Sohn Britannicus an einer Pferdehaarallergie gelitten haben (Diepgen, 1991, S. 15).

In den frühen medizinischen Büchern findet man kaum Hinweise auf das atopische Ekzem.

1796 erwähnt Girtanner die „unechte Krätze“, die aber nicht sicher mit der atopischen Dermatitis identisch ist (Illing et al., 1991, S. 9).

1808 berichtet R. Willan von einem prurigo–ähnlichen Hautzustand mit charakteristischem Juckreiz.

1860 beschreibt von Hebra das von Willan erwähnte Krankheitsbild genauer und differenziert es in zwei verschiedene Prurigoformen.

1891 prägen L. Brocq und L. Jacquet den Begriff „Névrodermite“ = Neurodermitis der besagt, dass dem Juckreiz eine vermutete nervöse Komponente zugrunde liegt.

1892 beschreibt E. Besnier umfassend ein Krankheitsbild, welches er „Prurigo diathésique“ nennt, das heutige atopische Ekzem (Diepgen, 1991, S. 15).

1905 beschreiben die Kinderärzte C. von Pirquet und B. Schick eine verzögert auftretende Reaktion, die sie „Serumkrankheit“ nennen.

1906 führt C. von Pirquet hierfür den Begriff „Allergie“ (individuelle andersartige Reaktion) ein, als er den Zusammenhang zwischen der Serumkrankheit und einer nach wiederholten Injektionen desselben Serums auftretenden Anaphylaxie erkennt (Illing, 1997, S. 20).

1923 führen A. F. Coca und R. A. Cooke den Begriff Atopie für erblich prädisponierte, allergische Erkrankungen ein. Mit diesen Erkrankungen sind Asthma bronchiale und Heuschnupfen gemeint und sie müssen durch spontan vorhandene spezifische Antikörper nachgewiesen werden können (Diepgen, 1991, S. 15).

Zum Nachweis wird die 1921 von C. Prausnitz und H. Küstner entworfene Methode (die passive Übertragung allergischer Reaktionen mittels Serum zum Nachweis spezifischer Antikörper) angewendet (Illing, 1997, S. 21).

1933 führen F. Wise und M. B. Sulzberger den Begriff atopische Dermatitis ein (Diepgen, 1991, S. 15).

2.2 Definition Atopie

Der Begriff Atopie kommt aus dem Griechischen und bedeutet „das Ungewöhnliche, Sonderbare“ (Pschyrembel, 1986, S. 148). Man versteht darunter die genetisch determinierte Bereitschaft, Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Substanzen der Umwelt (Baum- und Gräserpollen, Sporen, Hausstaub, Nahrungsmittel usw.) zu entwickeln. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen können sich im Bereich der Schleimhäute und der Lunge als allergische Rhinitis (bei Einbeziehung der Augen als Rhinokonjunktivitis) und/oder als allergisches Asthma manifestieren. Auf der Haut kann solche Manifestation das atopische Ekzem bilden. Zwischen den atopischen Schleimhauterkrankungen und dem atopischen Ekzem besteht eine enge Bindung. Eine derartige Assoziation des atopischen Ekzems mit Asthma bronchiale und Heuschnupfen beobachtet E. Besnier bereits 1892. (Diepgen, 1991, S. 15).

2.2.1 Atopie Risiko

Bei den atopischen Erkrankungen sind familiäre Häufungen oft anzutreffen. Es liegt also nahe, dass eine genetische (Mit-)Ursache für das Auftreten dieser Erkrankungen verantwortlich ist. Durch Erhebung der Familienanamnese kann eingeschätzt werden, wie hoch das Risiko für ein Neugeborenes ist, eine atopische Erkrankung zu entwickeln (Illing, 1997, S. 17). Die nachfolgenden Zahlen in Tabelle 1 geben die Durchschnittswerte diesbezüglicher größerer Untersuchungen an:

Familienanamnese	Krankheitsrisiko
Beide Eltern sind gesund	5 – 15%
Ein Geschwisterkind ist Atopiker	25 – 35%
Ein Elternteil ist Atopiker	20 – 40%
Beide Eltern sind Atopiker	40 – 60%
Beide Eltern haben dieselbe Manifestation	60 – 80%

Tab. 1: Risiko, eine atopische Krankheit zu entwickeln (Quelle: Illing, 1997, S. 17)

2.3 Definition Allergie

Als Allergie werden unangemessene und gesteigerte Reaktionen des Immunsystems bezeichnet, die beim wiederholten Kontakt mit normalerweise harmlosen Substanzen auftreten können (Davies et al., 1991, S. 16). Die krank machende Überempfindlichkeit findet aufgrund einer immunologischen Sensibilisierung statt (Ring, 2004, S. 18). Hierbei handelt es sich um ein verändertes Verhalten auf ein Antigen (Allergen), das in einem sensibilisierten Organismus zur Auslösung krankhafter (allergischer) Reaktionen führt (Schopf et al., 1997, S. 16).

2.3.1 Voraussetzungen zur Entwicklung allergischer Erkrankungen

Nicht jedes Individuum, das einem Allergen ausgesetzt ist, entwickelt eine Allergie (Schopf et al., 1997, S. 87). Für die Entstehung allergischer und/oder atopischer Krankheiten sind verschiedene Voraussetzungen und Entwicklungsphasen verantwortlich. Personen mit einer genetischen Disposition werden Atopiker genannt. Bei ihnen können sich Allergien entwickeln, müssen es aber nicht (Kasper, 2000, S.173). Nach der Allergenexposition kommt es zur Sensibilisierung, d.h. das Immunsystem reagiert nicht mit einer Immunisierung gegen das betreffende Allergen, sondern es kommt zur Antikörperbildung = Sensibilisierung. In dieser Phase treten keine allergischen Reaktionen auf. Wenn der Organismus erneut mit dem Antigen konfrontiert wird, reagiert es mit den spezifischen Antikörpern oder sensibilisierten T-Zellen. Es kommt zu Entzündungen, die dann die Symptome der Allergie hervorrufen können (Schopf et al., 1997, S. 87). Damit es zum Ausbruch der allergischen Erkrankung kommen kann, müssen zu der Sensibilisierung noch weitere modulierende Faktoren hinzukommen. Dieses können z.B. Belastungssituationen, Stress oder Virusinfekte sein (Kasper, 2000, S. 173).

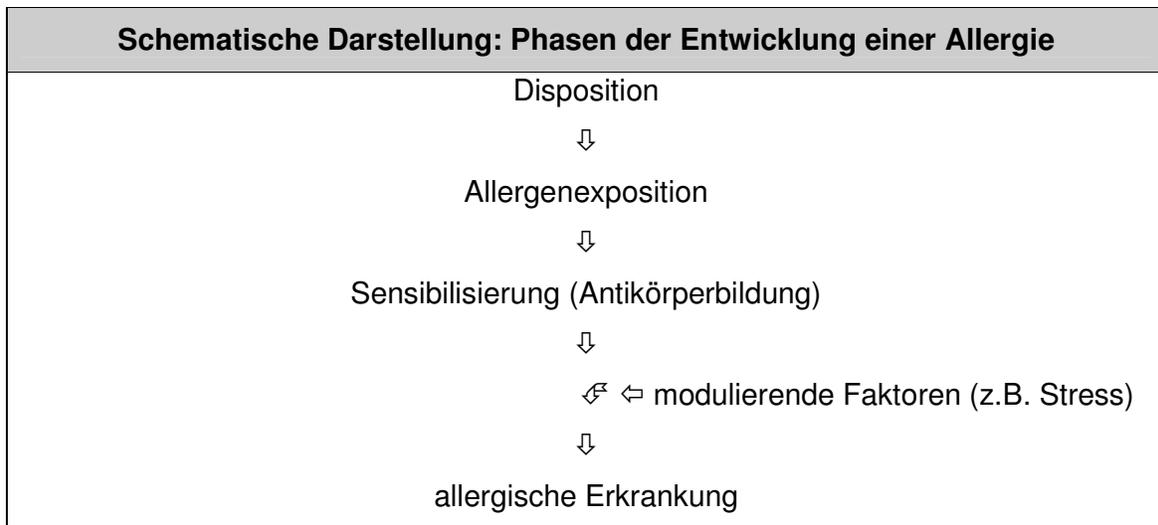


Abb. 2: Voraussetzungen und Phasen der Entwicklung einer Allergie (Quelle: Kasper, 2000, S. 173)

2.3.2 Allergische Reaktionstypen

Bei einer Allergie führt die Immunantwort auf Antigene aus der Umwelt zu Gewebeatzündungen und Funktionsstörungen der Organe. Diese Antigene werden auch Allergene genannt und können unter anderem Pollenkörnchen, Tierschuppen oder Nahrungsmittelbestandteile sein. Unabhängig von chemischen und physikalischen Eigenschaften des Antigens zeigt sich das klinische Bild der allergischen Erkrankung im betroffenen Gewebe oder Organ, d.h. es handelt sich um die immunologisch ausgelöste Antwort auf das betreffende Allergen. Je nach Form der Allergie sind verschiedene immunologische Mechanismen an den jeweiligen Entzündungsmustern beteiligt. 1963 teilen die Engländer Coombs und Gell die allergischen Reaktionen in die Typen I bis IV (Tab. 2) ein (Schopf et al., 1997, S. 86). Bei den Typen I bis III sind im Blutserum gegen das Allergen gebildete Antikörper nachweisbar, welche für die allergischen Reaktionen verantwortlich sind. Bei der Typ IV-Allergie findet gegen die entsprechenden Allergene eine zelluläre Abwehrreaktion der T-Lymphozyten statt (Kasper, 2000, S. 183).

Allergische Reaktionstypen		
Typ	Manifestation	Mechanismus
I	Überempfindlichkeit vom Sofort-Typ	IgE und andere Immunglobuline
II	zytotoxische Antikörper	IgG und IgM
III	Antigen-Antikörper-Komplexe (Immunkomplexe)	hauptsächlich IgG
IV	verzögerter Typ (zellvermittelt)	sensibilisierte T-Zellen

Tab. 2: Immunologische Mechanismen der Gewebeverletzung, Einteilung nach Coombs und Gell (1963) Ig = Immunglobulin, (Quelle: Schopf et al., 1997, S. 86)

2.3.2.1 Typ I-Allergie

Hauptverantwortlich für die Immunreaktion sind die IgE. Die ersten Symptome der allergischen Reaktion treten innerhalb von 10 - 20 Minuten auf. Man spricht deshalb bei der Typ I-Allergie auch von einer IgE-vermittelten Sofortreaktion (Kasper, 2000, S. 173). Die IgE binden sich an Mastzellen. Binden zwei benachbarte IgE-Moleküle ein Antigen, reagiert die Mastzelle mit der Freisetzung von Entzündungsmediatoren z.B. Histamin (Illing, 1997, S. 14). Nach dieser Sofortreaktion kommt es innerhalb der folgenden 6 - 12 Stunden zur so genannten Spätphase der IgE-Antwort. Unter dem Einfluss von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und verschiedener chemischer Mediatoren kommt es zur Schädigung des umgebenden Gewebes einschließlich der Blutgefäße. Dieser Mechanismus kann bereits durch geringste Allergenmengen ausgelöst werden und ist besonders bei Individuen mit atopischen Erkrankungen (allergischer Rhinitis, allergischem Asthma, Urtikaria) zu beobachten (Schopf et al., 1997, S. 88f). Bei Personen mit atopischer Dermatitis kann die Typ I-Allergie nicht direkt ein Ekzem auslösen. Durch die Freisetzung von Mediatoren kann es jedoch zu einem akuten Schub kommen, der das Ekzem verschlechtern kann. Man spricht hierbei von einer Triggerfunktion (Illing et al., 1991, S. 35).

2.3.2.2 Typ II-Allergie

Bei der Typ II-Allergie handelt es sich um zytotoxische Reaktionen die zur Bildung von IgG und IgM Antikörpern führen. Die Reaktionszeiten sind unterschiedlich lang

(Kasper, 2000, S. 173) und es kann Stunden bis Tage dauern, bis es zur allergischen Reaktion kommt (Pschyrembel, 1986, S. 46). Die allergischen Erkrankungen durch zytotoxische Antikörper gehören nicht zu den Atopien (Illing, 1997, S. 13). Die Typ II-Allergie tritt selten auf, vorwiegend im hämatologischen Bereich (Ring, 2004, S. 21) und wird hier nicht weiter beschrieben.

2.3.2.3 Typ III-Allergie

Die Immunglobuline G und M bilden mit Antigenen Immunkomplexe. Diese Antigen-Antikörper-Komplexe aktivieren das Komplementsystem, welches dann in seiner festgelegten Reihenfolge (Komplementkaskade) reagiert (Schopf et al., 1997, S. 89). Der Höhepunkt der allergischen Reaktion ist nach ca. 6 - 8 Stunden erreicht (Kasper, 2000, S. 173). Die bei dieser Immunkomplex-Reaktion auftretenden Erkrankungen, z.B. die allergische Alveolitis und die Serumkrankheit (Illing, 1997, S. 13), werden in dieser Diplomarbeit nicht weiter behandelt.

2.3.2.4 Typ IV-Allergie

Ein klinisches Beispiel der zellvermittelten Tuberkulintyp-Reaktion ist das Kontaktekzem (Illing, 1997, S. 13). Verantwortlich für die allergischen Reaktionen sind sensibilisierte T-Lymphozyten, die mit dem Allergen reagieren. Die Ausbildung klinischer Symptome (Hautrötung, Juckreiz, Quaddelbildung) kann bis zu Tagen dauern (Schopf et al., 1997, S. 90). Auslöser für Kontaktekzeme können Konservierungsstoffe in Hautpflegemitteln oder Metallionen (z.B. Nickel) sein (Illing et al., 1991, S. 37).

2.3.2.5 Erweiterte Klassifikation der Allergietypen

Die Einteilung der Allergietypen nach Coombs und Gell wird auch heute noch als didaktisch gültig und wertvoll angesehen. Zwei weitere Allergietypen, Typ V und Typ VI sind später vorgeschlagen worden und in die Auflistung aufgenommen worden. Bei der Typ V-Allergie handelt es sich um granulomatöse Reaktionen. Sie können

sich im Laufe von zwei bis fünf Wochen nach Injektion von Fremdsubstanzen (z.B. lösliches Kollagen) entwickeln. Die Typ VI-Allergie ist eine krank machende Immunreaktion, die durch spezifische Antikörpereinwirkung entsteht. Der Vollständigkeit halber wird an dieser Stelle eine Liste der sechs Allergietypen, mit Pathogenese und klinischen Beispielen, gezeigt.

Typ	Pathogenese	Klinische Beispiele
I	IgE	Anaphylaxie allergische Rhinitis allergisches Asthma bronchiale allergische Konjunktivitis allergische Urtikaria allergische Gastroenteritis (atopisches Ekzem?)
II	zytotoxisch	hämolytische Anämie Agranulozytose thrombozytopenische Purpura
III	Immunkomplexe	Serumkrankheit Immunkomplex Anaphylaxie Vaskulitis Alveolitis Nephritis Arthritis
IV	zellulär	Kontaktexzem (IVa) atopisches Ekzem (IVb) Arzneimittlexantheme (IVc) (Purpura pigmentosa) (Id-Reaktionen)
V	granulomatöse Reaktion	Injektionsgranulome
VI	„stimulierende“ („neutralisierende“) Überempfindlichkeit	Autoimmunthyreoiditis Myasthenia gravis reverse Anaphylaxie Insulinresistenz chronische Urtikaria (Unterform mit Auto-AK gegen FcεRI)

Tab. 3: erweiterte Klassifikation der Einteilung pathogener Immunreaktionen nach Coombs und Gell (Quelle: Ring, 2004, S. 20).

3 Das Immunsystem

Für den Menschen ist ein funktionierendes Immunsystem lebensnotwendig. Wenn es versagt, kann dieses fast unausweichlich zum Tod durch Infektion führen. Die Zellen und Moleküle des Abwehrsystems suchen unablässig nach Krankheitserregern, denn sie können fremde Zellen und Substanzen in deren unbegrenzten Vielfalt erkennen und von körpereigenen Bestandteilen unterscheiden (Schopf et al., 1997, S. 22).

Diese Diplomarbeit gibt einen Überblick über die wichtigsten Zellen und sonstigen Bestandteile des Immunsystems, denn diese spielen auch bei der Entwicklung von Allergien und/oder Atopien eine wichtige Rolle.

3.1 Die Zellen des Immunsystems

Die Zellen des Immunsystems werden nach ihrem Entstehungsort in zwei Reihen eingeteilt. Diese sind die myeloische Reihe mit der Bildung im Knochenmark und die lymphatische Reihe, bei der die Bildung im lymphatischen Gewebe z.B. Thymus stattfindet. (Schopf et al., 1991, S. 24).

2.1.1 Monozyten und Makrophagen

Die Monozyten sind die größten weißen Blutzellen und werden im Knochenmark gebildet. Nach einer Lebensdauer von ca. 20 – 30 Stunden verlassen sie das Blutgefäßsystem und bilden sich im Gewebe zu Makrophagen um. Ihre Aufgabe bei der unspezifischen Immunabwehr besteht vor allem in der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von Bakterien, Parasiten, Pilzen und beschädigten körpereigenen Zellen. Bei der spezifischen Immunabwehr leiten sie durch Antigenpräsentation Informationen über körperfremde Antigene an die Lymphozyten weiter (Faller, 1999, S. 265).

3.1.2 Neutrophile Granulozyten

Sie werden zu den Zellen des unspezifischen Immunsystems gezählt (Faller, 1999, S. 264). Ca. 90% der im Blut vorkommenden Granulozyten sind Neutrophile. Sie sind die erste Abwehrlinie im Kampf gegen Eindringlinge, können die Blutbahn verlassen und in Entzündungsgebiete einwandern. Dort phagozytieren sie das Antigen (Schopf et al., 1997, S. 25). Während der Phagozytose werden Sauerstoffradikale gebildet, die eine wichtige Rolle bei der Tötung von eingedrungenen Bakterien spielen. Zusammen mit Enzymen werden die Sauerstoffradikale auch nach außen, d.h. in das umliegende Gewebe abgegeben. Dadurch können hier ebenfalls Antigene zerstört, aber auch körpereigene Strukturen beschädigt werden. Neutrophile Granulozyten besitzen eine kurze Lebensdauer und sie sterben nach der Erledigung ihrer Aufgabe ab (Wahn et al., 1987, S. 21f).

3.1.3 Eosinophile Granulozyten

Im peripheren Blut machen eosinophile Granulozyten ca. 0,5 – 3% der Leukozyten aus (Schopf et al., 1997, S. 26). Nach einer Verweildauer von nur wenigen Stunden verlassen sie die Blutgefäße und wandern in das Gewebe ein (Wahn et al., 1987, S. 22) wo sie dann etwa 100mal häufiger als im Blut anzutreffen sind (Schopf et al., 1997, S. 26). Ein vermehrtes Auftreten von eosinophilen Granulozyten kann im Blut im Bereich von Entzündungsreaktionen vorkommen. Sie werden aber auch bei Erkrankungen wie Asthma und allergischer Rhinitis in den Sekreten der oberen Luftwege vermehrt vorgefunden, genauso wie bei parasitären Erkrankungen, beim Auftreten von Immunkomplexen und bei bestimmten Hautkrankheiten (Wahn et al., 1987, S. 22). Auch Eosinophile können phagozytieren und bevorzugen hauptsächlich Antigen–Antikörper–Komplexe (Faller, 1999, S. 264). Ihre physiologische Funktion besteht jedoch in erster Linie in der Beseitigung großer nicht phagozytierbarer Zellen. Dieses können z.B. Parasiten sein, auf welche die eosinophilen Granulozyten durch verschiedene Mechanismen (oxidative und nicht oxidative) zytotoxisch wirken (Schopf et al., 1997, S. 26).

Bei allergischen Reaktionen liegt ihre Hauptaufgabe darin, das von Mastzellen und basophilen Granulozyten überschüssig ausgeschüttete Histamin zu binden (Faller, 1999, S. 264f) und durch Freisetzung von Enzymen zu inaktivieren. Dadurch tragen sie zur Dämpfung von Entzündungsreaktionen bei (Schopf et al., 1997, S. 26).

3.1.4 Basophile Granulozyten und Mastzellen

Basophile Granulozyten sind vorwiegend als zirkulierende Zellen im Blut, aber nur selten im Gewebe anzutreffen. Mit nur ca. 0,5% der Leukozyten machen sie einen geringen Teil des menschlichen Blutes aus. Sie produzieren und speichern etwa 1pg Histamin pro Zelle (Schopf et al., 1997, S. 26), welches an der Auslösung allergischer Sofortreaktionen durch Steigerung der Gefäßdurchlässigkeit und Kontraktion der glatten Muskulatur beteiligt ist. Weiter enthalten sie Heparin, welches der Blutgerinnung entgegen wirkt (Faller, 1999, S. 265).

Auch die Mastzellen produzieren und speichern Histamin (5pg Histamin / Mastzelle). Bei ihnen unterscheidet man zwischen den T-Zell abhängigen Mukosamastzellen (in der Lunge und der intestinalen Mukosa) und den T-Zell unabhängigen Gewebemastzellen (in der Haut und der intestinalen Submukosa). Genau wie Basophile sind auch die Mastzellen für allergische Sofortreaktionen verantwortlich. An einem speziellen Rezeptor tragen sie gebundenes Immunglobulin E (IgE). Wenn dieses IgE durch Antigene vernetzt wird, kommt es innerhalb von Sekunden zur Degranulation der Mastzellen. Hierbei wird unter anderem Histamin freigesetzt. Als klinisches Bild dieser allergischen Sofortreaktion treten z.B. Juckreiz, Schleimhautschwellungen, Hautrötung, Muskelkontraktionen und Ödembildung auf (Schopf et al., 1997, S. 26f).

3.1.5 T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten zählen zu den Zellen des spezifischen Immunsystems. Damit sie ihre Immunkompetenz erlangen können (Faller, 1999, S. 285), wandern T-Vorläuferzellen in den Thymus und unterziehen sich dort einer Antigen-unabhängigen Entwicklungsphase. Dabei werden aus den Vorläuferzellen Thymus-Lymphozyten (T-Lymphozyten oder T-Zellen). Diese T-Lymphozyten können dann gegen ein be-

stimmtes Antigen reagieren, wenn sie es auf der Oberfläche anderer Zellen erkennen (Schopf et al., 1997, S. 28). Nach dem Reifeprozess werden die T-Zellen in das Blut und in die sekundären lymphatischen Organe (z.B. Milz, Lymphknoten, Tonsillen) abgegeben. Je nach Aufgabe der T-Lymphozyten in der spezifischen Zell vermittelten Abwehr unterscheidet man zwischen:

- **T-Helferzellen (T_H)** stimulieren das Immunsystem, indem sie Interleukine produzieren. Hierdurch wird die klonale Vermehrung der T_H beschleunigt. Außerdem lassen diese Interleukine B-Lymphozyten zu Antikörper produzierenden Plasmazellen reifen (Faller, 1999, S. 285).
- **T-Suppressorzellen (T_S)** hemmen das Immunsystem, indem sie die Immunreaktion durch von ihnen produzierte und freigesetzte Zytokine beenden (Faller, 1999, S. 285).
- **T-Killerzellen (T_K)** sind zytotoxische Zellen. Sie zerstören körpereigene entartete (z.B. Tumorzellen) oder Virusinfizierte Zellen durch direkten Kontakt. Es handelt sich hierbei um eine Antigen-Antikörper-Reaktion, denn sie richtet sich gezielt gegen ein spezielles Antigen. Genau wie bei den T_H kommt es bei den T_K zur klonalen Vermehrung und somit zur schnellen Bereitstellung passender Antikörper (Faller, 1999, S. 286).

3.1.6 B-Lymphozyten

Der Reifeprozess der B-Lymphozyten (B-Zellen), d.h. die Antigen-unabhängige B-Zell-Differenzierung findet im Knochenmark statt. Wenn die reife B-Zelle das Knochenmark verlässt, um in die sekundären lymphatischen Organe zu wandern, trägt sie auf ihrer Oberfläche Antikörper der Immunglobulin Klassen IgM und IgD (Schopf et al., 1997, S. 30). Diese Antikörper binden das entsprechende Antigen und es entsteht ein Antigen-Antikörper-Komplex der vom B-Lymphozyten aufgenommen wird. Dieser präsentiert dann auf seiner Oberfläche ein Antigenfragment. Es gibt für jedes Antigen B-Lymphozyten, die es erkennen und dann ausschließlich dagegen Antikörper (IgA, IgD, IgE, IgG oder IgM) bilden. Diese werden in das Blutplasma und umgebende Körperflüssigkeiten abgegeben. Die Aufgabe der Immunglobuline ist es, die Antigene zu inaktivieren (Faller, 1999, S. 286).

3.1.7 Gedächtniszellen

Von den durch Antigene stimulierten B-Lymphozyten, T-Helfer- und T-Killerzellen wandeln sich ein Teil zu Gedächtniszellen um. Auf ihnen beruht die Immunität, denn bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen kann der Organismus schneller Antikörper produzieren. Den Bauplan hierfür hat er in den Gedächtniszellen gespeichert. Die Aufenthaltsorte der Gedächtniszellen sind die lymphatischen Gewebe und Organe, in denen sie teilweise jahrzehntelang erhalten bleiben (Faller, 1999, S. 287).

3.2 Humorale Bestandteile des Immunsystems

Als humorale Bestandteile bezeichnet man die in Körperflüssigkeiten gelösten Bestandteile des Immunsystems. Hierunter fallen die Mittlersubstanzen (Mediatoren), die von Entzündungszellen produziert und abgegeben werden (Wahn et al., 1987, S. 24). Als Oberbezeichnung für die zahlreichen Mediatoren, die nicht nur in den Zellen des Immunsystems produziert werden, hat man den Begriff Zytokine eingeführt (Schopf et al., 1997, S. 61). Es handelt sich hierbei um hormonähnliche Peptide und Proteine mit bestimmten Signalfunktionen. Sie werden sowohl von Zellen des Immunsystems als auch von anderen Zelltypen synthetisiert und in den Organismus ausgeschüttet. Die diversen Aufgaben der Zytokine können in drei Hauptbereiche eingeteilt werden:

- Unspezifische Immunabwehr durch Beeinflussung des Blutdruckes, der Blutgerinnung und der Entzündungsprozesse
- Steuerung der Entwicklung und Homöostase des Immunsystems
- Kontrolle des Blutzellen-bildenden Systems (Koolman et al., 1998, S. 370)

Aus der großen Zahl der Zytokine folgt hier eine Kurzbeschreibung der wichtigsten am Immunsystem beteiligten Mediatoren.

3.2.1 Interleukine (IL)

Es gibt 18 Interleukine, die alle eine bestimmte Rolle im Immunsystem spielen. Es folgt eine Aufstellung der wichtigsten Aufgaben der einzelnen Interleukine:

- **IL-1** wird zu Beginn einer Immunreaktion durch phagozytierende Makrophagen produziert und zirkuliert im ganzen Körper. Es aktiviert B-Zellen und wirkt chemotaktisch auf Neutrophile, Mono- und Lymphozyten. Weiterhin lockt IL-1 T-Helferzellen an, die durch Bindung an einen speziellen Rezeptor aktiviert mit der Produktion von IL-2 beginnen (Schopf et al., 1997, S. 61f).
- **IL-2** dockt an die aktivierte T_H an. Es kommt zur ständigen Teilung der Zelle (klonale Vermehrung) und zur immer größeren Produktion von IL-2. Es aktiviert zytotoxische T-Zellen, die durch Toxinbildung (Perforin) körpereigene Virus befallene Zellen abtöten können (Koolman et al., 1998, S. 278).
- **IL-3** ist ein Wachstumsfaktor für Mastzellen.
- **IL-4** ist beteiligt an der Steuerung der zellulären und humoralen Immunantwort und ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für Mastzellen.
- **IL-5** wird von aktivierten T_H produziert und wirkt steigernd auf die Antikörperproduktion in aktivierten B-Zellen.
- **IL-6** wird unter anderem von T-Zellen und Makrophagen produziert und gilt als pro inflammatorisches (Entzündungsförderndes) Zytokin.
- **IL-7** fördert das Wachstum lymphoider Stammzellen.
- **IL-8** ist ein pro inflammatorisches Protein und wird vermehrt freigesetzt bei chronischen Erkrankungen mit erhöhter Anzahl Neutrophile im betroffenen Gewebe (z.B.: Haut → Psoriasis; Gelenke → rheumatische Arthritis; Magen-Darm-Trakt → Morbus crohn).

- **IL-9** ist Wachstumsfaktor für Mast- und T-Zellen.
- **IL-10** unterstützt die Synthese von Immunglobulin (Ig) A und hemmt die von IgE. Es hemmt die Antigen präsentierenden Kapazitäten von Makrophagen und B-Zellen und die Entwicklung zytotoxischer T-Zellen.
- **IL-11** wirkt stimulierend auf die T-Zell abhängige Immunglobulin Synthese.
- **IL-12** wird von aktivierten Monozyten und Makrophagen produziert und wirkt auf T-Zellen
- **IL-13** fördert das Wachstum aktivierter B-Zellen und stimuliert die Synthese von IgG und IgE. Es verhindert die Freisetzung von Zytokinen durch seine anti-inflammatorische Wirkung auf Monozyten. IL-13 wirkt nicht auf T-Zellen (Schopf et al., 1997, S. 62f).
- **IL-14** wird von T-Lymphozyten gebildet und dient zur Vermehrung der B-Lymphozyten.
- **IL-15** ist beteiligt an der Vermehrung von B- und T-Lymphozyten. Es wird von Makrophagen, Epithelzellen und Fibroblasten gebildet.
- **IL-16** wird von T-Lymphozyten synthetisiert und dient zur Chemotaxis eines speziellen Oberflächenmarkers.
- **IL-17** ist an der Bildung von IL-6 und IL-8 beteiligt und wird in T-Gedächtniszellen gebildet.
- **IL-18** entsteht unter anderem in Makrophagen und dient zur Bildung von IFN γ (Ring, 2004, S. 26)

3.2.2 Interferone (IFN)

Interferone sind Glycoproteine und werden unter anderem nach einer Virusinfektion von unterschiedlichen Zellen synthetisiert. Es gibt drei Interferone, die in zwei Typen unterschieden werden:

- **Typ I** → IFN $_{\alpha}$ von Leukozyten produziert
→ IFN $_{\beta}$ von Fibroblasten produziert
- **Typ II** → IFN $_{\gamma}$ von aktivierten T-Zellen produziert

Die infizierten Zellen sondern die IFN ab. Diese binden sich dann an spezifische Rezeptoren der Nachbarzellen und induzieren in ihnen eine Resistenz gegenüber der Virusinfektion. Bei der Immunabwehr aktivieren Interferone natürliche Killerzellen und unterstützen die Produktion von IL-1 und IL-2 (Schopf et al., 1997, S. 63f).

3.2.3 Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF)

Die Tumor-Nekrose-Faktoren werden unterteilt in:

- **TNF- α** → gebildet durch Makrophagen und Monozyten und
- **TNF- β** → gebildet durch T-Zellen

Beide binden an die gleichen Rezeptoren. Bei der Immunabwehr induzieren sie die Expression von IL-2 Rezeptoren und regen die aktivierten T-Zellen an, mehr IFN $_{\gamma}$ zu produzieren und freizusetzen (Schopf et al., 1997, S. 64).

3.2.4 Weitere Mediatoren

Neben den bereits beschriebenen Interleukinen, Interferonen und Tumor-Nekrose-Faktoren spielen noch eine große Anzahl weiterer Mediatoren eine wichtige Rolle im Immunsystem. Sie alle hier zu erwähnen würde den Rahmen dieser Diplomarbeit überschreiten, deshalb werden nur wenige von ihnen angesprochen:

- **Lipidmediatoren** sind Eicosanoide wie die Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane (Schopf et al., 1997, S. 67), die aus den mehrfach ungesättigten C 20 Fettsäuren [Di-homo- γ -Linolensäure (C20:3 ω -6), Arachidonsäure (C20:4 ω -6) und Eicosapentaensäure (C20:5 ω -3)] gebildet werden. Die physiologischen Funktionen dieser Mediatoren sind sehr unterschiedlich und vielfältig (Kasper, 2000, S. 19ff).

- **Histamin** gehört zur Gruppe der so genannten „Biogenen Amine“ und ist an entzündlichen und allergischen Reaktionen beteiligt. Es ist in Mastzellen und basophilen Granulozyten gespeichert und wird durch Kontakt mit z.B. Allergenen oder Pharmaka ausgeschüttet. Histamin erhöht u. a. die Permeabilität der Gefäßwände (Koolman et al., 1998, S. 360), führt zur Blutdrucksenkung, Hautrötung und an sensiblen Nervenendigungen verursacht es Schmerz- und Juckreiz (Pschyrembel, 1986, S. 706).

- **Lymphokine** sind chemische Mediatoren die u. a. von aktivierten T-Helferzellen synthetisiert und sezerniert werden (Pschyrembel, 1986, S. 997). Dieses sind z.B.:
 - Makrophagen-aktivierender-Faktor (MAF) steigert die Phagozytose- und Bewegungsfähigkeit der Makrophagen
 - Migrationshemmfaktor hemmt die Wanderung der Makrophagen
 - Lymphotoxine wirken zytotoxisch gegen verschiedene Zelltypen und Tumorzellen (Pschyrembel, 1986, S. 998)
 - Komplementsystem gehört zur unspezifischen humoralen Immunität und besteht aus einem System von mindestens 15 Serumproteinen (Wahn et al., 1987, S. 387). Aktiviert durch Antigen-Antikörper-Komplexe beginnt es in einer festgelegten Reihenfolge zu reagieren (Pschyrembel, 1986, S. 886). Alle Komplemente haben verschiedene biologische Wirkungen, z.B.:
 - C3a, C5a → Histaminfreisetzung aus Mastzellen
 - C3b → Immunkomplexauflösung
 - C3 → Antigenlokalisation
 - Bb → Aktivierung von Makrophagen (Wahn et al., 1987 S. 388).

3.3 Die Immunglobuline (Ig)

Immunglobuline, auch Antikörper genannt, sind Y-förmige Glycoproteine die von B-Zellen sezerniert werden. Auf der Oberfläche von Lymphozyten kommen sie als Membranproteine vor, im Blutplasma in gelöster Form. Sie werden in fünf Klassen eingeteilt, wobei jeder Antikörper unterschiedliche Aufgaben hat (Koolman et al., 1998, S. 280).

- **IgA** macht ca. 15% des menschlichen Immunglobulin-Pools aus. Es kommt im Speichel, in Bronchialsekreten und im Intestinaltrakt vor (Schopf et al., 1997, S. 50).
- **IgD** macht weniger als 1% des Ig-Pools aus. Es befindet sich auf den Membranen von B-Zellen (Schopf et al., 1997, S. 51). Die Funktionen von IgD sind noch ungeklärt (Koolman et al., 1998, S. 280)
- **IgE** ist beim gesunden Menschen nur in Spuren im Plasma nachweisbar (0,1 - 0,3 µg/l), bei Atopikern mit Allergenkontakt bilden sich erhöhte IgE-Spiegel. Es bindet an Rezeptoren der Basophilen und Mastzellen und vermittelt allergische Reaktionen vom Typ I (Sofort-Typ). Gebildet wird IgE im lymphatischen Gewebe des Gastrointestinaltraktes und des Respirationstraktes (Schopf et al., 1997, S. 51).
- **IgG** macht ca. 70 - 75% des Ig-Pools aus. Es wird als einziges Ig von der Schwangeren auf den Fötus übertragen. Die Hauptaufgabe liegt in der Vermittlung der Phagozytose von Immunkomplexen (Schopf et al., 1997, S. 49).
- **IgM** befindet sich zu ca. 10% im Ig-Pool (Schopf et al., 1997, S. 50). Es wird als erstes Ig nach Antigenkontakt gebildet und kommt auf der Oberfläche von B-Zellen vor (Koolman et al., 1998, S. 280).

4 Atopische Erkrankungen

Bei einem familiär gehäuften Auftreten bestimmter Erkrankungen spricht man von Atopie. Es handelt sich hierbei um die Krankheiten: Asthma bronchiale, atopisches Ekzem und Rhinokonjunktivitis. Häufig kommt es bei diesen Erkrankungen jedoch zu Überlappungen (Darstellung als Venn-Diagramm siehe Abbildung 3). Ca. 60% der Patienten mit einer atopischen Erkrankung leiden auch an einer anderen Manifestation der Atopie. Während bei Kindern das atopische Ekzem vorherrscht, tritt bei Erwachsenen besonders häufig die Rhinokonjunktivitis auf (Ring, 2004, S. 49).

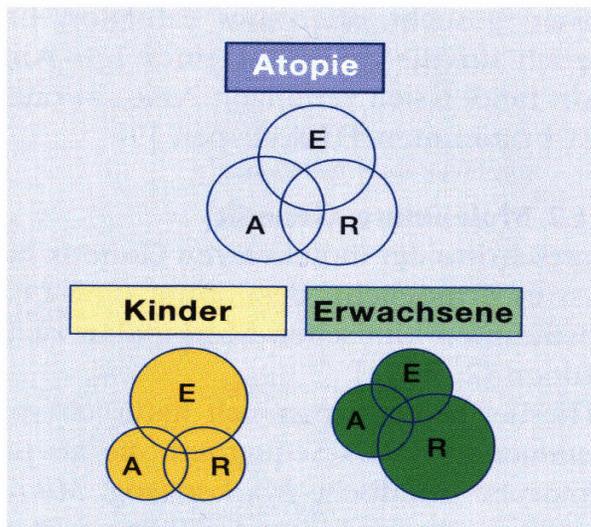


Abb. 3: Venn-Diagramm zur Überlappung atopischer Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. A = Asthma, E = atopisches Ekzem, R = Rhinokonjunktivitis (Quelle: Ring, 2004, S. 49)

In diesem Kapitel werden die folgenden Erkrankungen angesprochen:
Allergische Konjunktivitis, allergische Rhinitis und allergische Rhinokonjunktivitis, Urtikaria und Angio-Ödem sowie die atopische Dermatitis (atopisches Ekzem).

4.1 Allergische Konjunktivitis

Bei der allergischen Konjunktivitis handelt es sich um eine Bindehautentzündung des Auges (Davis et al., 1991, S. 77).

Die Patienten leiden unter Juckreiz und Brennen der Augen, Überempfindlichkeit gegenüber hellem Licht (Lichtscheu) und starkem Tränenfluss (Schopf et al., 1997, S. 94). Weiterhin empfinden viele Betroffene ein Fremdkörper- und Druckgefühl in den Augen und es kommt zur Rötung der Konjunktiven (Illing, 1997, S. 119).

Die Bindehaut ist eine Schleimhautmembran und bezieht als Fortsetzung der äußeren Haut auch die Anteile unter den Augenlidern mit ein. Über den Tränenfilm ist die gesamte Oberfläche der Konjunktiva mit der Luft verbunden (Schopf et al., 1997, S. 94). In der Bindehaut befinden sich eine große Zahl von Mastzellen, welche für die Entzündungen (vgl. Typ I-Allergie) mitverantwortlich sind (Davis et al., 1991, S.76). Bei einer allergischen Reaktion werden die freigesetzten Entzündungsmediatoren über die Tränenflüssigkeit auf die gesamte Bindehaut übertragen. Der eintretende Juckreiz führt dazu, dass sich der Betroffene die Augen reibt und somit einen Teufelskreis in Gang setzt. Das Reiben führt dazu, dass der Juckreiz immer stärker wird. Die Folge sind gerötete und brennende Augen (Wahn et al., 1987, S. 191). Die zunehmend durchblutete Bindehaut kann glasig angeschwollen über die Augenlider und die Hornhaut quellen (Schopf et al., 1997, S. 94).

Bei der allergischen Konjunktivitis unterscheidet man zwischen der saisonalen und der perennialen (nicht jahreszeitlich begrenzten) Erkrankung. Auslöser für die saisonale Konjunktivitis sind Pollen von Bäumen und Gräsern oder Schimmelpilzsporen. Die Symptome treten nur während der entsprechenden Pollenflugzeiten auf. Die Schwere der Erkrankung kann von Jahr zu Jahr variieren, denn nicht immer ist die Pollenbelastung der Luft gleich stark. Bei der perennialen Konjunktivitis besteht eine ganzjährige Allergenexposition in Form von z.B. Hausstaubmilben oder Tierschuppen (Schopf et al., 1997, S. 94f).

Die effektivste Methode zur Prävention einer Konjunktivitis ist die Allergenelimination (z.B. Hausstaubmilbensanierung, das Abschaffen vorhandener Haustiere) oder die

Allergenmeidung (Schopf et al., 1997, S. 95). Gerade die Meidung der Allergene ist bei Pollenallergikern jedoch nur schwer durchführbar, denn man kann den Pollen nicht aus dem Weg gehen. Bei leichten Krankheitsfällen kann ein kalter feuchter Waschlappen auf die geschlossenen Augen gelegt die Symptome (Juckreiz, Brennen) deutlich mildern. Gegen die Lichtempfindlichkeit hilft das Tragen einer Sonnenbrille (Illing, 1997, S. 122). Spezielle Augentropfen können die Erkrankung ebenfalls lindern und bei schweren Fällen können Antihistaminika therapeutisch eingesetzt werden (Schopf et al., 1997, S. 95).

4.2 Allergische Rhinitis

Bei der allergischen Rhinitis handelt es sich vereinfacht gesagt um einen allergischen Schnupfen.

Die Symptome der Erkrankung machen sich als Kitzeln und Jucken in der Nase bemerkbar. Es kommt zum Niesreiz und zur Hypersekretion (Fließschnupfen). Nach länger dauernder Erkrankung stellt sich häufig ein so genannter Stockschnupfen bzw. die verstopfte Nase ein. Infolge der gesteigerten Durchblutung der entzündeten Nasenschleimhaut kann es häufig zu Nasenbluten kommen. Wenn auch die Nasennebenhöhlen von der Entzündung betroffen sind, können vermehrt Kopfschmerzen auftreten (Illing, 1997, S. 119f).

Die Nase hat die Funktion eines Filters, der die tieferen Atemwege vor inhalierten Partikeln schützen soll. Die eingeatmeten Fremdkörper, z.B. Pollen schlagen infolge der hohen Luftbeschleunigung und der gebogenen Wege in der Nase gegen die Nasenschleimhaut und bleiben dort haften. Die eingeatmeten Substanzen will der Organismus schnell wieder loswerden. Dieses geschieht über neuronale Reflexe wie dem Niesreiz (Schopf et al., 1997, S. 96). An einer allergischen Sofortreaktion in der Nase sind verschiedene Faktoren beteiligt. Im Oberflächenepithel der Nasenschleimhaut befinden sich verschiedene Mediatorzellen wie z.B. Mastzellen und basophile Granulozyten. Beim Einatmen kommt es zur Interaktion zwischen IgE-Antikörpern und dem entsprechenden Allergen. Durch deren Bindung werden die

Mastzellen stimuliert, Mediatoren wie z.B. Histamin auszuschütten. Das Histamin wirkt dann indirekt über Reflexe, welche zum Niesreiz und zur Hypersekretion führen, den charakteristischen Symptomen der Typ I-Allergie (Wahn et al., 1987, S.188f).

Genau wie bei der allergischen Konjunktivitis unterscheidet man auch bei der allergischen Rhinitis zwischen einer saisonalen und einer perennialen Erkrankung, wobei die Auslöser größtenteils identisch sind (Schopf et al., 1997, S. 97).

Als Vorbeugung gegen die allergische Rhinitis sind auch hier die Allergenmeidung oder Allergenkenz als effektivste Methoden zu nennen, was bei Pollenallergien (Gräser, Bäume) im Allgemeinen jedoch nicht machbar ist. Spezielle Nasensprays oder -tropfen helfen die behinderte Nasenatmung zu erleichtern. Durch die Gabe von Antihistaminika wird die Wirkung des freigesetzten Histamins gehemmt, was sich als eine Linderung des Fließschnupfens und des Nies- und Juckreizes bemerkbar macht (Schopf et al., 1997, S. 99f).

4.3 Allergische Rhinokonjunktivitis

Wie der Name Rhinokonjunktivitis bereits vermuten lässt handelt es sich hierbei um eine Kombination der beiden zuvor erwähnten Krankheiten. Sie ist die häufigste allergische Erkrankung und wird im Volksmund „Heuschnupfen“ oder „Heufieber“ genannt. Die Manifestation der Erkrankung beginnt meist in der frühen Kindheit, hervorgerufen durch eine Pollenallergie. Circa 10% der Kinder im Schulalter und 15% junge Erwachsene leiden unter einer allergischen Rhinokonjunktivitis (Illing, 1997, S. 119).

Die Symptome, Ursachen und Einteilung der Erkrankung (saisonal, perennial) sowie einige pathophysiologische Vorgänge sind bereits in den zwei voran gegangenen Krankheitsbildern beschrieben worden und werden hier nicht noch einmal erwähnt.

Auch die Präventionsmaßnahmen entsprechen den bereits genannten Methoden. Neben der medikamentösen Therapie (Antihistaminika, Nasen- und Augentropfen)

kann bei der allergischen Rhinokonjunktivitis eine spezifische Hyposensibilisierung auf Allergene (hauptsächlich Gräser- und Baumpollen) eine bedeutende Rolle spielen (Illing, 1997, S. 122).

4.4 Urtikaria und Angio-Ödem

Der Name Urtikaria wird von dem lateinischen Wort für Brennnessel „*urtica dioica*“ abgeleitet und mit „Nesselsucht“ übersetzt, denn die Erkrankung ähnelt sehr dem Brennen, Juckreiz und dem Anschwellen der Haut nach einem Kontakt mit Brennnesselhaaren (Schopf et al., 1997, S. 159).

Das wichtigste Symptom der Urtikaria ist die Quaddelbildung in der oberen Hautschicht (Corium = Lederhaut), hervorgerufen durch diffuse Serumaustritte. Je nach Dauer der Symptome spricht man bei der Erkrankung von:

- **Akute Urtikaria:** kurz dauernde Erkrankung von wenigen Stunden bis maximal 1 Tag oder lang dauernde Erkrankung von 1 Tag bis zu 4 Wochen als isolierte Episode
- **Chronische Urtikaria:** Erkrankung über länger als 4 Wochen in einer Episode
- **Chronisch rezidivierende Urtikaria:** mehrere Erkrankungen (Episoden) über einen mehr als 4 Wochen dauernden Zeitraum (Illing, 1997, S. 205)

Eine Urtikaria kann durch verschiedene Krankheiten oder auslösende Faktoren entstehen und wird deshalb in verschiedene Typen unterteilt. Eine tabellarische Aufzählung der Urtikaria-Typen und deren wichtigsten Auslösern soll hier einen Einblick in das weit gefächerte Feld der Krankheit geben:

Urtikaria-Typen	Auslöser
Infekt assoziierte	<ul style="list-style-type: none"> → Streptokokkeninfektionen → Virusinfektionen → Parasitosen z.B. Wurmerkrankungen
physikalische	<ul style="list-style-type: none"> → thermisch: bei Kältereiz z.B. Wind, Nässe, plötzliche Temperaturwechsel, lokal durch Eiswürfel auf der Haut → mechanisch: Druck, Vibration, Kratzen, Scherspannung → cholinergisch: körperliche Anspannung, Stress → lichtinduziert: Sonnenstrahlen, UV-A + UV-B Licht
arzneimittelinduzierte	<ul style="list-style-type: none"> → Antibiotika z.B. Amoxicillin → Antiepileptika → auch jedes andere Arzneimittel kann eine U. auslösen
allergische	<ul style="list-style-type: none"> → Nahrungsmittel = Reaktion auf Nahrungsmittel (häufig als Kreuzreaktion bei bestehender Pollenallergie) → Insektengifte z.B. Wespen, Bienen, Hornissen → Arzneimittel z.B. Penicillin → Inhalationsallergene z.B. Pollen (Illing, 1997, S. 206f)
pseudoallergische (nicht immunologisch vermittelte U.)	<ul style="list-style-type: none"> → Nahrungsmittel: <ul style="list-style-type: none"> → Biogene Amine wie Histamin in Fisch, Rohwürsten, Sauerkraut, Rotwein, Käse (Baltes, 2000, S. 242f) → Farb- und Konservierungsstoffe wie Benzoesäure oder Sulfidverbindungen (Kasper, 2000, S. 176) → Arzneimittel z.B. Antibiotika, Azetylsalicylsäure
toxische	<ul style="list-style-type: none"> → Insekten: Bienen-, Wespen- Hornissengift → Tiere: Nesseltentakel von Quallen → Pflanzen: Brennessel (Illing, 1997, S. 207)
Urticaria pigmentosa	→ Mastzelltumore (Schopf et al., 1997, S. 171)
Autoimmunreaktionen	→ U. als Begleitsymptom bei z.B. rheumatoider Arthritis
genetische Defekte	→ Enzymdefekte (Illing, 1997, S. 297)
idiopatische	→ Auslöser unbekannt! Bei ca. 70% der Patienten mit einer länger als 6 Wochen rezidivierenden U. sind die Ursachen nicht auffindbar (Schopf et al., 1997, S. 171) und die Mehrzahl der Patienten sind keine Atopiker (Wahn et al., 1987, S. 254)
nicht allergische Kontakturtikaria	<ul style="list-style-type: none"> → Konservierungs- und Aromastoffe in Nahrungsmitteln, Kosmetika usw. z.B. Essig-, Butter-, Zimt-, Benzoe- und Sorbinsäure → Metallsalze wie z.B. Kobaltchlorid → Insektenstiche, Berührung von Motten, Raupenhaaren
allergische (immunologische) Kontakturtikaria	<ul style="list-style-type: none"> → Nahrungsmittel: z.B. Obst (Apfel, Pfirsich); Fleisch; Gewürze; Fisch; Gemüse (Kartoffeln, Karotten, div. Salate) → Arzneimittel: z.B. Penicillin, Menthol → Metallsalze: z.B. Nickel-, Rhodium- und Platinsalze → Tierhaare, -schuppen und -speichel von z.B. Hund, Katze, Meerschweinchen → Latex Wolle, Seide und diverse andere Materialien und Chemikalien (Schopf et al., 1997, S. 177ff)

Tab. 4: Urtikaria-Typen und ihre Auslöser U = Urtikaria, UV = ultraviolett (Quellen sind direkt in der Tabelle aufgeführt)

Das Angio-Ödem (auch angioneurotisches Ödem oder Quincke-Ödem) genannt ist eine sehr selten auftretende Form der Urtikaria bei der die subkutanen Hautschichten und das darunter liegende Fettgewebe betroffen sind und stark anschwellen (Davies et al., 1991, S. 108).

Die Ursache für das Entstehen eines Angio-Ödems ist wahrscheinlich in einer bestehenden Allergie zu suchen. Häufige Auslöser sind Medikamente wie z.B. Azetylsalicylsäure. Von der Erkrankung kann jeder Körperteil betroffen werden. Bei einer Schwellung des Mund- Rachen- und Halsraumes (Lippen, Zunge, Stimmbänder) können Atembeschwerden auftreten, die bei zu spät eingeleiteter Behandlung zum Tode führen können. Das Angio-Ödem ist eine seltene Erkrankung und tritt fast kaum familiär gehäuft auf (Davies et al., 1991, S. 108).

Bei der Urtikaria und dem Angio-Ödem handelt es sich um unterschiedliche Erkrankungen. Ihre klinischen Manifestationen sind jedoch Ausdruck derselben Reaktionen (Wahn et al., 1987, S. 247). Diese Reaktionen treten durch verschiedene immunologische und entzündliche Mechanismen auf (Schopf et al., 1997, S. 159). Eine zentrale Rolle beider Erkrankungen spielt der Mediator Histamin. Er wird bei IgE-vermittelten Allergien (z.B. Nahrungsmittel oder Medikamentenallergie) aus Mastzellen freigesetzt und ist für Schwellung und Juckreiz verantwortlich. Durch Spaltprodukte nach Aktivierung des Komplementsystems kann es ebenfalls zur Induktion der Histaminausschüttung und somit zur akuten Urtikaria oder dem Quincke-Ödem kommen. Bestimmte Drogen und physikalische Faktoren haben ebenfalls direkten Einfluss auf die Freisetzung von Mediatorsubstanzen (Prostaglandine und Leukotriene) aus Mastzellen oder basophilen Leukozyten (Wahn et al., 1987, S. 247f).

Die Prävention oder eine Therapie gegen eine Urtikaria oder das Angio-Ödem ist oftmals sehr schwierig, denn häufig ist der Auslöser der akuten Erkrankung nicht bekannt. Antihistaminika oder Kortisonpräparate können dem Patienten Linderung verschaffen. Bei der allergisch bedingten Urtikaria ist die Allergenkarenz, d.h. Meidung der betreffenden Nahrungsmittel, Konservierungsstoffe, Kosmetika, Chemikalien, Arzneimittel usw. die einzig wirksame Methode. Bei der lichtinduzierten Urtikaria (so genannte Sonnenallergie) sollte der Betreffende eine starke Sonnenbestrahlung der Haut meiden und eine Creme mit hohem UV-A und UV-B Lichtschutzfaktor auftragen

(Wahn et al., 1987, S. 254f). Ein familiäres Angio-Ödem wird über längere Zeit mit Hormonen (z.B. Anabolika) oder die Blutgerinnung beeinflussenden Medikamenten therapiert (Davies et al., 1991, S. 108).

4.5 Atopische Dermatitis (AD)

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronische Hautkrankheit mit vielen klinischen Ausdrucksformen (Wahn et al., 1987, S. 257) und zahlreichen Namen. Der Begriff „Atopische Dermatitis“ wird sehr häufig in der wissenschaftlichen Literatur benutzt (Illing, 1997, S. 160), während sich die Bezeichnung „Neurodermitis“ im Volksmund durchgesetzt hat (Schopf et al., 1997, S. 115). Es gibt noch zahlreiche Synonyme für diese Krankheit. In der folgenden Tabelle sind diese Bezeichnungen mit den entsprechenden Namensgebern und Jahreszahl aufgelistet:

Synonym	Jahr	Namensgeber
Neurodermite	1891	Brocq und Jaquet
Atopie	1923	Coca und Cooke
Ekzema infantum → Säuglingsekzem	1932	Moro
Atopic dermatitis → atopische Dermatitis → atopisches Ekzem	1933	Wise und Sulzberger
Endogenes Ekzem	1954	Korting
Neurodermitis constitutionalis	1962	Borelli und Schnyder
Neurodermitis constitutionalis sive atopica	1975	Wüthrich

Tab. 5: Nomenklatur der atopischen Dermatitis (Quelle: Illing, 1997, S. 160)

Die atopische Dermatitis beginnt für gewöhnlich während des Säuglings- und Kleinkindalters. Die ersten Anzeichen der Erkrankung machen sich häufig zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat bemerkbar, sie können jedoch auch erst im Jugend- oder Erwachsenenalter auftreten (Schopf et al., 1997, S. 116). Die erste Mani-

festation der AD macht sich beim Säugling schon sehr früh auf der Kopfhaut (auch der behaarten) und vielfach im Stirn- und Wangenbereich als so genannter Milchschorf (Crusta lactea) bemerkbar. Die Haut weißt eine Rötung auf, wirkt trocken und schuppig. Begleitet wird diese Form der AD durch einen starken Juckreiz und häufig durch nässende Pusteln. Die aus den Pusteln austretende eiweißhaltige Flüssigkeit trocknet und bildet dabei gelbliche Krusten. Durch Kratzen fangen die Effloreszenzen an zu bluten und die Gefahr von Sekundärinfektionen ist sehr groß. Weitere Symptome der Erkrankung zeigen sich sehr oft auch an den Oberarmen und Oberschenkeln des Säuglings (Illing et al., 1991, S. 11f). Bei den Effloreszenzen handelt es sich um so genannte Hautblüten, die je nach Form der krankhaften Hautveränderung in primäre und sekundäre Erscheinungen unterschieden werden. Primäre Effloreszenzen (E.) werden unmittelbar durch eine Krankheit hervorgerufen, während die sekundären E. sich im Anschluss an die primären entwickeln (Pschyrembel, 1986, S. 404).

Die folgende Tabelle nennt die wichtigsten Hautveränderungen, die auch bei der AD auftreten können:

Primäre Effloreszenzen	Sekundäre Effloreszenzen
Macula = Fleck	Squama = Schuppe
Papula = Knötchen	Crusta = Kruste
Urtica = Quaddel	Erosio = Erosion
Vesicula = Bläschen	Rhagade = Schrunde
Bulla = Blase	Fissura = Einriss
Pustula = Eiterbläschen	Excoriatio = Abschürfung
Cystis = Zyste	Ulcus = Geschwür

Tab. 6: Formen primärer und sekundärer Effloreszenzen (Quelle: Pschyrembel, 1986, S. 404).

Eine Verlagerung der Ekzeme findet meistens gegen Ende des ersten Lebensjahres, spätestens aber im Kleinkindalter statt. Betroffen sind jetzt die gesamten Extremitäten. In einigen Fällen macht sich die Erkrankung nur noch im Gesicht im Bereich der Ober- und Unterlider bemerkbar. Im Schulalter bildet sich sehr häufig das so genannte Beugeneckzem. Betroffene sind die Ellenbeugen, Kniekehlen und manchmal der Nacken. Bei Jugendlichen und Erwachsenen zeigt sich die AD außer an den Ge-

lenkbeugen oft nur noch im Gesicht, am Hals oder an den Händen (Illing et al., 1991, S.12f). Neben den sichtbaren Hautveränderungen und dem quälenden Juckreiz leiden viele Betroffene häufig unter Hyperaktivität und Unruhe, verbunden mit Schlaflosigkeit. Sie weisen weiterhin eine sehr trockene Haut mit verstärkter Schuppung auf und sehen blass aus. Durch den starken Juckreiz kann es besonders bei Schulkindern zur Konzentrationsschwäche kommen (Illing, 1997, S. 173).

Bei der AD handelt es sich um eine Krankheit mit multifaktoriellen Ursachen (Wahn et al., 1987, S. 260) und es ist kein grundlegender und genereller immunologischer Defekt bekannt der zum Ausbruch der Krankheit führt. Vielmehr muss man zwischen inneren Bedingungen und äußeren Auslösern unterscheiden (Illing, 1997, S. 161).

Voraussetzung zur möglichen Entwicklung einer AD ist die erbliche Disposition (Wahn et al., 1987, S. 260). Leidet ein Elternteil an AD liegt das Erkrankungsrisiko des Säuglings bei 1/3, sind beide Eltern betroffen steigt es auf 2/3 (Schopf et al., 1997, S. 121). Damit diese Disposition aber in Krankheit umschlagen kann, muss ein von Umweltfaktoren abhängiger und für jede Person individuell variabler Schwellenwert überschritten werden (Wahn et al., 1987, S. 261). In Tabelle 7 (siehe Seite 40) sind die wichtigsten inneren Bedingungen und äußeren Auslöser aufgeführt:

Die Behandlung des atopischen Ekzems stellt eine individuelle Therapie dar, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt auf die eigene Hautbeschaffenheit des Patienten ausgerichtet sein soll. Für diese Erkrankung gibt es keine Wundermittel und keine Paulschaldiäten und -medikamente. Grundsätzlich sollte die betreffende Person vermeiden, dass seine Haut noch weiter austrocknet. Ölbäder verwenden, aber nicht zu lange baden. Nicht zu heiß duschen, denn das trocknet die Haut weiter aus. Zum Waschen sollten alkalifreie Seifen oder Syndets verwendet werden. Nach jedem Bad oder jeder Dusche sollte die Haut mit einer rückfettenden Creme/Salbe eingecremt werden. Keine zu enge und kratzende Kleidung tragen. Wenn Nahrungsmittel für einen Exemsschub verantwortlich gemacht werden können, sollten die betreffenden Lebensmittel (z.B. Zitrusfrüchte) nicht verzehrt werden. Für die medikamentöse Behandlung der Haut mit antientzündlichen Pharmaka stehen Glukokortikosteroide und Produkte ohne Glukokortikoide zur Verfügung (Ring, 2004, S. 223ff). Die genannten Maßnahmen stellen nur einen kleinen Überblick dar.

Innere Bedingungen	
Genetisch fixierte Reaktionsbereitschaft	→ Disposition; Atopiker
Besonderheiten der Hautbeschaffenheit	→ trockene, schuppige Oberfläche → niedriger Harnstoffgehalt der Haut → zu wenig Schweiß und Talg führen zum Austrocknen der Haut
Immunologische Abweichungen	→ erhöhter IgE-Spiegel → niedriger sekretorischer IgA-Spiegel
Besonderheiten des Stoffwechsels	→ evtl. δ -6-Desaturase-Mangel → evtl. Folsäuremangel → β -Rezeptoren-Blockade
Psychische Besonderheiten	→ seelische Belastung kann Ekzem verschlimmern = Schub auslösen → Hauterkrankung kann seelisch belasten → Kratzen: a) beruhigend b) selbst zerstörerisch
Äußere Auslöse	
Allergien	→ Pollen, Sporen, Milben, Tierschuppen können durch die Haut dringen und AD auslösen oder verschlimmern → Nahrungsmittel können AD auslösen häufige Nahrungsmittelallergene: Hühnerei; Milch; Soja; Weizen; Erdnüsse; Gewürze
Pseudoallergien	→ Farb- und Konservierungsstoffe → Geschmacksverstärker → Biogene Amine
Infekte (I.)	→ virale I.: Herpes simplex → bakterielle I.: Staphylokokken → mykotische I.: intestinale Candidosen → banale Virusinfekte der Atemwege oder des Darmes => Ekzemschübe
Physikalische Reize	→ mechanischer Druck: Reiben beim Abtrocknen der Haut → Temperaturwechsel: Kälte - Wärme → Textilien: rauhe Stoff, Wolle kratzt
Chemische Reize	→ Lösemittel → Putzmittel, Waschpulver, Weichspüler → Chlor (Schwimmhalle) trocknet die Haut aus → Seifen, Bade- und Duschzusätze
Körperliche Reize	→ Anstrengung, Sport, Schwitzen → positiver u. negativer Stress sind unspezifische Reize, können zur Verschlechterung oder zum Ekzemschub führen

Tab. 7: Innere Bedingungen und äußere Auslöser der Atopischen Dermatitis, AD = Atopische Dermatitis, I = Infekte, Ig = Immunglobulin (Quelle: Illing, 1997, S.161ff, Illing et al., 1991, S. 17ff).

5 Evidenz-basierte Medizin (EbM)

Der Begriff „evidence-based medicine“ lässt sich als „Nachweis-basierte-Medizin“ übersetzen. Es handelt sich hierbei um eine systematische Vorgehensweise, die wissenschaftliche Erkenntnisse gezielt in den ärztlichen Entscheidungsprozess einbindet. Dieses bedeutet, dass die EbM aus drei gleichwertigen Aspekten besteht:

- dem Patienten mit einem individuellen Problem
- dem Arzt mit seiner klinischen Erfahrung
- der externen Evidenz aus wissenschaftlichen Studien

Die Informationsflut von täglich neu erscheinenden wissenschaftlichen Studien kann niemand mehr überblicken und die dargestellten Ergebnisse sind nicht immer eindeutig. Mit Hilfe der EbM wird eine systematische Bewertung der wissenschaftlichen Einzelstudien durchgeführt.

5.1 Verfahren der Evidenz-basierten Medizin

Das Bewertungsverfahren lässt sich in fünf Schritte gliedern:

Schritt 1: Die Frage

Aus dem Problem des Patienten wird eine Frage formuliert. Diese sollte sehr präzise sein, um den zweiten Arbeitsschritt zu erleichtern.

Schritt 2: Die Suche

Es erfolgt eine Suche nach der besten verfügbaren externen Evidenz in möglichst verlässlichen Quellen. Dieses können Bücher oder Zeitschriften sein. Aktueller und besser durchsuchbar sind jedoch die medizinischen Datenbanken wie „Medline“, „Clinical Evidence“, „Pubmed“ oder „Cochrane - Library“.

Schritt 3: Die Überprüfung der Relevanz

Geprüft werden sollen die klinische Relevanz sowie die Anwendbarkeit der externen Evidenz, d.h. es wird eine kritische Bewertung der gefundenen Antworten durchgeführt. Hinterfragt werden die Methodik und die Aussagekraft der Untersuchungen. Die Validität, die Reliabilität und die Relevanz der Untersuchungen finden hierbei besondere Beachtung. Systematische Fehler, so genannte „Bias“ können dadurch minimiert bzw. vermieden werden.

Schritt 4: Die Überprüfung der Anwendbarkeit

Geklärt werden soll, ob sich die gefundene Evidenz und die ärztliche Erfahrung auf das jeweilige Problem anwenden lassen (= alltagstaugliche Empfehlung) und ob der Patient damit einverstanden ist (z.B. Medikamenteneinnahme, Diätempfehlung).

Schritt 5: Die Evaluation

Zuletzt sollte eine kritische Überprüfung (Evaluation) der eigenen Leistung erfolgen, d.h. die Umsetzung der gefundenen Ergebnisse soll überprüft werden („Hat meine Empfehlung dem Patienten genutzt oder geschadet?“)(www.medizinalrat.de).

5.2 Vorgehensweise zur Einteilung der Studien

Um die wissenschaftliche Aussagekraft und die Ergebnisse einer Studie richtig beurteilen zu können, werden Studien in ein spezielles Klassifikationsschema eingeteilt. Hierbei werden Leitlinien nationaler und internationaler Qualitätskriterien berücksichtigt. Ein Beispiel für die Einteilung von Studien in Evidenzklassen ist die „US Agency for Healthcare Research and Quality“ (ehemals Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, 1992)). Dieses Einteilungsschema ist ursprünglich 1979 von der „Canadian Task Force on preventive Health Care“ entwickelt worden.

Die Einteilung der Studien findet in sechs unterschiedliche Evidenzklassen (Ia, Ib, IIa, IIb, III und IV) und in drei verschiedene Härte- oder Empfehlungsgrade (A, B und C) statt.

Die Evidenzklassen bedeuten:

- Klasse Ia: Evidenz basiert auf mehreren metaanalysierten, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien
- Klasse Ib: Evidenz basiert auf mindestens einer randomisierten und kontrollierten Studie
- Klasse IIa: Evidenz basiert auf mindestens einer gut angelegten und kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie
- Klasse IIb: Evidenz basiert auf mindestens einer gut geplanten experimentellen, jedoch nicht kontrollierten und nicht randomisierten Studie (z.B. Reihenuntersuchungen, Kohorten-Studien)
- Klasse III: Evidenz basiert auf einer gut angelegten, nicht experimentellen, deskriptiven Studie (z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien)
- Klasse IV: Hierbei handelt es sich um nicht Evidenz-basierte Expertenmeinungen, Berichte der Expertenausschüsse sowie um klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Die Härte- bzw. Empfehlungsgrade drücken die klinische Relevanz der Studie aus und bedeuten:

- Härtegrad A: Aus klinischer Sicht ist er als erstrangig einzustufen und er beschreibt die Evidenzklassen Ia und Ib.
- Härtegrad B: Aus klinischer Sicht ist er als zweitrangig einzustufen und er beschreibt die Evidenzklassen IIa, IIb und III.
- Härtegrad C: Aus klinischer Sicht ist er als drittrangig einzustufen und er beschreibt die Evidenzklasse IV.

Empfehlungen, die erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, erhalten den höchsten Empfehlungsgrad (A), auch wenn die für sie verfügbare externe Evidenz nicht ausreicht oder nicht vorhanden ist. Anders herum können Studien, die eine Evidenzklasse von Ia oder Ib haben, aber klinisch nicht besonders relevant sind, den niedrigsten Härtegrad (C) erhalten. Durch die Zuordnung der zugrunde liegenden externen Evidenz und des Härtegrades wird bei der jeweiligen Studie die notwendige Transparenz erzielt (www.uni-duesseldorf.de und www.cebm.net).

5.3 Methodik

In der vorliegenden Diplomarbeit werden die Studien nach vorher beschriebenem Schema nach ihren Evidenzklassen beurteilt.

Die Literaturrecherche hat über verschiedene Internetdatenbanken stattgefunden:

- Medline (www.medline.de)
- Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov)
- Online Fachzeitschriftenprogramm der medizinischen Universität Lübeck

6. Beschreibung und Auswertung der Studien

Als einer der Ecksteine in der Behandlung von allergischen Erkrankungen gilt die Allergenmeidung. Dieses ist jedoch in vielen Fällen nicht möglich. Nahrungsmittelallergien und Atopische Dermatitis sind frühe allergische Symptome die sehr oft bereits im Säuglingsalter auftreten. Mit ihnen beginnt der so genannte „Atopische Marsch“, gekennzeichnet durch ein lebenslanges Auftreten von neuen Allergien und allergischer Erkrankungen, verursacht von Allergenen denen das Individuum ausgesetzt ist. Besonders Kinderärzte konzentrieren sich daher auf die Prävention von allergischen Erkrankungen im Säuglingsalter und während der Kindheit. Zu diesem Zweck werden immer wieder Studien durchgeführt in denen ein vorbeugender Effekt verschiedener Säuglingsnahrungen (z.B. Muttermilch, Kuhmilchformula, Teil- oder Vollhydrolysat Formula mit verschiedenen Proteinquellen usw.) nachgewiesen oder widerlegt werden soll.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden fünf Studien und eine Analyse vorgestellt und besprochen.

6.1 Studie von von Berg, A. et al. (2003)

The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial

Bei der "GINI-Studie" (German Infant Nutritional Intervention Study) handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppel-blinde Interventionsstudie. Nach der in Kapitel 5.2 beschriebenen Einteilung der Studien ist sie der Evidenzklassen Ib mit dem Härtegrad A zuzuordnen. In der Studie soll geklärt werden inwieweit bei Säuglingen mit erhöhten Allergierisiko, die nicht oder nicht ausreichend gestillt werden können, hypoallergene Babynahrung im Vergleich zu herkömmlicher Milchnahrung einen präventiven Effekt auf die Manifestation von atopischen Erkrankungen hat.

Von ursprünglich 2252 in die Studie einbezogenen Säuglingen sind im März 2003 die Ein-Jahres-Ergebnisse von 945 mit Studienformula ernährten Babys veröffentlicht worden. Die Ergebnisse der 865 ausschließlich gestillten Säuglinge werden in einem gesonderten Artikel publiziert (siehe Kapitel 6.2).

6.1.1 Methodik

Zwecks Auswahl der Studienteilnehmer sind zwischen September 1995 und Juni 1998 alle werdenden Mütter aus zwei Gebieten in Deutschland (München/Bayern und Wesel/Nord-Rhein-Westfalen) vor oder kurz nach der Entbindung kontaktiert und gebeten worden, einen 18 Punkte umfassenden Fragebogen über familiäres Asthma, allergischer Rhinitis, allergischer Urtikaria, Atopischer Dermatitis (AD) oder Lebensmittel-Allergien auszufüllen. An der Studie teilnehmen können gesunde Neugeborene (Geburtsgewicht mindestens 2500g; Geburt nicht vor der 37-sten Gestationswoche), wenn sie mindestens einen Verwandten ersten Grades (Mutter, Vater, Geschwister) mit einer atopischen Erkrankung haben und die Eltern eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. Die Säuglinge dürfen bei Einbeziehung in die Studie nicht älter als 14 Tage sein und keinerlei auf Kuhmilch basierende Nahrung erhalten haben. Die 2252 Säuglinge werden wahllos per Computerlisten einer der vier Studiennahrungen zugeteilt. Diese randomisierte (wahllose) und doppelblinde Einteilung wird

durch den Gebrauch von identisch beschrifteter Dosen für die vier Studiennahrungen garantiert. Die Studienformeln sind:

- a) eine herkömmliche Kuhmilchnahrung (KMF)
→ Nutrilon Premium von Nutricia/Numico

- b) eine partiell hydrolysierte Molkenahrung (pHF-M)
→ Beba HA von Nestlé

- c) eine extensiv hydrolysierte Molkenahrung (eHF-M)
→ Hipp HA von Hipp (identisch mit Nutrilon Pepti von Nutricia/Numico)

- d) eine extensiv hydrolysierte Kaseinnahrung (eHF-K)
→ Nutramigen von Med Johnson

Der Unterschied zwischen den drei Hydrolysaten besteht in der Eiweißquelle (Molke, Kasein) und dem durchschnittlichen Molekulargewicht der Peptide.

Zu Beginn der Studie wird allen Müttern empfohlen, ihr Baby über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten, besser noch über sechs Monate, ausschließlich zu stillen. Diätetische Einschränkungen werden den Müttern nicht erteilt. Kann ein Säugling nicht oder nicht ausreichend gestillt werden, soll die Studiennahrung gegeben werden. Die ersten vier Monate gelten als strenge Interventionszeit und die Mütter werden gebeten, während dieser Phase keine Beikost zu füttern. Nach dieser Periode sollte bei der Gabe von Beikost jeweils nur ein neues Nahrungsmittel pro Woche eingeführt werden. Auf Milch und Molkereiprodukte, Hühnereier, Sojaprodukte, Fisch, Nüsse, Tomaten und Zitrusfrüchte sollte jedoch während des ersten Lebensjahres des Säuglings völlig verzichtet werden.

In einem Tagebuch notieren die Mütter die Art der Milchnahrung (Muttermilch, Studienformel oder ggf. den Markennamen der Nichtstudienahrung), den Zeitpunkt der Einführung von Beikost und die jeweiligen Nahrungsmittel sowie eventuelle gesundheitliche Probleme des Säuglings. Während des ersten Lebensjahres werden die Kinder im Alter von 1, 4, 8 und 12 Monaten im klinischen Studiencenter ärztlich untersucht. Mit den Müttern/Eltern wird ein strukturiertes Interview über gesundheitliche Probleme des Babys geführt. Besondere Beachtung findet hierbei allergische

Urtikaria, mit AD zusammenhängende Symptome und Nahrungsmittelallergien mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt (NA-GIT).

Um ein Vorliegen der in Frage kommenden allergischen und/oder atopischen Erkrankungen mit Bestimmtheit diagnostizieren zu können, werden für jede Erkrankung die folgenden Endpunkte definiert:

- a) Eine „Allergiemanifestation“ (AM) wird angenommen, wenn während der ersten 12 Lebensmonate mindestens eine der allergischen/atopischen Erkrankungen wie AD, allergische Urtikaria oder NA-GIT diagnostiziert und dokumentiert werden.

- b) Eine „Atopische Dermatitis“ (AD) liegt vor, wenn:
 - eine typische Struktur und Verteilung von Hautläsionen vorliegt (Milchschorf auf Gesicht, Hals und Kopfhaut; Beugenekezem; Außenseiten Extremitäten)
 - Vorhandensein von Pruritus (Hautjucken), Merkmal: typische Kratzspuren
 - eine Tendenz zum Chronischen besteht (d.h. Dauer \geq 14 Tage, chronische Rückfälle oder beides)

- c) Eine „Allergische Urtikaria“ wird angenommen, wenn wenigstens zwei Vorfälle von juckendem Hautausschlag oder Schwellungen mit typischem Aussehen - verursacht durch dasselbe Allergen - auftreten.

- d) Bei der Diagnose von NA-GIT werden IgE und nicht IgE-vermittelte Reaktionen berücksichtigt. Symptome einer Erkrankung sind unter anderem:
 - blutbefleckter Stuhl
 - Diarrhoe (Durchfall)
 - Spucken oder häufiges Erbrechen des Säuglings
 - kolikartige Zustände
 - Ausbleiben des Wachstums (nicht durch andere Erkrankungen erklärbar)

6.1.2 Ergebnisse

Die Studie bezieht anfänglich 2252 Säuglinge ein. Innerhalb der ersten vier Wochen verlassen 114 Säuglinge (5%) die Studie, so dass beim Vier-Monats-Follow-up eine Gesamtheit von 2138 Säuglingen untersucht wird. 889 Babys werden während der ersten vier Monate ausschließlich gestillt und erhalten deshalb keine Studiennahrung. Von den 1249 Säuglingen, die Studienformula erhalten haben, verlassen 166 die Studie vor dem 12-Monats-Follow-up. Ferner werden 138 Kinder von der Analyse ausgeschlossen, weil das Studienprotokoll nicht eingehalten worden ist. Die Ergebnisse der GINI-Studie beziehen sich also auf die verbleibenden 945 Säuglinge.

Obwohl die Säuglinge wahllos den einzelnen Gruppen zugeteilt worden sind und die Mütter frei entscheiden konnten, ab wann sie die Studiennahrung füttern, gibt es zwischen den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht der Säuglinge, familiäre Allergiebelastung, dem Vorhandensein von Geschwisterkindern oder einer Atopischen Dermatitis in der Familie; z.B. in drei Gruppen sind 54% der Säuglinge männlichen Geschlechts, in der anderen Gruppe 49%.

Bei dem Ein-Jahres-Follow-up wird bei 119 (12,6%) von 945 Säuglingen eine Allergiemanifestation (AM) festgestellt. Davon entfallen 106 auf Atopische Dermatitis (AD), 5 auf allergische Urtikaria und 12 auf Nahrungsmittelallergien mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt (NA-GIT). Bei vier Säuglingen wird mehr als eine allergische Erkrankung festgestellt. Die Erkrankungen allergische Urtikaria und NA-GIT sind relativ gleichmäßig auf die vier Gruppen verteilt und werden deshalb hier nicht weiter behandelt.

	KMF	pHF-M	eHF-M	eHF-K	Gesamt
Anzahl der Säuglinge in Prozent (%)	256 27,1	241 25,5	238 25,6	210 22,2	945 100
AM n/gesamt %	40/256 15,6	26/241 10,8	34/238 14,3	19/210 9,1	119/945 12,6
davon: keine AD in Familie n %	22/165 13,3	14/162 8,6	11/142 7,7	10/134 7,5	57/603 9,5
AD in Familie n %	18/91 19,8	12/79 15,2	23/96 24,0	9/76 11,8	62/342 18,1
AD n/gesamt %	38/256 14,8	22/241 9,1	31/238 13,0	15/210 7,1	106/945 11,2
davon: keine AD in Familie n %	21/165 12,7	10/162 6,2	11/142 7,7	8/134 6,0	50/603 8,3
AD in Familie n %	17/91 18,7	12/79 15,2	20/96 20,8	7/76 9,2	56/342 16,4
Urtikaria n %	1 0,4	0 0,0	1 0,4	3 1,4	5 0,5
NA-GIT n %	1 0,4	5 2,1	2 0,8	4 1,9	12 1,3

Tab. 8: Ergebnisse des Ein-Jahres-Follow-up: Verteilung atopischer Erkrankungen unter Berücksichtigung der verschiedenen Studiennahrungen. AD = Atopische Dermatitis, AM = Allergiemanifestation, eHF-K = extensiv hydrolysierte Kaseinnahrung, eHF-M = extensiv hydrolysierte Molkennahrung, NA-GIT = Nahrungsmittelallergien mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt, KMF = Kuhmilchformula, pHF-M = partiell hydrolysierte Molkennahrung (Quelle: von Berg et al., 2003)

In der eHF-K-Gruppe entfallen von den 19 Fällen mit Allergiemanifestation 15 auf Atopische Dermatitis. Das sind signifikant weniger als in der KMF-Gruppe (40 AM davon 38 AD) oder der eHF-M-Gruppe (34 AM davon 31 AD). Eine ebenfalls bedeutende Reduktion der Allergiemanifestationen im Vergleich zur KMF-Gruppe lässt sich bei der pHF-M-Gruppe feststellen (26 AM davon 22 AD).

Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung von AM sind unter anderem:

- Männliches Geschlecht (75 von den 499 Jungen (=15%) im Vergleich zu 44 von den 446 Mädchen (=10%))
- Doppelte familiäre Allergiehistorie (16% vs. 11% einfache)
- AD in der Familie (18% ja vs. 10% nein)

Nicht beeinflusst wird die Häufigkeit von Allergiemanifestationen durch:

- den Grad der elterlichen Ausbildung
- die Nationalität der Eltern
- Geschwistern in der Familie
- die geografische Lage des Studien - Zentrums:
 - NRW: AM bei 64 von 503 Säuglingen => 13%
 - Bayern: AM bei 55 von 442 Säuglingen => 12%

6.1.3 Diskussion

Wie die Ergebnisse der Studie zeigen ist eine Allergieprävention im ersten Lebensjahr bei Säuglingen mit familiärer Atopie-Belastung, die nicht oder nicht ausreichend gestillt werden können, durch bestimmte Ernährungsmaßnahmen möglich. Anstelle herkömmlicher auf Kuhmilch basierende Säuglingsnahrung (KMF) sollte eine hypoallergene Hydrolysatnahrung gefüttert werden. Die drei in der Studie verwendeten Hydrolysate zeigen jedoch nicht die gleichen vorbeugenden Wirkungen. Das Vorhandensein einer Atopischen Dermatitis (AD) bei einem Familienmitglied ersten Grades (Elternteil, Geschwister) spielt eine wesentliche Rolle bei der Manifestation einer allergischen Erkrankung oder AD beim Säugling und wirkt zudem verändernd auf den präventiven Effekt der Hydrolysate.

Die Häufigkeit von Allergiemanifestationen (AM) wird durch den Gebrauch einer extensiv hydrolysierten Kaseinnahrung (eHF-K) im Vergleich zu KMF wesentlich reduziert (9% vs. 16%, OR: 0,51, 95% CI: 0,28 - 0,92). Eine geringere Reduktion von AM macht sich beim Gebrauch von partiell hydrolysierten Molkennahrung (pHF-M) be-

merkbar (11%, OR: 0,65, CI: 0,38 - 1,1), wohingegen die extensiv hydrolysierte Molkenahrung (eHF-M) keine nennenswerten Ergebnisse bringt (14%, OR: 0.86, CI: 0,52 - 1,4). Bei gleichzeitiger positiver Familienhistorie von AD reduziert eHF-K das AM-Risiko um 47% und pHF-M nur noch um 28%.

Die Häufigkeit von AD wird im Vergleich mit KMF durch den Gebrauch von eHF-K und pHF-M mit bis über 50% stark reduziert (15% vs. 7% vs. 9%, eHF-K: OR: 0,42, CI: 0,22 - 0,79 bzw. pHF-M: OR: 0,56, CI: 0,32 - 0,99). Bei Anwesenheit von AD in der Kernfamilie des Säuglings zeigt jedoch nur die stark hydrolysierte Kaseinnahrung eHF-K eine Risikoreduktion der AD von über 50% gegenüber der KMF (9% vs. 19%, OR: 0,43, CI: 0,17 - 1,1).

Bei den vorgestellten Ergebnissen der Studie handelt es sich wie bereits erwähnt um die Ein-Jahres-Ergebnisse. Sie zeigen zweifellos an, dass die Fütterung einer Hydrolysatnahrung anstelle einer herkömmlichen auf Kuhmilch basierenden Säuglingsnahrung als Ersatz oder in Ergänzung zur Muttermilch während der ersten vier bis sechs Lebensmonate das Risiko von AM und AD im ersten Lebensjahr des Säuglings um bis zu 50% reduzieren kann. Jedoch muss deutlich gemacht werden, dass weder der Grad der Hydrolysatnahrung noch die Eiweißquelle (Molke oder Kasein) einen präventiven Effekt voraussagen. Vielmehr ist der genetische Hintergrund (AD in Kernfamilie? ja oder nein) von größter Wichtigkeit, denn er kann das vorbeugende Potential der Hydrolysate einschränken. Inwieweit sich die Hydrolysatnahrungen auf die weitere Entwicklung von AD und AM auswirken, sollen die Drei-Jahres-Ergebnisse der Studie zeigen. Die Ergebnisse sind jedoch noch nicht veröffentlicht worden.

Als sehr positiv ist die große Zahl der Probanden in dieser Studie zu bewerten. Allerdings werden, von den anfangs 2252 Säuglingen, am Ende des ersten Jahres nur die Ergebnisse von 945 Säuglingen analysiert. Die 865 über 16 Wochen lang ausschließlich gestillten Säuglinge werden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Sie entsprechen nicht dem gestellten Studienziel.

Die Ergebnisse der GINI-Studie können jedoch nicht kritiklos übernommen werden. Um in die Studie aufgenommen werden zu können, darf der Säugling nicht älter als 14 Tage sein. Außerdem darf er (bis zum Aufnahmezeitpunkt) keinerlei auf Kuhmilch basierende Säuglingsnahrung bekommen haben. An dieser Stelle können bereits die ersten Fehler auftreten, die später zur Verfälschung der Ergebnisse beitragen könnten. Es gibt Säuglingsstationen, in denen die Neugeborenen nicht bei ihren Müttern im Krankenzimmer schlafen, sondern in separaten Säuglingszimmern. Wenn nachts

ein Baby vor Hunger schreit, ist es durchaus möglich, dass eine Säuglingsschwester das Kind nicht zu seiner Mutter bringt (die Mutter wird schlafen gelassen), sondern eine Flasche mit herkömmlicher Säuglingsnahrung (auf Kuhmilchbasis) füttert. In diesem Fall wäre das Einschlusskriterium nicht mehr erfüllt. Ein weiterer Kritikpunkt ist die ungenaue Differenzierung zwischen atopischen und nicht atopischen Erkrankungen. Unter Atopie versteht man die Reaktion des Körpers, auf eine geringe Dosis von Allergenen, IgE-Antikörper zu produzieren. Atopische Erkrankungen sind AD, Asthma und Rhinokonjunktivitis (Ring, 2004, S. 49). Von Berg et al. sprechen in ihrer Studie, als definierte Endpunkte, von Allergiemanifestation (AM) und AD. Die AM umfasst allergische Urtikaria, Nahrungsmittelallergien und AD. Die Erkrankungen Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis bleiben in ihrer Studie unberücksichtigt. Bei der AD wird jedoch nicht ermittelt, ob es sich um eine atopische oder IgE-vermittelte Erkrankung oder um eine nicht atopische, wahrscheinlich Zellvermittelte Erkrankung handelt. Es fehlen Berichte über die Ermittlung der Werte für: totale IgE-, Nabelschnurblut-IgE- und eventuelle allergenspezifische IgE-Konzentrationen im Blut. Auch wird nicht ermittelt, ob es sich bei den allergischen Erkrankungen in der Familie um IgE-vermittelte oder nicht IgE-vermittelte Erkrankungen handelt. Bei der Diagnose AM oder AD wird nicht festgestellt, ob die Erkrankung durch eine Kuhmilchallergie hervorgerufen worden ist. Eine Allergie auf Kuhmilchprotein wird nicht untersucht. Es ist durchaus möglich, dass ein Säugling zeitweise gestillt wird und zusätzlich eine Studienformula (z.B. die extensiv hydrolisierte Kaseinnahrung) erhält. Der Mutter wird ein Verzehr von Milch und Milchprodukten nicht ausdrücklich verboten. Inwieweit entsprechende Kuhmilchallergene mit der Muttermilch an den Säugling weitergegeben werden, ist nicht gewiss. Eine Untersuchung der Muttermilch findet bei keiner der vier Studiengruppen statt.

6.2 Studie von Schoetzau, A. et al. (2002)

Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age

Bei der „Atopischen Dermatitis“ (AD) handelt es sich um die am weitesten verbreitete atopische Erkrankung während der Kindheit. Bei ca. 60% der AD-Patienten manifestieren sich die charakteristischen Merkmale bereits während des ersten Lebensjahres. Zur Prävention von atopischen Erkrankungen wird die Ernährung des Säuglings mit Muttermilch empfohlen. Ein möglicher vorbeugender Effekt durch das Stillen könnte die Folge von schützenden Immunfaktoren in der Muttermilch sein. Die dadurch verzögerte Einführung von Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis und die spätere Fütterung von Beikost verhindern einen frühen Kontakt des Säuglings mit potentiellen Nahrungsmittelallergenen (Kuhmilch und andere Nahrungsproteine).

Das Ziel dieser Studie, die Teil des GINI-Programms ist, ist es zu untersuchen, ob und inwieweit ausschließliches Stillen über wenigstens vier Monate und eine späte Einführung von Beikostfütterung einen präventiven Effekt auf die Manifestation einer Atopischen Dermatitis während des ersten Lebensjahres von Hoch-Risiko-Kindern hat.

Stillen ist aus ethischen Gründen nicht randomisierbar und darum ist die Gruppe der mit Muttermilch ernährten Säuglinge nur einfach-blind. Es handelt sich also um eine nicht randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzklasse IIa mit dem Härtegrad B.

6.2.1 Methodik

Die genauen Bedingungen und Auswahlkriterien zwecks Aufnahme der 2252 Säuglinge in die GINI-Studie sind bereits in Kapitel 6.1.1 beschrieben worden. Dort zu finden sind ebenso die Kriterien für die Diagnose „Atopische Dermatitis (AD)“ und die zeitlichen Abstände für die Untersuchungen der Säuglinge.

Dieser Teil der GINI-Studie untersucht die Häufigkeit von AD bei den 865 über 16 Wochen lang ausschließlich gestillten Säuglingen und den 256 Säuglingen, die über

diesen Zeitraum nicht oder nicht ausreichend gestillt werden konnten und daher mit einer Kuhmilchformula (KMF) ernährt worden sind. Ebenfalls untersucht wird die Sensibilität auf Milch und Eier, die zwei wichtigsten Allergene in der Säuglingszeit. Die Ermittlung dieser Werte findet bei einem bestimmten Lebensalter der Säuglinge statt:

- totale IgE Bestimmung
bei der Geburt und im Alter von 4 und 12 Monaten
- spezifische IgE-Antikörper Bestimmung im Serum auf
 - α -Lactalbumin
 - β -Lactoglobulin
 - Kaseinim Alter von 4 und 12 Monaten
- spezifische IgE-Antikörper im Serum auf
 - Ovalbuminim Alter von 12 Monaten

Während der ersten 24 Lebenswochen des Säuglings notieren die Mütter wöchentlich die Ernährung ihres Babys in ein Studientagebuch: Art der Milch (Muttermilch oder KMF) sowie Zeitpunkt der Einführung und Art des neuen Beikostlebensmittels. Empfohlen wird auf die Gabe von Kuhmilch, Molkereiprodukte, Eier, Fisch, Tomaten, Nüsse, Sojaprodukte und Zitrusfrüchte zu verzichten.

Die Ergebnisse dieser und der in Kapitel 6.1 beschriebenen GINI-Studie werden mit Hilfe des Statistischen-Analysen-Systems (SAS, Version 6.12) errechnet. Hierzu werden alle bei den Untersuchungen der Säuglinge ermittelten Befunde sowie die Protokolle der Mütter/Eltern einbezogen. Informationen über die atopische Familiengeschichte (einfach = ein Elternteil, Geschwister oder beide sind atopisch; doppelt = beide Eltern sind atopisch), die Anzahl der Familienmitglieder mit AD und die Höhe des IgE-Wertes im Nabelschnurblut ($\leq 0,35\text{kU/l}$, $> 0,35\text{kU/l}$) werden bei den statistischen Analysen ebenso berücksichtigt wie das Geschlecht des Säuglings, der Grad der elterlichen Ausbildung und deren Nationalität, das Rauchverhalten der Mutter sowie eine eventuelle Haustierhaltung.

6.2.2 Ergebnisse

Bei dem Ein-Jahres-Follow-up werden 1121 Säuglinge untersucht. 865 Säuglinge sind mindestens 16 Wochen lang gestillt worden, und 256 nicht oder nur teilweise gestillte Säuglinge sind mit einer auf Kuhmilch basierenden Studienformula ernährt worden. Die Häufigkeit von Atopischer Dermatitis (AD) beträgt in der Muttermilch-Gruppe (MM) 9,5% (82 von 865 Babys) und in der Kuhmilchformula-Gruppe (KMF) 14,8% (38 von 256 Babys) $p = 0,015$. Die KMF-Gruppe unterteilt sich in 45 ausschließlich mit der Flasche ernährten und 211 teilweise mit der Flasche ernährten Säuglinge. Eine AD entwickelt sich bei 6 von 45 = 13,3% der „reinen Flaschenkinder“ und bei 32 von 211 = 15,2% der teilweise mit der Flasche ernährten Kinder. Als strenge Risikofaktoren für die Manifestation einer AD gelten:

- doppelte Atopie-Risiko-Stufe ($51/358 = 14,3\%$ gegenüber $69/763 = 9\%$ einfaches Atopie-Risiko)
- das Vorhandensein von AD in der Kernfamilie
 - (1 Angehörigen mit AD: $58/388 = 15,0\%$
 - > 1 Angehöriger mit AD: $13/82 = 15,9\%$ gegenüber ohne AD bei Angehörigen: $49/651 = 7,5\%$)
- Nabelschnurblut IgE über 0,35kU/l ($29/191 = 15,2\%$ gegenüber $52/544 = 9,6\%$ bei IgE $\leq 0,35$ kU/l)

Signifikant höhere AD-Raten zeigen sich ebenfalls bei Kindern, deren Eltern beide Deutsche sind: 113 von 987 = 11,5% gegenüber 7 von 132 = 5,3% der Säuglinge, von denen wenigstens ein Elternteil nicht deutsch ist. Auf die Häufigkeit von AD im Alter von einem Jahr macht sich auch eine Haustierhaltung bemerkbar. Die AD-Rate bei Familien mit Haustier liegt mit 7% (14/214) weitaus niedriger als die 11,9% (105/886) bei den Familien ohne Haustier.

Die Berechnung der Chancenverhältnisse (Odds Ratios = OR) mit 95%-igen Vertrauensintervallen (confidence intervals = CI) mit Berücksichtigung der getesteten Faktoren ergibt für die Gruppe der ausschließlich gestillten Säuglinge OR: 0,47; 95% CI: 0,30 - 0,74. Das bedeutet, dass das Risiko von AD in der Stillgruppe um $\approx 50\%$ im Vergleich zur KMF-Gruppe gesenkt wird. Als stärkster Unterscheidungsfaktor gilt

die Anwesenheit von AD in der Kernfamilie. Das AD-Risiko liegt bei Säuglingen mit familiärer AD mehr als zwei Mal höher als bei Kindern ohne familiäre AD-Belastung.

Im Alter von vier Monaten ist die Sensibilität auf mindestens eines der drei getesteten Milch-Allergene in beiden Gruppen sehr gering (MM: 2,9%; KMF: 0,9%; $p = 0,11$). Zwischen der Sensibilität und den getesteten Faktoren gibt es keine signifikanten Zusammenhänge. Einzige Ausnahme ist die Haustierhaltung (ja: $0/169 = 0,0\%$; nein: $22/726 = 3,0\%$).

Bei der Untersuchung im Alter von 12 Monaten hat in beiden Gruppen die Sensibilität auf Kuhmilchallergene zugenommen (MM: 5,4%; KMF: 4,1%; $p = 0,62$). Die Sensibilitätsrate auf Ovalbumin beträgt 8,6% in der Muttermilch-Gruppe und 7,5% in der Kuhmilchformula-Gruppe ($p = 0,62$). Auch hier sind ein doppeltes Atopie-Risiko, ein erhöhter Nabelschnurblut IgE - Wert $>0,35\text{kU/l}$, die Abwesenheit von Haustieren und männliches Geschlecht des Säuglings signifikant zusammenhängend mit einer höheren Sensibilitätsrate auf Milch-Allergene und/oder Ovalbumin.

Die ermittelten Werte zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (MM = OR: 1,30; 95% CI: 0,74 - 2,28). Die ermittelten Werte der AD Häufigkeit in Relation zur Sensibilität auf Milch und Eier zeigt, dass im Alter von vier und 12 Monaten das Risiko sensibel auf Milch zu sein bei Säuglingen mit AD viermal höher liegt als bei Babys ohne AD (4 Monate = OR: 4,0; 95%CI: 1,5 - 10,5 / 12 Monate = OR: 3,9; 95% CI: 1,9 - 8,0). Auch das Risiko, sensibel auf Eier zu sein, ist in der Gruppe der Säuglinge mit AD deutlich höher (OR: 8,1; 95%CI: 4,5 - 14,5).

Einen beträchtlichen Unterschied gibt es zwischen den beiden Studiengruppen in Hinblick auf die Einführung von Beikostfütterung und der Anzahl der unterschiedlichen Nahrungsmitteltypen während der ersten 24 Wochen. Mütter von Säuglingen mit einem familiären AD-Risiko zögern die Fütterung von Beikost wesentlich häufiger heraus als Mütter ohne dieses Risiko. Innerhalb der ersten 16 Wochen geben nur 5,4% der stillenden Mütter (MM-Gruppe), aber 30,9% der Flaschen fütternden Mütter (KMF-Gruppe) dem Säugling feste Beikost. Die Häufigkeit von AD in Abhängigkeit vom Alter des Säuglings bei Einführung der Beikost sowie der Anzahl der unterschiedlichen Nahrungsmittelgruppen zeigt bei der KMF-Gruppe deutlich höhere Werte als bei der Muttermilch-Gruppe (Tabelle 9).

	MM-Gruppe (n = 865)	KMF-Gruppe (n = 256)
Alter bei Einführung von Beikostfütterung		
1 - 16 Wochen davon mit AD	47 (5,4%) 3/47 (6,4%)	79 (30,9%) 10/79 (12,7%)
17 - 24 Wochen davon mit AD	386 (44,6%) 32/386 (8,3%)	124 (48,4%) 18/124 (14,5%)
> 24 Wochen davon mit AD	422 (48,8%) 45/422 (10,7%)	49 (19,1%) 9/49 (18,4%)
Angaben fehlend	10 (1,2%)	4 (1,6%)
Anzahl unterschiedlicher Nahrungsmittelgruppen in 1 - 24 Wochen		
0 davon mit AD	422 (48,8%) 45/422 (10,7%)	49 (19,1%) 9/49 (18,4%)
1 - 2 davon mit AD	268 (31,0%) 22/268 (8,2%)	99 (38,7%) 17/99 (17,2%)
> 2 davon mit AD	165 (19,1%) 13/165 (7,9%)	104 (40,6%) 11/104 (10,6%)
Angaben fehlend	10 (1,2%)	4 (1,6%)

Tab. 9: Alter der Säuglinge bei der ersten Fütterung von Beikost und Anzahl der unterschiedlichen Nahrungsmittelgruppen in den Wochen 1 - 24 unter Berücksichtigung der AD-Manifestation. AD = Atopische Dermatitis, MM = Muttermilch, KMF = Kuhmilchformula (Quelle: Schoetzau et al., 2002)

Auf die schützende Wirkung der Muttermilch kann jedoch durch die Fütterung von Beikost keine signifikante Effektänderung gefunden werden.

6.2.3 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ausschließliches Stillen des Säuglings während der ersten 16 Lebenswochen, verglichen mit der Fütterung einer auf Kuhmilch basierenden Säuglingsnahrung, das Risiko der Manifestation einer Atopischen Dermatitis im ersten Lebensjahr um nahezu 50% senkt. Eine Sensibilität gegen Kuh-

Kuhmilch- und/oder Ei-Allergenen im Alter von vier und 12 Monaten ist bei den mit Muttermilch ernährten Säuglingen tendenziell höher als bei den mit Kuhmilchformula gefütterten Babys. Die Studie hat aber auch ergeben, dass die Haltung eines Haustieres das Risiko der Sensibilität auf Milch- und Ei-Allergene signifikant senkt. Es ist jedoch unbekannt, ob die Familien keine Haustiere als Folge der bestehenden AD halten oder ob die Allergenbelastung durch die Haustierhaltung einen schützenden Faktor ausübt. Eine bestehende Sensibilität gegen Nahrungsmittelallergene muss nicht zwangsläufig heißen, dass die zugrunde liegende Ursache der AD eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ist. Eine geringe pränatale oder postnatale Sensibilität gegenüber Nahrungsmittelallergenen ist eine normale Erscheinung, ohne eine spätere allergische Erkrankung. Andererseits gibt es Patienten mit einer durch Nahrungsmittelallergene verursachten AD, bei denen keine Nahrungsmittel spezifischen Antikörper im Blut festgestellt werden. Es lässt sich jedoch sagen, dass gerade die Empfindlichkeit gegenüber Milch- und/oder Ei-Allergenen in der Gruppe der Säuglinge mit AD drei bis fünf Mal (3 - 5 x) höher liegt als in der Gruppe ohne AD. Das Risiko eine AD zu entwickeln liegt bei Säuglingen mit familiärer AD-Belastung zweimal höher als bei Säuglingen von Familien ohne AD.

Abschließend kann gesagt werden, dass ein möglichst langes Stillen des Säuglings als präventive Maßnahme vor der Entwicklung einer AD bei Hoch-Risiko-Kindern im ersten Lebensjahr empfohlen werden kann. Außerdem ist Muttermilch das natürlichste Nahrungsmittel für einen Säugling und bietet erforderliche Nährstoffe in optimaler Zusammensetzung. Jedoch wird in dieser Studie die Muttermilch nicht auf potenzielle Allergene untersucht und der IgE-Spiegel der Mutter (falls eine atopische Erkrankung bei der Mutter vorliegt) wird nicht berücksichtigt. Auch kann der Langzeiteffekt des Stillens hier nicht beurteilt werden (die Drei-Jahres-Ergebnisse der Studie liegen noch nicht vor). Trotzdem sollten die Ergebnisse Mütter veranlassen, ihren Säugling möglichst lange zu stillen, denn gerade ein bloßer Aufschub einer AD-Manifestation über das erste Lebensjahr hinaus verhindert ein frühes Leiden des Säuglings.

6.3. Studie von Saarinen, U. M. und Kajosaari, M. (1995)

Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old

Vor dem Hintergrund, dass atopische Erkrankungen ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem darstellen und die Häufigkeit von Atopien immer mehr zunimmt, führen die Autoren Saarinen und Kajosaari zwischen 1975 und 1992 in Helsinki (Finnland) eine Langzeituntersuchung durch. Das Ziel der Studie ist es, zu ermitteln inwieweit sich Stillen als Prophylaxe von atopischen Erkrankungen über das Säuglingsalter hinaus bemerkbar macht. Das Follow-up geht bis zum Alter von 17 Jahren. Diese nicht randomisierte, prospektive Kohortenstudie unterliegt der Evidenzklasse IIb und dem Härtegrad B.

6.3.1 Methodik

In den ersten drei Monaten des Jahres 1975 kann jedes im Universitätskrankenhaus Helsinki neugeborene, gesunde Baby (bei Vorliegen der elterlichen Einverständniserklärung) in die Studie aufgenommen werden. Hieraus ergibt sich eine anfängliche Studienpopulation von 236 Säuglingen. Im ersten Lebensjahr finden medizinische Untersuchungen im Alter von ½, 1, 2, 4, 6, 9 und 12 Monaten statt, anschließend bei einem Alter von 3, 5, 10 und 17 Jahren. Allen Müttern wird angeraten, ihren Säugling lange zu stillen, wenn möglich bis zu 12 Monaten und Empfohlenerweise für mindestens sechs Monate. Wenn keine oder nicht ausreichend Muttermilch zur Verfügung steht soll eine Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis zugefüttert werden. Der einzige Unterschied bei der Ernährung des Kindes während der ersten sechs Monate besteht in der Milchquelle (Muttermilch oder Kuhmilchformula). Nach einem strengen Ernährungsprotokoll beginnen alle Mütter mit der Einführung von Beikost, wenn ihr Baby 3,5 Monate alt ist. Auf Fisch und Zitrusfrüchte soll im ersten Lebensjahr verzichtet werden, danach gibt es keine Ernährungseinschränkungen mehr.

Die Einteilung der Säuglinge in die drei Studiengruppen erfolgt vor der Analyse der Daten und bezieht sich auf die Dauer des Stillens.

Gruppe 1: lang andauerndes Stillen = Muttermilch ist die einzige Milchquelle für 6 Monate und länger

Gruppe 2: mittleres Stillen = Muttermilch ist die einzige Milchquelle für 1 - 6 Monate

Gruppe 3: kurzes Stillen = Muttermilch ist die einzige Milchquelle für weniger als 1 Monat oder es wird gar nicht gestillt

Die Größe der jeweiligen Gruppen zeigt die folgende Tabelle:

	Zahl der Probanden bei Follow-up im Alter von				
Gruppe	1 Jahr	3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren	17 Jahren
1	54	40	35	32	36
2	104	79	68	61	66
3	78	58	50	42	48
Gesamt	235*	177	153	135	150

Tab. 10: Zahl der Probanden in den drei Studiengruppen bei Nachuntersuchungen im Alter von 1 - 17 Jahren (Quelle: Saarinen et al., 1995)

[* laut Studientext haben 235 Probanden beim Ein-Jahres-Follow-up teilgenommen. Es müsste jedoch richtig 236 Probanden heißen. Hier liegt entweder ein Additionsfehler (einer zu wenig), ein Notationsfehler in einer der drei Gruppen (einer zu viel) oder ein Schreibfehler vor.]

86 von 236 Teilnehmern brechen die Studie vor dem 17-Jahres-Follow-up ab. Diese 36% verteilen sich relativ gleichmäßig auf die drei Studiengruppen (Gruppe 1: $18/54 = 33\%$; Gruppe 2: $38/104 = 36\%$; Gruppe 3: $30/78 = 38\%$).

Bei jeder ambulanten Follow-up-Visite werden neben einem strukturierten Interview medizinische Untersuchungen und verschiedene Labortests durchgeführt.

- Haut-Prick-Test im Alter von 5, 10 und 17 Jahren auf die wichtigsten Allergene (Birken-, Erlen- und verschiedene Gräserpollen, Beifuß, Katzen-, Hunde- und Pferdeschuppen, Hausstaubmilben und Schimmelpilze)
- Messung des totalen IgE-Spiegels im Serum bei einem Alter von 1, 3, 5 und 10 Jahren
- Radioallergosorbenttest (RAST) im Alter von 5 und 10 Jahren als Atopie - Screening-Test auf Birkenpollen, Hausstaubmilben und Katzenschuppen
- Phadiatop-Test im Alter von 17 Jahren als Screening-Test für IgE-vermittelte Allergien
- Bestimmung der nasalen Eosinophile im Alter von 3 bis 17 Jahren

Eine familiäre Atopie liegt vor, wenn wenigstens ein Familienmitglied ersten Grades (Elternteil oder Geschwister) an allergischem Asthma, allergischer Rhinitis, Atopischem Ekzem oder einer Nahrungsmittelallergie leidet. Die atopischen Erkrankungen werden wie folgt definiert:

- a) Ein „Atopisches Ekzem“ wird nach den Standardkriterien (vgl. Kapitel 4.5) definiert und diagnostiziert (chronische und/oder chronisch wiederkehrende Hautausschläge mit charakteristischer Form und Verteilung).
- b) Eine „Nahrungsmittelallergie“ wird definiert im Zusammenhang mit Hautausschlag, Urtikaria, Lippenanschwellung, Schmerzen oder Brennen in den Lippen und/oder Mund und Rachen oder bei starkem Erbrechen nach dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel.
- c) Eine „allergische Erkrankung der Atemwege (Respiratorische Allergie)“ liegt vor, wenn allergisches Asthma im Krankenhaus diagnostiziert wird mit:
 - drei oder mehr Episoden von Atemnot mit typischer Pfeifatmung (wheezing) im Alter von 3 bis 10 Jahren
 - wheezing in Verbindung mit drei oder mehr Atemwegsinfektionen im Alter von 3 bis 5 Jahren
 - saisonale Rhinokonjunktivitis verbunden mit positivem RAST oder Prick-Test
 - wheezing und/oder Rhinokonjunktivitis-Symptome hervorgerufen durch Tierkontakt

Im Alter von 3, 5 und 10 Jahren wird ein Kind als atopisch betrachtet, wenn es ein Atopisches Ekzem, eine Nahrungsmittelallergie oder eine Atemwegsallergie aufweist. Beim Alter von 17 Jahren werden die Kriterien für die Diagnose „Atopie“ neu definiert. Nahrungsmittelallergien und wheezing in Verbindung mit Atemwegsinfektionen werden nicht mehr in die Berechnungen einbezogen. Atopie liegt vor, wenn:

- atopische Ekzeme bei der 17-Jahres-Follow-up-Untersuchung akut vorhanden sind
- allergisches Asthma im Krankenhaus diagnostiziert wird
- saisonale Rhinokonjunktivitis oder deren Symptome in Verbindung mit Tierkontakt auftreten, bestätigt durch positiven Haut-Prick-Test und/oder der Anwesenheit von Eosinophilen im Nasensekret

Eine starke Atopie mit 17 Jahren liegt vor, wenn die atopischen Erkrankungen

- mehr als ein Organ betreffen z.B. beide Augen und die Nase
- mit mehr als einem bestätigten Auslöser (Pollen/Tierschuppen/Hausstaub)
- die Symptome über die Pollensaison hinaus vorhanden bleiben
- und wenn die Symptome so heftig sind, dass täglich vom Arzt verordnete Medikamente eingenommen werden müssen.

6.3.2 Ergebnisse

Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass das Vorkommen einer manifestierten Atopie in der gesamten Kohorte bei einem Alter von 1 Jahr 20% beträgt und sich bis zum Alter von 17 Jahren auf 47% erhöht. Die kumulative Häufigkeit von manifestierter und latenter Atopie liegt am Ende des ersten Lebensjahres bei 20% und steigt auf 67% im Alter von 17 Jahren an (siehe Abbildung 4).

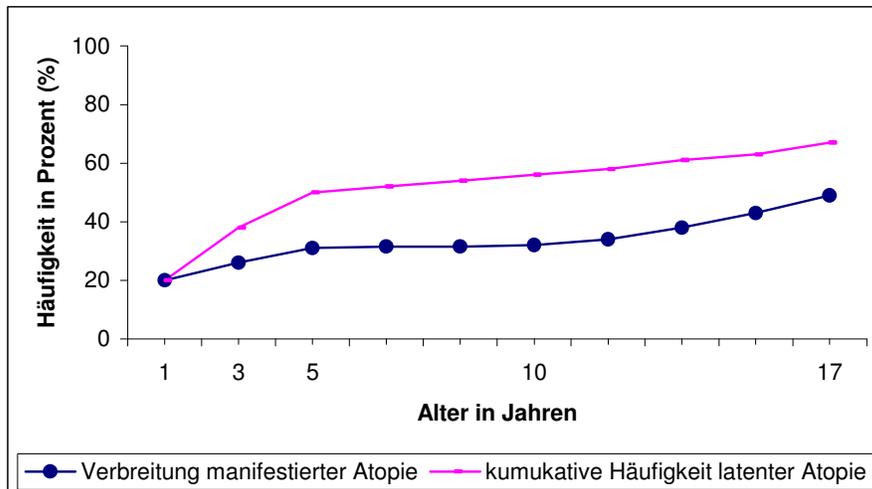


Abb. 4: Verbreitung von manifestierter Atopie und kumulative Häufigkeit von latenter Atopie in der Studie mit anfangs 236 Kindern vom ersten bis zum 17ten Lebensjahr (Quelle: Saarinen et al., 1995)

Die prozentuale Verteilung von manifestierter Atopie in den drei Studiengruppen bei der jeweiligen Follow-up Untersuchung sieht wie folgt aus:

	Ermittelte manifestierte Atopie bei Follow-up im Alter von				
	1 Jahr	3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren	17 Jahren
Gruppe 1	11%	22%	34%	29%	42%
Gruppe 2	23%	24%	27%	31%	36%
Gruppe 3	23%	36%	46%	43%	65%

Tab. 11: Prozentuale Häufigkeit von manifestierter Atopie in den drei Studiengruppen bei jeweiligen Follow-up Untersuchungen (Quelle: Saarinen et al., 1995)

Wie in der Tabelle ersichtlich, ist die Atopie-Häufigkeit am Höchsten in Gruppe 3, der nur kurz oder gar nicht gestillten Säuglinge, und zwar bei jeder der fünf Follow-up Untersuchungen.

Im Alter von 17 Jahren werden jedoch zwischen den drei Studiengruppen wesentliche Differenzen im Hinblick auf die Verbreitung von Atopie und wesentlicher Atopie beobachtet.

Gruppe 1: Atopie 42% (s. Tab. 10); wesentliche Atopie 8%

Gruppe 2: Atopie 36% (s. Tab. 10); wesentliche Atopie 23%

Gruppe 3: Atopie 65% (s. Tab. 10); wesentliche Atopie 54%

Die Unterschiede zwischen Atopie und wesentlicher Atopie bleiben auch nach der Teilung der Gruppen in positive und negative Atopie-Vererbung bestehen.

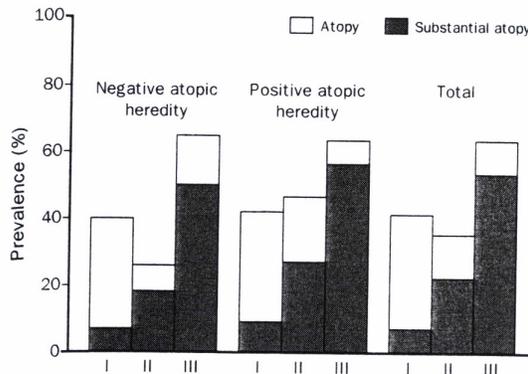


Abb. 5: Verbreitung von Atopie und wesentlicher Atopie im Alter von 17 Jahren, ermittelt bei allen Kindern und unterschieden nach positiver und negativer familiärer Atopie-Vererbung I = lang andauerndes Stillen (>6 Monate), II = mittleres Stillen (1 - 6 Monate), III = kurzes Stillen (<1 Monat) (Quelle: Saarinen et al., 1995).

Die Verteilung der Probanden mit positiver oder negativer Familienanamnese (FA) zum jeweiligen Follow-up sieht folgendermaßen aus:

Follow-up beim Alter von	Positive FA	Negative FA
1 Jahr	24%	17%
3 Jahre	34%	22%
5 Jahre	42%	25%
10 Jahre	45%	21%
17 Jahre	52%	40%

Tab. 12: Prozentuale Häufigkeit von positiver und negativer Familienanamnese bei den jeweiligen Follow-up Untersuchungen FA = Familienanamnese (Quelle: Saarinen et al., 1995).

Der Unterschied durch die Familiengeschichte ist signifikant.

Ein weiteres Ergebnis der Studie sind die unterschiedlichen altersabhängigen Verbreitungsspitzen bei der Manifestation der drei untersuchten atopischen Erkrankungen, d.h. dem atopischen Ekzem, den Nahrungsmittelallergien und den Atemwegsallergien.

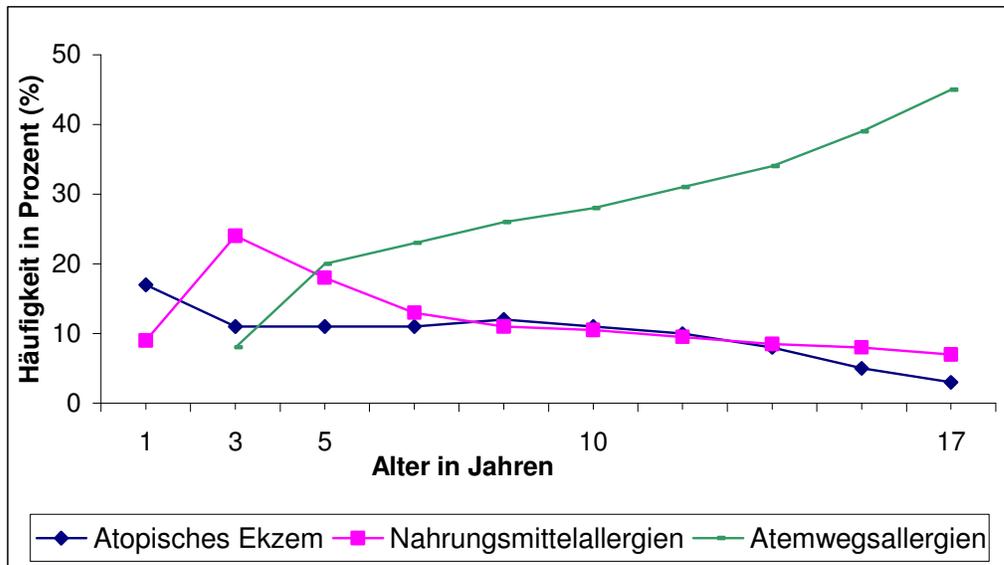


Abb. 6: Verbreitung von Atopischem Ekzem, Nahrungsmittelallergien und Atemwegsallergien in der gesamten Kohorte von anfangs 236 Kindern während 17 Jahre Follow-up Untersuchungen (Quelle: Saarinen et al., 1995)

Die Verbreitung von atopischen Ekzemen ist in der gesamten Kohorte mit 17% im Alter von einem Jahr am höchsten und nimmt allmählich ab, sodass die Häufigkeit bei einem Alter von 17 Jahren nur noch 3% beträgt. Am niedrigsten ist die Verbreitung im Alter von ein bis drei Jahren in der Gruppe der lang andauernd gestillten Säugling.

Nahrungsmittelallergien haben in der gesamten Kohorte ihren Höhepunkt mit 24% bei einem Alter von drei Jahren und nehmen bis auf 7% im Alter von 17 Jahren ab. Den höchsten Wert von 36% weist die Gruppe der kurz oder nicht gestillten Säuglinge bei einem Alter von drei Jahren auf. Alle im Alter von 17 Jahren protokollierten Nahrungsmittelallergien repräsentieren typische Hypersensibilitäten auf frisches Obst und Gemüse, denn sie sind vom Typ her mit Birkenpollen verwandt (=Kreuzreaktion). Atemwegsallergien treten verstärkt während der Schulzeit und Pubertät auf und erreichen in der gesamten Kohorte im Alter von 17 Jahren mit 45% ihre Spitze. Die größte Häufigkeit ist in der Gruppe der kurz oder nicht gestillten Säuglinge im Alter von 5, 10 und 17 Jahren (64%). Als verantwortliche Allergene werden ermittelt:

- Birkenpollen (33%), Gräserpollen (32%), Beifuß (15%)
- Tierepithelien (30%), Hausstaubmilben (9%)
- Schimmelsporen (5%)

6.3.3 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Stillen einen präventiven Effekt auf die Manifestation atopischer Erkrankungen haben kann. Durch den langen Untersuchungszeitraum von 17 Jahren kann auch der Langzeiteffekt des Stillens beurteilt werden. Die Ergebnisse sind jedoch in Abhängigkeit von der Stilldauer und den drei untersuchten atopischen Erkrankungen (Atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergien, Atemwegsallergien) sehr unterschiedlich. Allerdings bleiben die Unterschiede bei Atopie zwischen den drei Säuglingsfütterungsgruppen mit zunehmendem Alter nicht gleich. Lang andauerndes Stillen (≥ 6 Monate) ist erforderlich, um einem atopischen Ekzem in den ersten drei Lebensjahren vorzubeugen. Stillen für länger als einen Monat (Gruppe 2) bietet bereits bedeutenden Schutz vor Nahrungsmittelallergien im Alter von 5 - 10 Jahren und ebenso vor Atemwegsallergien über den gesamten Zeitraum von 17 Jahren. Bei der Gruppe der kurz oder gar nicht gestillten Säuglinge liegt die Verbreitung von Atopie durchweg höher als in den anderen beiden Gruppen.

Im Alter von 17 Jahren gleichen sich die Ergebnisse aller drei Gruppen in Bezug auf die Verbreitung von atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergien ziemlich an. Lediglich bei den Atemwegsallergien ist der Unterschied gravierend: 65% bei Gruppe 3 vs. $\approx 42\%$ bei Gruppe 1 vs. $\approx 34\%$ bei Gruppe 2 (Werte der Grafik nicht genau ablesbar).

Aus den ermittelten Ergebnissen zeigt sich, dass ausschließliches Stillen über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten keinen bedeutenden Langzeiteffekt ausmacht. Saarinen und Kajosaari stellen die Theorie auf, dass die hohe Verbreitung der sich bei den untersuchten Kindern später entwickelten Atemwegsallergien im Zusammenhang mit der Birkenpollensaison liegt. Diese beginnt in Helsinki 1975 am 08. Mai und die Säuglinge sind zu diesem Zeitpunkt zwischen ein und vier Monate alt. Die Autoren spekulieren, dass die Einführung von Kuhmilchformula vor diesem Datum als ein auslösender Mechanismus für die Anfangssensibilität auf Birkenpollen gedient haben könnte. Genaue Untersuchungen liegen jedoch nicht vor.

Als Kritikpunkt dieser Studie muss erwähnt werden, dass es keinerlei Daten über Rauchgewohnheiten von der Mutter oder der Familie gibt. Ebenso bleiben eine evtl. Haustierhaltung und auch ökologische Faktoren (z.B. Luftverschmutzung) unberücksichtigt. Wie in vielen anderen Studien, wird auch hier nicht der IgE-Spiegel der Mut-

ter ermittelt. Auch wird die Muttermilch nicht auf potentielle Allergene untersucht. Während des ersten Lebensjahres des Säuglings kommt es auf ein von den Müttern gewissenhaft geführtes Protokoll mit strikter Einhaltung der Ernährungsvorschriften an. Die Richtigkeit der Angaben kann nicht kontrolliert werden, was einen gewissen Risikofaktor für die später erstellten Ergebnisse darstellen kann. Die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien ist, im Alter von drei Jahren, in Gruppe 3 mit 36% am Höchsten. Es wird jedoch nicht ermittelt, ob es sich hierbei um eine Kuhmilchallergie handeln könnte. Die Säuglinge der Gruppe 3 bekommen eine Kuhmilchformula gefüttert. Positiv zu bewerten ist die lange Dauer (17Jahre) der Studie, denn dadurch können wirklich Langzeitergebnisse ermittelt werden. Allerdings ist die Zahl von 236 Probanden bei Beginn der Studie und lediglich 150 beim 17-Jahres-Follow-up sehr klein und stellt daher keine wirklich repräsentativen Ergebnisse dar. Auch muss erwähnt werden, dass die Teilnehmer bei den jeweiligen Follow-up Untersuchungen (s. Tab. 9) stark schwankt. An dem 10-Jahres-Follow-up nehmen in allen drei Gruppen weniger Kinder teil als beim 17-Jahres-Follow-up. Daraus lässt sich schließen, dass nicht immer dieselben Kinder an den jeweiligen Untersuchungen teilnehmen, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnte.

6.4 Studie von Sears, M. R. et al. (2002)

Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and Asthma in children and young adults: a longitudinal study

Stillen wird weitgehend empfohlen, um das Risiko von Atopie und Asthma bei Kindern und jungen Erwachsenen zu reduzieren, jedoch sind die Beweise für solch einen Effekt strittig. Vor diesem Hintergrund beabsichtigen die Autoren Sears et al. mit ihrer in Neuseeland durchgeführten Studie langfristige Ergebnisse von Atopie und Asthma in Bezug auf das Stillen zu ermitteln und bewerten zu können. Sie stellen die Hypothese auf, dass das Stillen gegen die Entwicklung von Atopie und Asthma in der Kindheit schützen würden. Zur Überprüfung ihrer Hypothese führen sie eine Langzeitstudie mit insgesamt 1037 Probanden bis zu deren Alter von 26 Jahren durch. Diese nicht randomisierte Kohortenstudie unterliegt der Evidenzklasse IIb und dem Härtegrad B.

6.4.1 Methodik

Zwischen April 1972 und März 1973 werden im Queen-Mary-Hospital in Dunedin/Neuseeland 1661 Säuglinge entbunden und für eine Neugeborenenstudie in Betracht gezogen. Alle Kinder aus dieser Gruppe, die im Alter von drei Jahren in der Provinz Otago wohnen, werden eingeladen an der Langzeitstudie (longitudinal Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Study) teilzunehmen. Von den 1139 in Frage kommenden Kindern werden 1037 (91%) in die Studie aufgenommen. Schriftliche Einverständniserklärungen der Eltern liegen vor und wenn die Probanden 18 Jahre alt sind, geben sie selbst vor jeder Untersuchung ihre schriftliche Zustimmung ab.

Die Studienpopulation verkörpert die gesamte Bandbreite vom sozioökonomischen Status der allgemeinen Bevölkerung von Neuseelands Südinselfn und besteht hauptsächlich aus Weißen.

Bei der Untersuchung der Kinder im Alter von drei Jahren wird eine ausführliche Befragung der Mutter bezüglich der Dauer des Stillens und des Alters des Säuglings bei der Einführung von Kuhmilchformula und anderer Nahrung durchgeführt. Verglichen werden diese Daten mit den Aufzeichnungen die durch das so genannte „Plunket Nurse Programme“ von Krankenschwestern festgehalten worden sind. Bei regelmäßigen Klinik- oder Hausvisiten der Krankenschwestern werden zunächst wöchentlich und dann in größeren Abständen bis die Kinder 2 - 3 Jahre alt sind, die Ernährungsgewohnheiten des Säuglings/Kindes (Dauer des Stillens, Alter bei Einführung von Kuhmilchformula und Beikost) festgehalten. Untersuchungen der Probanden finden innerhalb ihres Geburtsmonats im Alter von 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21 und 26 Jahren statt. Im Alter von sieben Jahren wird in einem Interview erfragt, ob das Kind jemals Asthma, wheezing (Pfeifatmung), Heuschnupfen, Bronchitis oder Allergien gehabt hat und ob Eltern oder Geschwister an Asthma, Heuschnupfen oder Allergien leiden. Später werden Fragebögen über Atemwegsbeschwerden (Vorkommen und Häufigkeit von wheezing-Symptomen, Diagnose von Asthma und Heuschnupfen, Medikamenteneinnahme, klinische Merkmale) ausgefüllt. Ab dem Alter von 18 Jahren kommen noch Fragen der „amerikanischen Lungen-Gesellschaft“ und der „Internationalen Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen“ dazu. Die Teilnahme an dem jeweiligen Follow-up beträgt bei 9 Jahren 79%, 11 Jahren 77%, 13 Jahren 71%, 15 Jahren 93%, 18 Jahren 84%, 21 Jahren 92% und 26 Jahren 96%.

Medizinische Untersuchungen (z.B. Messung des Volumens beim Ausatmen und der wesentlichen Aufnahmekapazität usw.) werden bei jedem Follow-up im Alter von 9 - 26 Jahren durchgeführt.

Hauttests auf Hausstaubmilben, Roggenpollen, Katzen-, Hunde- und Pferdeschuppen, verschiedene Pilz- und Schimmelsporen sowie Wolle werden im Alter von 13 Jahren bei 714 Probanden (69%) und im Alter von 21 Jahren bei 885 Probanden (87%) durchgeführt.

Die Auswertung aller Daten (Fragebogen, Lungenfunktionstest, Hauttest) werden von Mitarbeitern ohne Kenntnis über die jeweilige Säuglingsfütterung der Probanden durchgeführt.

6.4.2 Ergebnisse

Von den 1037 Kindern werden 463 (45%) nicht gestillt. Bei 70 Säuglingen (7%) wird Stillen ausprobiert, jedoch noch bevor das Baby vier Wochen alt ist wieder aufgegeben. Analysen ergeben bei diesen 70 Kindern gleiche Ergebnisse wie bei den 463 nicht gestillten Babys und ganz verschiedene Ergebnisse im Vergleich mit den über vier Wochen und länger gestillten Säuglingen. Deshalb werden sie der Nichtstillgruppe zugeordnet, was eine Gesamtheit von 533 Säuglingen (51%) ausmacht. Die verbleibenden 504 Säuglinge (49%) werden durchschnittlich 21,1 Wochen lang gestillt, wobei es sich hierbei nicht zwangsläufig um ausschließliches Stillen handelt. Säuglinge werden häufiger gestillt wenn sie:

- Erstgeborene sind

- Eltern mit einem höherem sozialen Status haben sowie

- Babys einer Nichtraucherin sind.

Zudem haben gestillte Kinder häufiger ein Schaffell in ihrem Bett als nicht gestillte. Eine Familiengeschichte von Asthma oder Heuschnupfen sowie das Geschlecht des Säuglings haben die Wahrscheinlichkeit des Stillens nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse zeigen beim Alter von 13 Jahren häufiger positive Hauttests auf Katzenschuppen, Hausstaubmilben, Gräserpollen, Schimmelsporen oder andere Allergene bei den Kindern die länger als vier Wochen gestillt worden sind als bei Kindern der Nichtstillgruppe. Im Alter von 21 Jahren sind positive Hauttests bedeutend häufi-

ger in der Gruppe der gestillten Kinder. Das Risiko der Studienteilnehmer, eine Atopie aufzuweisen, liegt im Alter von 13 Jahren zwischen 19% und 36% und im Alter von 21 Jahren zwischen 10% und 28% (s. Tab. 13).

	whole population (n=1037)	Not breastfed (n=504)	Breastfed >4 weeks (n=533)	Odds ratio (95% CI)	p	Population attributable risk
Atopy at age 13 years	n=714	n=359	n=355			
Cat	94 (13%)	30 (8%)	64 (18%)	2.41 (1.52-3.83)	0.0001	36%
House dust mite	213 (30%)	87 (24%)	126 (36%)	1.72 (1.24-2.38)	0.0010	19%
Grass	232 (32%)	87 (24%)	145 (41%)	2.16 (1.57-2.98)	<0.0001	26%
Alternaria	43 (6%)	15 (4%)	28 (8%)	1.96 (1.03-3.74)	0.0373	30%
Any allergen positive	319 (45%)	132 (37%)	187 (53%)	1.91 (1.42-2.58)	<0.0001	18%
Atopy at age 21	n=885	n=442	n=443			
Cat	240 (27%)	100 (23%)	140 (32%)	1.58 (1.17-2.13)	0.0027	17%
House dust mite	491 (55%)	224 (51%)	267 (60%)	1.48 (1.13-1.93)	0.0041	10%
Grass	388 (44%)	159 (36%)	229 (52%)	1.91 (1.46-2.49)	<0.0001	18%
Alternaria	114 (13%)	41 (9%)	73 (16%)	1.93 (1.28-2.90)	0.0014	28%
Any allergen positive	573 (65%)	266 (60%)	307 (69%)	1.49 (1.13-1.97)	0.0045	7%
Asthma						
Ever by age 9 years	74/815 (9%)	27/417 (6%)	47/398 (12%)	1.93 (1.18-3.17)	0.0081	29%
Current at age 9 years	62/815 (8%)	19/417 (5%)	43/398 (11%)	2.54 (1.45-4.44)	0.0008	40%
Current at age 11 years	93/802 (12%)	31/405 (8%)	62/397 (16%)	2.23 (1.42-3.52)	0.0004	34%
Current at age 13 years	95/735 (13%)	27/371 (7%)	68/364 (19%)	2.93 (1.83-4.69)	<0.0001	43%
Current at age 15 years	138/968 (14%)	55/494 (11%)	83/474 (18%)	1.69 (1.17-2.45)	0.0046	22%
Current at age 18 years	128/868 (15%)	51/441 (12%)	77/427 (18%)	1.68 (1.15-2.47)	0.0072	22%
Current at age 21 years	154/957 (16%)	64/479 (13%)	90/478 (19%)	1.50 (1.06-2.13)	0.0214	17%
Current at age 26 years	187/980 (19%)	74/496 (15%)	113/484 (23%)	1.74 (1.26-2.40)	0.0008	22%

Values are number (%).

Tab. 13: Häufigkeit von Atopie im Alter von 13 und 21 Jahren und Asthma im Alter von 9 - 26 Jahren in der gesamten Population und in den beiden Studiengruppen (Quelle: Sears et al., 2002)

Asthma wird bei jeder Untersuchung zwischen 9 und 26 Jahren häufiger bei den gestillten Kindern festgestellt. Das der gesamten Population zuzuschreibende Risiko, an Asthma zu erkranken, liegt bei den unterschiedlichen Altersstufen zwischen 17% und 43% (s. Tab. 13). Auch nach wiederholt durchgeführten Analysen weisen Kinder, die gestillt worden sind, eine mehr als zweimal höhere Wahrscheinlichkeit auf, an Asthma oder wheezing zu erkranken als die nicht gestillten Kinder (s. Tab. 14).

	Whole population (n=1037)	Not breastfed (n=504)	Breastfed >4 weeks (n=533)	Odds ratio (95%CI)	p	Population attributable risk
Current wheeze with AHR						
9 years	76/794 (10%)	22/409 (5%)	54/385 (14%)	2.87 (1.71-4.81)	<0.0001	44%
11 years	57/754 (8%)	18/381 (5%)	39/373 (10%)	2.36 (1.32-4.20)	0.0029	38%
13 years	45/700 (6%)	9/350 (3%)	36/350 (10%)	4.34 (2.06-9.16)	<0.0001	60%
15 years	59/822 (7%)	25/418 (6%)	34/404 (8%)	1.44 (0.85-2.47)	0.1763	17%
21 years	57/856 (7%)	21/430 (5%)	36/426 (8%)	1.80 (1.03-3.13)	0.0364	27%
9-21 years*	2.09 (1.42-3.08)	0.0002	..
Current asthma with AHR						
9 years	39/794 (5%)	11/409 (3%)	28/385 (7%)	2.83 (1.39-5.78)	0.0028	45%
11 years	51/754 (7%)	15/381 (4%)	36/373 (10%)	2.61 (1.40-4.85)	0.0018	43%
13 years	37/700 (5%)	6/350 (2%)	31/350 (9%)	5.57 (2.29-13.5)	<0.0001	68%
15 years	50/822 (6%)	18/418 (4%)	32/404 (8%)	1.91 (1.05-3.46)	0.0302	30%
21 years	43/856 (5%)	14/430 (3%)	29/426 (7%)	2.17 (1.13-4.17)	0.0174	34%
9-21 years*	2.33 (1.46-3.72)	0.0004	..

Tab. 14: Verbreitung von wheezing und Asthma mit Atemwegsüberempfindlichkeit (airway hyper-responsiveness AHR) im Alter von 9 - 26 Jahren in der gesamten Studienpopulation und in den beiden Studiengruppen (Quelle: Sears et al., 2002)

Die Ergebnisse der Studie zeigen weiterhin, dass jede Dauer des Stillens über drei Wochen hinaus das Risiko von Atopie und Asthma ansteigen lässt. Die ermittelten Zahlen für Atopie im Alter von 13 und 21 Jahren sowie Asthma im Alter von 9 Jahren liegen bei der Gruppe der länger als vier Wochen gestillten Kinder wesentlich über den Werten der nicht oder nur sehr kurz gestillten Kinder (S. Tab. 15).

	Duration of breastfeeding (weeks)						
	Never	1-3	4-7	8-11	12-15	16-25	>26
Atopy at 13 years (n)	312	47	71	47	56	79	102
Cat	24 (8%)	6 (13%)	14 (20%)	8 (17%)	10 (18%)	12 (15%)	20 (20%)
Mite	78 (25%)	9 (19%)	28 (39%)	17 (36%)	25 (45%)	26 (33%)	30 (29%)
Any allergen	116 (37%)	16 (34%)	41 (58%)	23 (49%)	38 (68%)	38 (48%)	47 (46%)
Atopy at 21 years (n)	377	65	88	54	65	106	130
Cat	87 (23%)	13 (20%)	31 (35%)	19 (35%)	27 (42%)	29 (27%)	34 (26%)
Mite	191 (51%)	33 (51%)	57 (65%)	31 (57%)	45 (69%)	60 (57%)	74 (57%)
Any allergen	227 (60%)	39 (60%)	60 (68%)	37 (69%)	50 (77%)	72 (68%)	88 (68%)
Asthma at 9 years (n)	365	52	79	48	61	91	119
Asthma current	18 (5%)	1 (2%)	10 (13%)	5 (10%)	6 (10%)	12 (13%)	10 (8%)
Asthma ever	25 (7%)	2 (4%)	10 (13%)	5 (10%)	6 (10%)	13 (14%)	13 (11%)

Tab. 15: Effekt der Dauer des Stillens auf die Entwicklung von Atopie im Alter von 13 und 21 Jahren und Asthma im Alter von 9 Jahren (Quelle: Sears et al., 2002)

Bedeutend ist auch eine familiäre Vorgeschichte. Kinder von Eltern mit Asthma oder Heuschnupfen entwickeln häufiger eine Atopie oder Asthma als jene Kinder ohne erbliche Vorbelastung. Bei positiver Familiengeschichte steigt die Häufigkeit der Erkrankungen deutlich an (s. Tab. 16).

	Negative Familiengeschichte		Positive Familiengeschichte	
	nicht gestillt	gestillt	nicht gestillt	gestillt
Atopie mit 13J.	196	193	155	158
Katzenallergie	9 (=5%)	30 (=15%)	21 (=14%)	34 (=22%)
Hausstaub	47 (=24%)	60 (=31%)	39 (=25%)	66 (=42%)
Atopie mit 21J.	235	227	179	196
Katzenallergie	41 (=17%)	61 (=27%)	49 (=27%)	77 (=39%)
Hausstaub	103 (=44%)	124 (=55%)	103 (=58%)	136 (=69%)
Asthma mit 9 J.	229	216	174	174
Ständig	10 (=4%)	23 (=11%)	16 (=9%)	23 (=13%)
Kursierend	8 (=3%)	19 (=9%)	11 (=6%)	23 (=13%)

Tab. 16: Beispiele für die Häufigkeit von Atopie bei 13 und 21 Jahren und Asthma bei 9 Jahren zwischen nicht gestillten und gestillten Kindern mit negativer und positiver Familienhistorie (Quelle: Sears et al., 2002)

Bei der Durchführung von Multifaktor-Analysen unter Berücksichtigung von sozial-ökonomischen Status, Geburtsreihenfolge, Gebrauch von Schaffell im Säuglingsalter und mütterlichem Rauchen bleiben die Ergebnisse von Atopie und Asthma in Verbindung mit Stillen über vier Wochen bedeutend höher als bei nicht gestillten Kindern. Ein männliches Geschlecht des Kindes erweist sich zusätzlich als Risikofaktor für Atopie im Alter von 13 Jahren, ebenso eine mütterliche Familienhistorie von Asthma oder Heuschnupfen. Anhand der Ergebnisse liegt die errechnete Wahrscheinlichkeit für ein Kind zwischen einem Alter von 9 - 26 Jahren, an kursierendem Asthma zu erkranken bei OR: 1,83 (95% CI: 1,35 - 2,47).

6.4.3 Diskussion

Sears et al. können anhand der ermittelten Ergebnisse ihre anfangs aufgestellte Hypothese „Stillen schützt vor der Entwicklung von Atopie und Asthma in der Kindheit“ nicht bestätigen. Ganz im Gegenteil, sie interpretieren ihre Daten so, dass Stillen Kinder nicht vor Atopie und Asthma schützt, sondern dass dadurch das Risiko einer Erkrankung noch erhöht werden könnte. Stillen über einen Zeitraum von vier Wochen und länger erhöht die Wahrscheinlichkeit von positiven Hauttestreaktionen auf gewöhnliche Allergene bei einem Alter von 13 Jahren. Weiterhin kann Stillen das Risiko, in der mittleren Kindheit an Asthma zu erkranken, mehr als verdoppeln und die Folgen dieser Erkrankung würden bis in das Erwachsenenalter andauern.

Die Langzeitstudie schließt 1037 Kinder bis zum Endalter von 26 Jahren ein. Die große Zahl der Probanden ist als sehr positiv zu bewerten. Ebenso der lange Zeitraum, denn durch die in regelmäßigen Abständen stattfindenden Follow-up - Untersuchungen können eventuelle wirkliche Langzeiteffekte des Stillens beobachtet und ausgewertet werden. Leider wird nicht erwähnt, ob und zu welchem Zeitpunkt, wie viele Kinder/Jugendliche die Studie verlassen haben. Die genannten Zahlen der Probanden bei den jeweiligen Untersuchungen lassen darauf schließen, dass nicht immer Ergebnisse derselben Kinder vorliegen, z.B.

Asthma - Fragebogen im Alter von:	9 Jahren	79%
	11 Jahren	77%
	13 Jahren	71%
	15 Jahren	93%
	18 Jahren	84%
	21 Jahren	92%
	26 Jahren	96%

Hauttest im Alter von :	13 Jahren	69%
	21 Jahren	87%

Hätten immer 100% der Probanden an jeder Follow-up-Sitzung teilgenommen, hätten die Ergebnisse vielleicht anders ausfallen können.

Untersucht werden die Probanden auf Atopie und Asthma. Unter Atopie verstehen Sears et al. bestimmte Allergien inklusive Heuschnupfen (Pollenallergie), ermittelt durch Hauttests mit Allergenen von Hausstaubmilben, Katzen-, Hunde- und Pferdeepithelien, verschiedene Schimmel- und Pilzsporen, Roggenpollen sowie Wolle. Atopische Erkrankungen wie Urtikaria, Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergien und selbst das Atopische Ekzem werden in ihrer Studie nicht berücksichtigt.

Die Probanden werden in zwei Gruppen eingeteilt und zwar bei der Untersuchung im Alter von drei Jahren. Bei dieser Sitzung wird durch ein Interview mit der Mutter die Ernährung des Kindes während des Säuglingsalters ermittelt: Stillen - ja oder nein, Dauer des Stillens und Alter des Kindes bei Einführung von Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis. Auf Grund des großen Zeitabstandes (drei Jahre) kann es an dieser Stelle zu Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der Daten kommen, weil sich Mütter vielleicht nicht mehr genau an die Zeiträume erinnern können, besonders wenn sie mehrere Kinder haben. Weiterhin ist in dieser Studie nur von Stillen und nicht von ausschließlichem Stillen die Rede. Eine Mutter kann durchaus ihren Säugling über einen längeren Zeitraum stillen und gleichzeitig Kuhmilchformula zufüttern. Außerdem ist in der Entbindungsklinik den Säuglingen nachts häufig Kuhmilchformula gegeben worden, weil man die Mütter hat schlafen lassen und sie nicht zum Stillen geweckt hat. Der durchschnittliche Aufenthalt in der Klinik nach der Entbindung hat 3 - 4 Tage/Nächte gedauert. Man kann also davon ausgehen, dass nicht viele Babys ausschließlich mit Muttermilch ernährt worden sind. Ob die Gabe von Kuhmilchfor-

mula in Ergänzung zum Stillen einen größeren oder kleineren Effekt auf die Überempfindlichkeit und immunologische Entwicklung des Säuglings hat als das Stillen einer Mutter die selbst Kuhmilchprodukte konsumiert, ist nicht bekannt.

Wie bereits erwähnt kommen Sears et al. durch ihre ermittelten Ergebnisse zu dem Schluss, dass Stillen keinen schützenden Effekt gegen die Entwicklung von Atopie und Asthma aufweist. In Tabelle 1 der Studie (s. Tab. 13, S.70) werden die Daten für Atopie im Alter von 13 und 21 Jahren und für Asthma bei jedem Alter gezeigt. Eine Aufteilung von Asthma in „kursierendes wheezing“ und „kursierendes Asthma“ zeigt die Tabelle 2 der Studie (s. Tab. 14, S.70). Bei beiden Tabellen ist eine falsche Zahl für die Probanden der Gruppen „Nicht gestillt“ bzw. „Stillen > 4 Wochen“ angegeben. Laut Studientext sind 463 Säuglinge gar nicht gestillt und 70 Säuglinge weniger als 4 Wochen gestillt worden; das sind zusammen 533 Säuglinge. Die verbleibenden 504 Babys sind länger als 4 Wochen gestillt worden. In den beiden genannten Tabellen ist jedoch die Menge der nicht gestillten Säuglinge mit $n=504$ und die der gestillten Säuglinge mit $n=533$ angegeben. Bei der Betrachtung der Ergebnisse kommt mir deshalb berechtigter Zweifel auf. Sind entweder:

- a) die Überschriften vertauscht? (Spalte not breastfed ist eigentlich breastfed > 4 weeks)
- oder
- b) die Probandenzahlen vertauscht? (not breastfed $n= 504$ heißt eigentlich $n= 533$ und umgekehrt)

Die Richtigkeit der Ergebnisse könnte deshalb hinterfragt werden. Eine rechnerische Überprüfung der einzelnen Ergebnisse ist wegen der gerundeten Prozentangaben nicht möglich.

Für die Manifestation von Asthma in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter können außer einer erblichen Vorbelastung noch diverse weitere Faktoren verantwortlich sein. Über die gesamte Studiendauer werden keine ökologischen Faktoren wie z.B. Luftverschmutzung berücksichtigt. Es wird ebenfalls nicht erwähnt, ob Jugendliche, die an den Follow-up Untersuchungen teilnehmen, rauchen oder nicht. Selbst der Faktor Haustierhaltung beschränkt sich auf eine einzige Untersuchung. Bei einem Alter von 9 Jahren wird die Haltung von Katzen in den Probandenfamilien ermittelt. Genau wie in zahlreichen anderen Studien bleibt auch in der Neuseeland

Studie die IgE-Konzentration im Serum der Mutter vor und nach der Geburt des Säuglings und während der Stillzeit unberücksichtigt. Auch wird die Muttermilch nicht auf vorhandene Allergene untersucht. Eine positive Familienanamnese von atopischen Erkrankungen ist nicht Voraussetzung, um an der Studie teilnehmen zu können. Dieses kann zur Verfälschung der Ergebnisse führen, denn Kinder mit einer familiären Vorgeschichte entwickeln wesentlich häufiger eine Atopie oder Asthma, als Kinder ohne erbliche Vorbelastung. Wenn die oben genannten Faktoren mit in die Studie einbezogen worden wären, hätten die Ergebnisse eventuell anders aussehen können. Positiv zu bewerten sind jedoch die doppel-blinden Untersuchungen. Die untersuchenden Ärzte wissen zu keinem Zeitpunkt der Studie, in welcher der beiden „Fütterungsgruppen“ sich der Proband befindet.

Als Sears et al. ihre Studie beginnen liegt die Rate der stillenden Mütter in Neuseeland bei unter 50% und steigt bis 1980 auf über 80% an. Die Autoren räumen zwar ein, dass Muttermilch eine optimale Ernährung des Säuglings gewährleistet und dass sie die Risiken von Säuglingsinfektionen im Magen-Darm-Trakt reduzieren kann. Sie sagen aber auch, auf Grund ihrer ermittelten Ergebnisse, dass die weite Verbreitung des Stillens verantwortlich für die Zunahme der Häufigkeit von Atopie und Asthma in den letzten drei Jahrzehnten sein könnte.

6.5 Studie von Kalliomäki, M. et al. (2001)

Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial

Eine Umkehrung von der fortschreitenden Zunahme bei der Häufigkeit von atopischen Erkrankungen könnte ein wichtiger Durchbruch für die Gesundheitsvorsorge sein. Probiotika sind Bakterien, die sich potentiell förderlich auf eine gesunde Darmmikroflora auswirken. Die gastrointestinale Mikroflora des Menschen unterstützt potentiell mögliche antiallergische Prozesse wie die T-Helfer-1-Typ-Immunität, die IgA-Produktion der Darmschleimhaut und die Erzeugung des Wachstumsfaktors β , der eine wesentliche Rolle bei der Hemmung der T-Helfer-2-induzierten allergischen Entzündung spielt. In der finnischen Studie von Kalliomäki et al. soll die Wirkung von *Lactobazillus rhamnosus* = *Lactobazillus GG* (L.GG) auf die Entwicklung atopischer

Erkrankungen bei Hochrisikokindern getestet werden. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppel-blind, Placebo-kontrollierte Studie der Evidenzklasse Ib. Wegen der kleinen Zahl von Probanden kann die Studie aus klinischer Sicht nicht als erstrangig (Härtegrad A) eingestuft werden.

6.5.1 Methodik

Zwischen Februar 1997 und Januar 1998 werden 159 schwangere Frauen in Turku/Finnland für die Studie auserwählt. Sie werden wahllos per Computer in zwei Gruppen eingeteilt. Das einzige Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie ist eine positive Familienhistorie von atopischen Erkrankungen. Mindestens ein Familienmitglied ersten Grades (Mutter, Vater oder Geschwister) muss unter Atopischem Ekzem, allergischer Rhinitis oder Asthma leiden. 82 Frauen erhalten Placebo-Kapseln (mikrokristalline Cellulose) und die verbleibenden 77 Frauen erhalten Kapseln mit 1×10^{10} Einheiten Lactobazillus GG. Diese Kapseln werden von den Frauen 2 - 4 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin täglich eingenommen. Nach der Entbindung können stillende Mütter die Kapseln weiter einnehmen oder, wie die nicht stillenden Mütter, den Inhalt der Kapsel mit Wasser vermischt ihrem Baby verabreichen. Diese Prozedur soll bis zum Säuglingsalter von sechs Monaten durchgeführt werden.

Während der Neugeborenenphase werden die Säuglinge in der Klinik und dann im Alter von 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten bei Kinderarztbesuchen untersucht. Bei diesen Visiten werden die Augen und Ohren, die Nase und die Haut begutachtet, Herz und Lunge werden abgehört und der Bauch abgetastet. Ebenfalls werden das Wachstum und die neurologische Entwicklung des Kindes bewertet. Eine Sensibilisierung auf gewöhnliche Nahrungs- und Inhalationsallergene wird durch einen Haut-Prick-Test im Alter von 6, 12 und 24 Monaten ermittelt. Getestete Allergene sind: Milch, Weizen- und Roggenmehl, Banane, Kartoffel, Karotte, Eiweiß, Kabeljau, Sojaprotein, Birkenpollen, sechs verschiedene finnische Gräserpollen, Katzen- und Hundepitthelien, Hausstaubmilben und Latex. Bestimmungen des totalen und des Antigenspezifischen IgE-Spiegels im Nabelschnurblut werden im Alter von 3, 12 und 24 Monaten durchgeführt. Das Hauptziel der Studie ist die Untersuchung von Häufigkeiten atopi-

scher Erkrankungen im Alter von zwei Jahren. Der festgesetzte Studienendpunkt bei einem Kind ist somit sein zweiter Geburtstag.

- a) Die Diagnose „Atopisches Ekzem“ wird bestätigt durch Pruritis mit Beteiligung des Gesichts und/oder der Extensoren und bei chronisch wiederkehrenden Verläufen. Die Ekzeme müssen über einen Monat oder länger bei dem 24-Monats-Follow-up und bei mindestens einer früheren Visite vorhanden sein.
- b) Die Diagnose „allergische Rhinitis“ liegt vor, wenn das Baby an mehreren Tagen zwei oder mehrmals Absonderungen aus der Nase, Nasenblockade (verstopfte Nase) oder Niesen und Juckreiz hat. Zeitliche Zusammenhänge zwischen den Symptomen und den Allergenausesetzungen, die Erleichterung durch Antihistaminbehandlung sowie ein positiver Haut-Prick-Test oder RAST müssen vorliegen.
- c) Asthma wird diagnostiziert, wenn ein Kind chronischen oder rezidivierenden Husten, wheezing (Pfeifatmung) oder Luftknappheit hat und Versuche einer Anti-Asthma-Behandlung wirkungsvoll sind.
- d) Spezifische IgE-Antikörper-Bestimmungen auf Milch, Eier, Katzenepithelien und Hausstaubmilben gelten als erhöht, wenn ein Wert von $>0,35$ kU/l ermittelt wird.

6.5.2 Ergebnisse

Trotz der wahllosen Einteilung der 159 Probanden auf die zwei Gruppen sind die Familienhistorie und die charakteristischen Geburtsdaten in beiden Gruppen annähernd gleich. Mit der Einnahme der Kapseln wird durchschnittlich 26 Tage (95% CI: 24 - 28 Tage) begonnen. An dem 2-Jahres-Follow-up nehmen 132 (83%) Kinder teil. Die Ausfallraten sind in beiden Gruppen gleich hoch, die Familien sind nicht zu den Untersuchungsterminen erschienen. Von den 82 Probanden der Placebo-Gruppe verlassen 14 die Studie vorzeitig, sodass nach zwei Jahren die Ergebnisse von 68 Kindern ausgewertet werden. In der L.GG-Gruppe verlassen 13 Probanden die Studie vorzeitig und es werden die Ergebnisse der verbleibenden 64 Kinder ausgewertet.

Die durchschnittliche Dauer des ausschließlichen Stillens beträgt in der Placebo-Gruppe 2,7 Monate (95% CI: 2,2 - 3,1) und in der L.GG-Gruppe 3,0 Monate (95%CI: 2,6 - 3,4). Die durchschnittliche Gesamtstillzeit beläuft sich auf 6,4 Monate (95%CI: 5,4 - 7,5) in der Placebo- und 7,2 Monate (95%CI: 6,4 - 8,1) in der L.GG-Gruppe. Der Vergleich der durchschnittlichen Stilldauer von Kindern mit atopischem Ekzem (7,0 Monate; 95% CI: 5,8 - 8,2) zu Kindern ohne diese Erkrankung (6,7 Monate; 95% CI: 5,9 - 7,5) ist nicht signifikant.

Im Alter von zwei Jahren weisen 46 von 132 Kindern (35%) ein atopisches Ekzem auf. Sechs von diesen Kindern leiden an Asthma und ein Kind an allergischer Rhinitis. Das Durchschnittsalter beim Auftreten der Symptome des atopischen Ekzems liegt bei 4,9 Monaten (95%CI: 3,9 - 6,2). Der ermittelte totale Serum IgE-Spiegel der Kinder mit atopischem Ekzem liegt über dem der nicht erkrankten. Ebenfalls weisen sie häufiger einen positiven Haut-Prick-Test gegen herkömmliche Umweltantigene auf als die gesunden Kinder. Bei der Häufigkeit von erhöhten Antigen-spezifischen IgE-Konzentrationen im Serum ergeben sich jedoch keine nennenswerten Unterschiede zwischen Kindern mit bzw. ohne atopischem Ekzem. Bei der Betrachtung der Placebo-Gruppe im Vergleich zur L.GG-Gruppe in Bezug auf die Manifestation eines atopischen Ekzems ergibt sich:

31 von 68 Kindern (46%) der Placebo-Gruppe vs. 15 von 64 Kindern (23%) der L.GG-Gruppe weisen ein atopisches Ekzem auf. Das bedeutet, dass durch die Gabe von Probiotika die Häufigkeit des atopischen Ekzems um 50% gesenkt wird. Das relative Risiko liegt bei 0,51 (95% CI: 0,32 - 0,84).

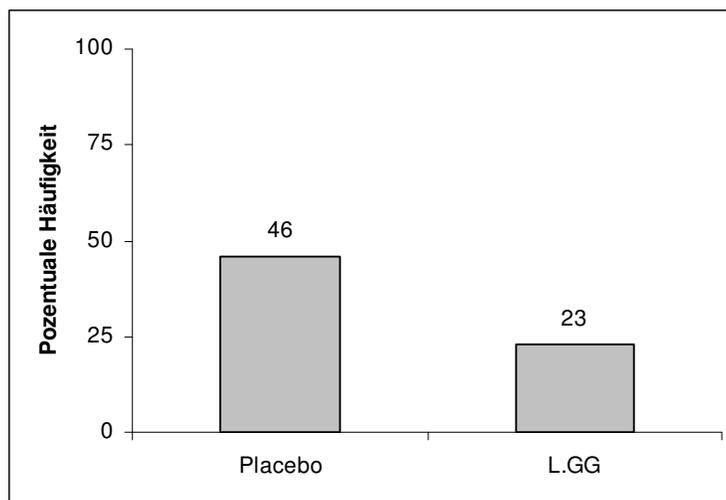


Abb. 7: Behandlungseffekt von Lactobazillus GG auf die Häufigkeit vom Atopischen Ekzem (Quelle: Kalliomäki et al., 2001)

Die Art der Verabreichung der Kapseln macht sich nicht auf den vorbeugenden Effekt der Probiotika bemerkbar. In beiden Gruppen (gestillte Säuglinge, wo die Mutter die Kapsel einnimmt oder Säuglinge, die den Inhalt der Kapsel direkt bekommen) werden ähnliche Mengen von Lactobazillus GG im Stuhl des Säuglings gefunden. In beiden Studiengruppen entscheidet sich die Mehrzahl der Mütter dafür, dem Säugling den Inhalt der Kapsel direkt zu geben:

Placebo-Gruppe 39 von 68 = 57%

L.GG-Gruppe 36 von 64 = 46%

Ein atopisches Ekzem wird diagnostiziert bei 9 von 36 Säuglingen (25%) die L.GG selbst konsumieren und bei 6 von 28 Säuglingen (21%) deren stillende Mutter die Kapsel nimmt. Die entsprechenden Zahlen für die Placebo-Gruppe sind leider nicht veröffentlicht.

Die Werte für die Konzentration des totalen IgE-Spiegels sind im Alter von 3, 12 und 24 Monaten in beiden Gruppen (Placebo und L.GG) annähernd gleich. Auch die Häufigkeiten von erhöhten ($>0,35$ kU/l) Antigen-spezifischen IgE - Konzentrationen, ermittelt durch RAST im Alter von 3, 12 und 24 Monaten, sind in beiden Gruppen fast identisch, genauso wie positive Reaktionen auf Haut-Prick-Tests im Alter von 6, 12 und 24 Monaten. Lediglich die Zahl der Kinder mit einer totalen IgE-Konzentration von $>93,3$ kU/l ist in der L.GG-Gruppe mit 11 von 61 (18%) signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (17 von 63 = 27%).

6.5.3 Diskussion

Mit dem Durchtrennen der Nabelschnur bei der Geburt wird der Säugling abrupt vom mütterlichen Kreislauf getrennt. Der Gastrointestinaltrakt des Neugeborenen ist noch relativ steril und muss erst durch Kolonisation von Bakterien die natürliche Darmmikroflora aufbauen. Auch das Immunsystem des Säuglings ist noch nicht vollständig ausgereift, was sich durch eine erhöhte Darmdurchlässigkeit für Nährstoffe und demzufolge auch für Nahrungsmittelallergene bemerkbar macht. Die Darmschleimhaut sezerniert sekretorisches IgA das vom so genannten Darm-assoziierten lymphatischen Gewebe gebildet wird. Dieses IgA kann großmolekulare Antigene zusammenballen und damit ein Durchdringen der Darmwand verhindern (Kasper, 2000, S. 146).

Die Gabe von Probiotika soll einmal dazu führen, dass dieses Darm spezifische IgA vermehrt gebildet wird und dadurch die Immunantworten erhöht werden. Zu diesem Zweck müssen die Probiotika noch vor dem ersten Kontakt mit potentiellen Nahrungsmittelallergenen eingenommen werden. Die probiotischen Lactobacillen können den Darm jedoch nicht dauerhaft besiedeln. Wenn die orale Zufuhr gestoppt wird, werden die sich noch im Darm befindlichen Keime nach kurzer Zeit verdrängt und ausgeschieden.

Auf Grund der ermittelten Ergebnisse kommen Kalliomäki et al. zu dem Schluss, dass die Gabe bestimmter Mikroorganismen (Lactobazillus GG) atopischen Erkrankungen vorbeugen kann. In ihrer Studie beziehen sie sich jedoch ausschließlich auf die Manifestation des Atopischen Ekzems im Alter von zwei Jahren. Es handelt sich zwar um eine randomisierte, doppel-blind und Placebo-kontrollierte Studie, aber die geringe Zahl von Probanden (anfangs 159, am Ende des zweiten Jahres noch 132) stellt sicherlich kein repräsentatives Ergebnis dar.

Ermittelt wird in der Studie einzig der Unterschied zwischen der Häufigkeit vom Atopischen Ekzem in der Placebo-Gruppe und der L.GG-Gruppe. Die zu Beginn der Studie ermittelten „baseline characteristics“ (Zahl der: Mütter mit atopischen Erkrankungen; Atopisches Ekzem in der Familie, Eltern die rauchen; Haustierhaltung; Geschlecht des Säuglings usw.) bleiben ziemlich unberücksichtigt. Auch gibt es keinerlei Hinweise auf diätetische Einschränkungen, weder bei den Müttern während der letzten Schwangerschaftswochen und der eventuellen Stillzeit, noch bei den Kindern bis zum Alter von zwei Jahren. Die beiden häufigsten Allergene, die positive Reaktionen beim Haut-Prick-Test hervorgerufen haben, sind Hühnereiweiß und Kuhmilch. Angaben über die prozentuale Häufigkeit fehlen jedoch und werden nicht weiter berücksichtigt.

Ob und inwieweit sich die Gabe von Probiotika auf die Entwicklung anderer atopischer Erkrankungen als dem Atopischen Ekzem auswirken, lässt sich nicht sagen. Es wäre sicherlich sinnvoll weitere Studien die in diese Richtung zielen durchzuführen. Die Kinderärztin Erika Isolauri, die auch an dieser Studie beteiligt ist, hat bereits Probiotika-Studien durchgeführt. Mit einer Gesamtheit von 27 Probanden sind die Ergebnisse jedoch wenig aussagekräftig. Die betreffenden Studien sind in verschiedenen Fachzeitschriften veröffentlicht worden.

Um wirklich repräsentative Aussagen über die Wirkung von Probiotika in Bezug auf atopische Erkrankungen machen zu können, sind noch weitere Studien mit mehr Probanden und einer längeren Follow-up Dauer erforderlich.

6.6 Publikation von Dreborg, S. (2003)

Dietary prevention of allergy, atopy, and allergic diseases

Im März 2003 veröffentlicht der Autor Sten Dreborg aus Lerum in Schweden in der Medizinischen Fachzeitschrift „The Journal of Allergy and Clinical Immunology“ einen Artikel mit dem Titel „Diätetische Prävention von Allergie, Atopie und allergischer Erkrankungen“. Es handelt sich hierbei nicht um eine eigene Studie sondern vielmehr um eine kritische Besprechung der „German Infant Nutritional Intervention Study“ von A. von Berg et al., die in gleicher Ausgabe der genannten Zeitschrift publizierten worden ist.

6.6.1 Methodik

Der Autor Sten Dreborg diskutiert in seinem Artikel über verschiedene Punkte der so genannten „GINI-Studie“. Er beschäftigt sich erst einmal mit der Nomenklatur, denn die Begriffe „Atopie“ und „atopische Erkrankungen“ werden in den Ausführungen von A. von Berg et al. widersprüchlich gebraucht. Zu diesem Zweck nennt er die aus anderen Studien ermittelten Definitionen des Begriffs „Atopie“.

- Bei A.F. Coca und R.A. Cooke (1923) ist Atopie eine Hypersensibilität mit bestimmten Merkmalen. Sie ist: a) erblich, b) auf eine kleine Gruppe Menschen beschränkt, c) unterschiedlich zu Anaphylaxie, d) eine qualitativ abnorme Reaktion die nur bei einzelnen Individuen vorkommt, e) klinisch charakterisiert durch Heufieber (Heuschnupfen) und Asthma Bronchiale, f) verbunden mit Soforttyp-Hautreaktionen. Demzufolge beinhaltet die Definition Atopie bei Coca und Cooke nur die allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma Bronchiale und bezieht sich auf Individuen bei denen sich diese erblichen Erkrankungen manifestiert haben.

- J. Pepys (2002) gebraucht den Begriff „Atopische Allergie“ für IgE-vermittelte allergische Reaktionen durch Inhalationsallergene. Atopie weist für Pepys auf Individuen hin, die Allergenspezifische IgE-Antikörper produzieren.
- Heutzutage wird der Begriff „Atopie“ von Ärzten häufig als Synonym der Typ I-Allergie oder IgE-vermittelten Allergie verwendet.

Die „Europäische Akademie für Allergologie und klinische (engl. *clinical*) Immunologie (EAACI) hat 2001 eine neue Nomenklatur für Allergie und allergische Erkrankungen veröffentlicht. Sie enthält die folgenden Definitionen:

- Hypersensibilität verursacht objektiv reproduzierbare Symptome die bei einer Dosis, die von „normalen Individuen“ vertragen wird, bestimmte Reize auslöst. Eingeschlossen sind hierbei a) immunologisch vermittelte Hypersensibilitäten und b) nicht immunologisch verursachte Hypersensibilitäten. Die immunologisch vermittelten Hypersensibilitäten lassen sich zudem noch aufteilen in a₁) IgE-vermittelte Allergie oder Atopie und a₂) nicht IgE-vermittelte Allergie.
- Atopie ist eine persönliche oder familiäre Neigung auf eine geringe Dosis von Allergenen (normalerweise Proteine) IgE-Antikörper zu produzieren und typische Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzeme/Dermatitis zu entwickeln.
- Allergie kann sich bemerkbar machen durch IgE-vermittelte oder nicht IgE-vermittelte Erkrankungen. Ein Individuum mit einer IgE-vermittelten Erkrankung kann als „atopische Persönlichkeit“ oder als „jemand der eine atopische Erkrankung hat“ bezeichnet werden.

Nach der Nomenklatur untersucht Dreborg die Einteilung der Ergebnisparameter. Hierzu führt er wiederum die Definition der EAACI an. In ihr wird das Atopische Ekzem Dermatitis Syndrom (AEDS) als eine Erkrankung mit wenigstens zwei Mechanismen angesehen: 1.) atopisch oder IgE-vermittelt und 2.) nicht atopisch oder (wahrscheinlich) Zellvermittelt. Das AEDS kann entweder a) ein allergisches AEDS oder b) ein nicht allergisches AEDS sei. Bei dem allergischen AEDS wird nochmals unterschieden zwischen a₁) dem IgE-vermittelten AEDS und a₂) dem nicht IgE-vermittelten AEDS.

Bei der Bewertung des Begriffs „Hoch-Risiko-Säugling“ bezieht sich Dreborg auf die 1996 von L.G. Hansen vorgestellte Definition. Demnach sind Hoch-Risiko-Säuglinge entweder a) Kinder mit einem doppelten Risiko der Erblichkeit (beide Eltern sind atopisch) oder b) Kinder mit einem einfachen Erblichkeitsrisiko (Mutter, Vater oder Geschwister ist atopisch) kombiniert mit einem hohen Nabelschnurblut-IgE-Spiegel.

6.6.2 Ergebnisse

In der Studie von A. von Berg et al. sind Hoch-Risiko-Säuglinge definiert, als Kinder mit wenigstens einem Familienangehörigen ersten Grades (Vater, Mutter oder Geschwister), bei dem eine „allergische Erkrankung“ wie Asthma, allergische Rhinitis, Atopische Dermatitis, allergische Urtikaria oder eine Nahrungsmittelallergie mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt vorliegt. Für Dreborg ist diese Einteilung zu ungenau. Er bevorzugt deshalb die Definition von Hansen. Außerdem sollte das Einschlusskriterium Hoch-Risiko-Kind durch eine medizinische Untersuchung der Eltern ergänzt werden. Bei den allergischen Erkrankungen des Familienangehörigen sollte zwischen IgE-vermittelten und nicht IgE-vermittelten Allergien und Hypersensibilitäten ohne bekannten immunologischen Hintergrund unterschieden werden.

Bei der Untersuchung der Ergebnisparameter kommt Dreborg zu dem Schluss, dass die Parameter in der GINI-Studie nicht ausreichend gut definiert worden sind (definierte Endpunkte der GINI-Studie siehe Kapitel 6.1.1). Es wird dort einmal von der Allergiemanifestation (AM) gesprochen. AM beinhaltet mindestens eine allergische Erkrankung wie Atopische Dermatitis (AD), allergische Urtikaria oder Nahrungsmittelallergien mit Manifestation im Gastrointestinaltrakt. Dreborg nennt dieses Parameter „Atopische Manifestation“ einschließlich AEDS und gastrointestinale Symptome. Als ein weiterer Ergebnisparameter wird bei von Berg et al. die Manifestation der AD als separate Erkrankung genannt. Dreborg spricht hier von AEDS. Er beanstandet, dass die Diagnose AEDS ohne Unterscheidung zwischen atopischer und nicht atopischer AEDS gestellt worden ist. Ferner wird bei der GINI-Studie nicht ermittelt, ob AEDS durch eine Kuhmilchallergie verursacht worden ist. Es gibt auch keine doppelblind Placebo kontrollierten Lebensmittelherausforderungen, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang, d.h. beim Auftreten der Symptome, durchgeführt worden sind. Weil die Diagnose „Kuhmilchallergie“ nicht eigens nachgewiesen worden ist,

kann der Bericht auch nicht die erhofften Informationen geben, interpretiert Dreborg. Zum Vergleich bezieht er sich auf eine Studie von A. Host (1994) die besagt, dass 50% der Kinder eine Kuhmilchallergie entwickeln (ermittelt durch doppel-blind, Placebo kontrollierte Tests) und Kuhmilchprotein-spezifische IgE-Antikörper aufweisen. Ebenfalls erwähnt Dreborg eine Studie von Isolauri und Turjanmaa (1996/97). Hier wird berichtet, dass ca. 50% der von ihnen untersuchten Kinder positive Haut-Prick-Tests auf Kuhmilchprotein aufwiesen. Die anderen 50% der untersuchten Kinder reagierten jedoch nur positiv auf Atopy-Patch-Tests mit herkömmlichen Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergenen.

Bei der Untersuchung der Statistikpräsentationen kommt er zu der Meinung, dass einige Ergebnisse wohl wahrscheinlich nur „durch Zufall“ erreicht worden sind. Als Beispiel führt er den P-Wert von .048 an. Dieser bezieht sich auf die Reduktion der AEDS Häufigkeit bei Kindern, die mit teilhydrolysierte Kuhmilchformula ernährt worden sind. Zu viele Vergleiche seien durchgeführt worden, so Dreborg, um einen P-Wert $<.05$ als signifikant darstellen zu können.

Zum Abschluss seiner Vergleiche kommt Dreborg zu der Ansicht, dass an jede Studie nur eine bedeutende Frage gestellt werden sollte. Alle anderen, in diesem Zusammenhang ermittelten Befunde, sollten lediglich für die Erzeugung von Hypothesen benutzt werden.

6.6.3 Diskussion

Dreborg kritisiert in seinem Artikel über die Ergebnisse der GINI-Studie, dass es dort keine klare Differenzierung zwischen atopischen und nicht atopischen Erkrankungen gibt. Bei den Ein-Jahres-Ergebnissen wird von Allergiemanifestation (AD, allergische Urtikaria und Nahrungsmittelallergien) und von AD als „alleinige Manifestation“ gesprochen. Als Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie werden aber auch elterliche Erkrankungen wie allergische Rhinitis oder Asthma bronchiale genannt. Bei der Ermittlung der Ergebnisse bleiben diese Erkrankungen völlig unberücksichtigt. Außerdem wird zu keinem Zeitpunkt der Studie untersucht, ob die Erkrankung der Verwandten ersten Grades (Eltern oder Geschwister) IgE-vermittelt ist oder nicht. Eine Bestimmung der IgE Konzentration bei den Müttern findet nicht statt. Auch wird die Muttermilch nicht auf potentielle Allergene untersucht. Es ist durchaus möglich,

dass Säuglinge, die eine Studienformula erhalten, teilweise gestillt werden und somit über die Muttermilch Kuhmilchallergene bekommen. Ob eine Allergie auf Kuhmilchprotein vorliegt, wird in der GINI-Studie nicht untersucht. Da keine IgE Bestimmung bei den Erkrankungen der Verwandten ersten Grades stattfinden, kann - nach Dreborg - nicht von „Atopie“ gesprochen werden. Atopie bedeutet, dass betroffene Individuen auf eine geringe Allergendosis IgE-Antikörper produzieren und dann typische Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder AD auftreten. Die beiden zuletzt genannten Erkrankungen werden in der Studie von von Berg et al. nicht berücksichtigt. Dreborg sagt in seinem Artikel weiter, dass es unmöglich ist Ergebnisse verschiedener Studien miteinander zu vergleichen. Ein Grund dafür sind die unterschiedlichen Einschlusskriterien. Er vergleicht zwar nicht direkt die Ergebnisse der GINI-Studie mit den Ergebnissen anderer Studien, jedoch bezieht er sich häufig Erkenntnisse anderer Autoren. So erwähnt er beispielsweise, dass jeder dritte Säugling eine Kuhmilchallergie entwickelt, und bereits während der Stillzeit erste Symptome zeigt (laut einer Studie von Host et al., 1988). In einer weiteren Studie von Host (1994) heißt es, dass 50% aller Kinder mit Kuhmilchallergie spezifische IgE-Antikörper auf Kuhmilchprotein aufweisen. Da in der GINI-Studie eine Kuhmilchallergie jedoch nicht diagnostiziert wird, kann so ein Vergleich nicht wirklich aussagekräftig sein. Die kritischen Bemerkungen in dem Artikel von Dreborg über die GINI-Studie regen sicherlich dazu an, die Ergebnisse der Studie genau zu betrachten und zu interpretieren. Einige von Dreborg aufgeführte Vergleiche können ohne das Vorliegen der entsprechenden Studie nicht vollständig nachvollzogen werden. Sicherlich gibt es bei diesen Studien unterschiedliche Einschlusskriterien, Ergebnisparameter usw., die einen Vergleich der Studien unmöglich machen.

7 Zusammenfassung der Studien

Die Ergebnisse aus den fünf Studien weichen stark voneinander ab. Zwar haben alle Studie das gleiche Ziel: Prävention von atopischen Erkrankungen im Säuglingsalter, jedoch sind die Mittel (hier Ernährungsmethoden), mit denen der vorbeugende Effekt erreicht werden soll, sehr unterschiedlich.

Die Studien und ihre Kernaussagen sind hier noch einmal kurz dargestellt:

In der Studie von von Berg et al. (The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial, siehe Kapitel 6.1) wird der präventive Effekt von drei Hydrolysatnahrungen im Vergleich zu einer herkömmlichen Kuhmilchformula untersucht. Auf Grund ihrer ermittelten Ergebnisse: a) eHF-K senkt die Häufigkeit von AM deutlich und b) eHF-K und pHF-M senken die Häufigkeit von AD mit über 50% kommen von Berg et al. zu der Schlussfolgerung:

- Eine Prävention von allergischen Erkrankungen im ersten Lebensjahr eines Kindes ist durch diätetische Intervention möglich!

In der Studie von Schoetzau et al. (Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high risk infants at 1 year of age, siehe Kapitel 6.2) werden die Ergebnisse der Säuglinge, die vier Monate und länger ausschließlich gestillt worden sind, mit den ermittelten Daten der Babys, die teilweise oder ausschließlich mit Kuhmilchformula ernährt worden sind, verglichen. Am Ende des ersten Lebensjahres ist die Häufigkeit von AD in der Gruppe der ausschließlich gestillten Säuglinge etwa 50% niedriger als in der Vergleichsgruppe. Das Fazit von Schoetzau et al. lautet:

- Säuglinge mit atopischem Risiko sollen mindestens vier Monate lang ausschließlich gestillt werden, damit das Risiko der Manifestation einer AD im ersten Lebensjahr um etwa 50% reduziert wird!

Die finnische Langzeitstudie von Saarinen und Kajosaari (Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old, siehe Kapitel 6.3) befasst sich mit der Untersuchung dreier Säuglingsgruppen unterschiedlicher Stilldauer (G.1: >6 Monate; G.2: 1 - 6 Monate; G.3: <1 Monat oder gar nicht). Die Häufigkeit von AE und Nahrungsmittelallergien ist, im Alter von 17 Jahren, in allen drei Gruppen fast identisch. Atemwegsallergien sind, im Alter von 17 Jahren, am Häufigsten in G.3 und am Niedrigsten in G.2. Diese Ergebnisse veranlassen Saarienen und Kajosaari zu der Aussage:

- Stillen zeigt einen vorbeugenden Effekt auf atopische Erkrankungen während der Kindheit, jedoch kann kein Langzeiteffekt des ausschließlichen Stillens, über sechs Monate und länger, festgestellt werden.

Sears et al. führen in Neuseeland eine über 26 Jahre dauernde Langzeitstudie (Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study, siehe Kapitel 6.4) durch. Es gibt zwei Gruppen: 1) Kinder die vier Wochen und länger und 2) Kinder die weniger als vier Wochen oder gar nicht gestillt worden sind. In den Tabellen der Studie sind die Werte für Atopie und Asthma in Gruppe 1 höher als in Gruppe 2. Die Quintessenz der Autoren besagt:

- Stillen schützt Kinder nicht vor Atopie und Asthma, sondern es kann das Risiko einer Erkrankung sogar erhöhen!

(Anmerkung: Tabellenfehler a) bei der Beschriftung der Spalten oder b) bei der Zuordnung der Zahl der Probanden.)

Die in Finnland von Kalliomäki et al. durchgeführte Studie (Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial, siehe Kapitel 6.5) untersucht den Einfluss von Probiotika auf die primäre Atopieprävention. Definierter Endpunkt: die Häufigkeit von AE im Alter von zwei Jahren. Eine Gruppe bekommt täglich (über sechs Monate lang) Probiotika (Lactobazillus GG), die andere Gruppe bekommt ein Placebo. Es wird kein Unterschied zwischen gestillten und nicht gestillten Kindern gemacht. Ergebnis: Bei Kindern der Probiotika-Gruppe ist die AE Häufigkeit um 50% niedriger, als in der Placebo-Gruppe. Fazit:

- Die Gabe von Probiotika hat einen vorbeugenden Effekt auf die Entwicklung früher atopischer Erkrankungen bei Hoch-Risiko-Kindern!

Der Artikel von Dreborg (Dietary prevention of allergy, atopy, and allergic diseases, siehe Kapitel 6.6) ist keine eigenständige Studie, sondern eine Analyse der Studie von von Berg et al.. Als Begründung seiner Kritik an der GINI-Studie, zieht er zahlreiche Aussagen anderer Studien zu Rate. Er stellt Ergebnisse der Studie von von Berg et al. in Frage und fordert für zukünftige Studien strengere Regelungen und bessere Definitionen für Einschlusskriterien, Ergebnisparameter usw.. Für Dreborg sollte an jede Studie nur eine bedeutende Frage gestellt und untersucht werden. Alle anderen Befunde, die im Zusammenhang mit der Untersuchung anfallen, sollten lediglich für die Erzeugung von Hypothesen benutzt werden. Schlussfolgerndes Fazit:

- Der Bericht von von Berg et al. gibt nicht die erhofften Informationen!

Bei der Betrachtung der Kernaussagen der einzelnen Studien lässt sich kein einstimmiges Ergebnis feststellen. Die Studien von Schoetzau et al., Saarinen/Kajosaari und Sears et al. befassen sich alle mit dem Thema der Allergieprävention durch Stillen. Bei Schoetzau et al. und Saarinen/Kajosaari wird der Muttermilch ein vorbeugender Effekt zugeschrieben (genaue Ergebnisse siehe Kapitel 6.2.2 und 6.3.2). Das Gegenteil behaupten Sears et al. Sie sind der Meinung, dass Stillen nicht vor atopischen Erkrankungen schützt, sondern das Risiko einer Erkrankung erhöhen kann. Es ist jedoch fast unmöglich, die Ergebnisse dieser drei Studien miteinander zu vergleichen. Es gibt zu viele Unterschiede bezüglich der Einschlusskriterien, definierter Endpunkte, Studiendauer, Probandenzahl usw..

Einige wichtige Unterschiede habe ich in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Kriterium	Schoetzau et al.	Saarinen/Kajosaari	Sears et al.
Probandenzahl	1121	236	1037
Alter bei Studienbeginn	<14 Tage	bei Geburt	3 Jahre
Alter bei Studienende	1 Jahr	17 Jahre	26 Jahre
Voraussetzung einer Familienanamnese für Atopie	ja	nein	nein
untersuchte Erkrankungen	Atopische Dermatitis	Atopisches Ekzem Nahrungsmittelallergie Atemwegsallergie	Atopie Asthma

Tab. 17: Darstellung einiger unterschiedlicher Kriterien aus den Studien von Schoetzau et al., Saarinen/Kajosaari und Sears et al. (Quelle: erwähnte Studien)

Wie in der Tabelle ersichtlich wird, können die drei Studien nicht miteinander verglichen werden. Bei Sears et al. sind die Kinder, bei Eintritt in die Studie, bereits drei Jahre alt. Veröffentlicht werden Ergebnisse über die Häufigkeit von Asthma ab einem Alter von neun Jahren und für Atopie (gemeint sind damit Allergien) bei 13 und 21 Jahren.

Die AD Ergebnisse von Schoetzau et al. können höchstens mit den Ein-Jahres-Ergebnissen von Saarinen/Kajosaari verglichen werden. Bei Schoetzau et al. weisen, im Alter von einem Jahr, 9,5% der gestillten Kinder eine AD auf, verglichen mit 14,8% der mit KMF ernährten Kinder. Bei Saarinen/Kajosaari weisen 17% aller untersuchten Kinder mit einem Jahr ein AE auf. Verteilt auf die drei Stillgruppen hat Gruppe 1 \approx 9%, Gruppe 2 und 3 beide gleich \approx 19%. Hier könnte man eine Übereinstimmung feststellen. Langzeitergebnisse der Studie von Schoetzau et al. liegen nicht vor. Bei Saarinen/Kajosaari liegen die Werte für die AD Häufigkeit mit 17 Jahren in allen drei Gruppen fast gleich niedrig. Deshalb auch die Schlussfolgerung: Kein Langzeiteffekt von Stillen für sechs Monate und länger ersichtlich!

Vergleiche zwischen den Studien von Saarinen/Kajosaari und Sears et al. sind ebenfalls nicht möglich. Zwar sind beides Langzeitstudien, bis zum Alter der Probanden von 17 bzw. 26 Jahren, jedoch werden völlig verschiedene Erkrankungen untersucht (siehe Tabelle 17).

Die Studie von von Berg et al. befasst sich mit der Untersuchung der Allergieprävention durch verschiedene Säuglingsnahrungen. Getestet werden drei hypoallergene Nahrungen und eine Kuhmilchformula. Die Ergebnisse der KMF-Gruppe lassen sich aber nicht mit den Ergebnissen der KMF-Gruppe aus der Studie von Schoetzau et al. vergleichen. Es handelt sich hierbei um die gleichen Kinder.

Auch die Studie von Kalliomäki et al. kann nicht mit den anderen Studien verglichen werden. Untersucht wird die Wirkung von Probiotika auf die Entwicklung einer AD. Ob die Säuglinge gestillt werden oder nicht, wird in dieser Studie nicht berücksichtigt. Dreborg bezieht sich in seiner Analyse über die GINI-Studie auf die Ergebnisse zahlreicher Studien. Inwieweit diese Vergleiche sachlich richtig sind, kann ich nicht bewerten. Hierzu müssten die einzelnen Studien gelesen und miteinander verglichen werden (Einschlusskriterien, definierte Endpunkte usw.). Das hätte jedoch den Rahmen dieser Diplomarbeit sehr überschritten und ist deshalb nicht erfolgt.

7.1 Grundsätzliche Probleme bei der Durchführung von Studien

Bei jeder Studie gibt es grundsätzliche Probleme, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können. Ein Problem ist es sicherlich, eine genügend große Zahl von Probanden zu finden. Je größer die Zahl der Testpersonen ist, desto aussagekräftiger sind die Stichproben. Ergebnisse von mehr als 1000 Teilnehmern sind relevanter als Ergebnisse von Studien mit einer sehr geringen Probandenzahl. Gerade bei Säuglingsstudien sind die Ärzte auf die Mitarbeit der Mütter/Eltern angewiesen. Häufig müssen bestimmte Ernährungsvorschriften streng eingehalten werden. Hier kann sich ein weiteres Problem zeigen, die Kontrolle der Compliance. Es ist durchaus nicht garantiert, dass ein Kind immer nur von seinen Eltern gefüttert wird. Oftmals übernehmen andere Bezugspersonen diese Aufgabe. Sie geben dem Baby eine andere Säuglingsnahrung und führen ihm eventuell so, durch Unwissenheit, potentielle Allergene wie Kuhmilch- oder Sojaprotein zu.

Bei doppelblinden Säuglingsstudien kann es schwierig sein genügend Mütter zu finden, die bereit sind ihrem Baby eine Nahrung zu geben, von der sie nicht wissen woraus sie besteht. Dieses hat sich in der GINI-Studie von von Berg et al. gezeigt. Bei der Gruppe der Säuglinge die eHF-K bekommen sollten, haben sich mehr Mütter dazu entschlossen, dem Säugling diese Nahrung nicht zu geben. Der Grund dafür: durch den Prozess der Hydrolyse erhält die Nahrung einen unangenehmen Geruch und Geschmack.

Das Problem von Langzeitstudien ist es, die Probanden „bei der Stange“ zu halten. Einige verlassen die Studie wegen Umzugs, andere verlieren das Interesse. Wie groß die Schwankungen der Probandenzahlen bei den Follow-up Untersuchungen sind, zeigt die Studie von Saarinen und Kajosaari (siehe Kapitel 6.3.1). Wieweit diese inkonsequenten Studienabbrecher die Ergebnisse beeinflussen, kann nicht gesagt werden.

Eine Randomisierung der Probanden bei reinen Stillstudien ist nicht möglich. Nur die Mütter können entscheiden, ob sie ihr Kind stillen möchten oder nicht. Für die Kinder, die nicht oder nur teilweise gestillt werden, sollte eine vorgegebene Studienformula zur Verfügung stehen.

Um eine Beeinflussung der Mütter durch Ärzte auszuschließen, ist eine doppelblinde Erhebung der Daten Voraussetzung. Die Ärzte dürfen nichts über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Probanden wissen (z.B.: Stilldauer, welche Formula wird ge-

geben, positive oder negative Familienanamnese, Placebo oder Probiotika usw.). Andersherum wissen auch die Mütter nicht, welche Formula ihr Säugling bekommt oder ob es Placebo- oder Probiotika-Kapseln erhält. Nur ausschließlich stillende Mütter haben die Ernährung ihres Babys (sozusagen) in eigener Hand.

Die Ermittlung der Familienanamnese kann ein weiterer kritischer Punkt sein. Häufig liegt die Erkrankung der Eltern sehr lange zurück, z. B. in der Kindheit. Sich genau daran erinnern zu können, ist schwierig. Der betreffenden Person ist die Erkrankung vielleicht nur durch „Hörensagen“ bekannt, jedoch nicht diagnostiziert worden. Durch ungewollt falsche Aussagen der Eltern, kann es zu Fehlern bei der Einteilung der Gruppen kommen (betrifft Studien, bei denen die atopische Familiengeschichte berücksichtigt werden soll).

Bei sehr vielen Studien kann die Einteilung der Probanden in die verschiedenen Gruppen erst nach einer gewissen Zeit stattfinden. So kann eine Gruppeneinteilung nach der Stilldauer frühestens nach sechs Monaten erfolgen. Wenn den Müttern empfohlen worden ist, ihren Säugling nach Möglichkeit für mindestens sechs Monate zu stillen, dann muss ihnen dieser Zeitraum auch gewährt werden. Erst nach Ablauf dieser Frist ist eine Einteilung der Probanden in Studiengruppen überhaupt möglich.

8 Abschließende Betrachtung

Die Häufigkeit von Allergien hat in den letzten Jahrzehnten drastisch zugenommen. In Studien will man herausfinden, ob und wie man Säuglinge und Kleinkinder vor der Entwicklung von Allergien und so genannten atopischen Erkrankungen schützen kann. Auf einen möglichen präventiven Effekt werden, neben der Dauer des Stillens, diverse Säuglingsnahrungen und die Wirkung von Probiotika untersucht.

Für Kinder die nicht durch Allergien ihrer Eltern erblich vorbelastet sind, ist die Art der Fütterung im Säuglingsalter unerheblich. Ob die Babys ausschließlich, kurzzeitig, teilweise oder gar nicht gestillt werden, hat keinen Einfluss auf die Entwicklung von allergischen Erkrankungen. Zwischen 5 - 15% der Kinder von gesunden, nicht atopischen Eltern, entwickeln eine allergische Erkrankung.

Bei Kindern von Eltern mit einer allergischen Erkrankung, liegt das Risiko, selbst eine atopische Erkrankung zu entwickeln, zwischen 20 - 80%. Bei ihnen zeigt sich ein po-

sitiver Effekt des Stillens. Kinder, die lange ausschließlich gestillt werden, erkranken seltener an Allergien als die nicht gestillten Kinder. Einen ebenfalls positiven Effekt auf die Prävention von allergischen Erkrankungen, zeigt sich bei der Gabe von speziellen hypoallergenen Säuglingsnahrungen. Es muss jedoch gesagt werden, dass das Stillen oder die Fütterung einer HA-Nahrung eine Erkrankung nicht verhindern kann. Die Entwicklung einer Erkrankung kann lediglich herausgezögert werden. Wie aus der Studie von Saarinen/Kajosaari ersichtlich wird, gilt der vorbeugende Effekt der Muttermilch nur für die ersten drei Lebensjahre des Kindes. Im Alter von 17 Jahren sind die Allergiehäufigkeiten, bei den Ernährungsgruppen dieser Studie, fast gleich. Ob der vorbeugende Effekt der HA-Nahrung über das erste Lebensjahr des Kindes hinaus anhält, kann nach nicht gesagt werden. Die Drei-Jahres-Ergebnisse der GINI-Studie liegen noch nicht vor.

Auch wenn sich nach der Auswertung der Studien zeigt, dass Stillen nicht nachhaltig präventiv auf die Entwicklung von Allergien und atopischen Erkrankungen wirkt, sollten Mütter ihre Babys so lange wie möglich stillen. Die Muttermilch stellt eine optimale Ernährung des Säuglings sicher. Sie bietet alle notwendigen Nährstoffe und Spurenelemente und fördert die Entwicklung des Immunsystems. Im Darm des Säuglings bildet sich durch die Muttermilchfütterung eine charakteristische Dominanz der Bifidusbakterien. Durch ihren Abbau von Milchzucker wird der pH-Wert im Darm gesenkt und somit das Wachstum pathogener Keime gehemmt. Stillen fördert die nervlichen Reize des Säuglings, stimuliert die Gesichtsmuskulatur und begünstigt zudem eine positive Mutter-Kind-Bindung.

Die Muttermilch bietet nur einen geringen präventiven, kurzzeitigen Schutz auf die Entwicklung einer atopischen Erkrankung. Es ist deshalb sinnvoll, andere Allergie auslösende Faktoren zu erforschen. Die Natur der Vererbung von Allergien ist noch immer nicht geklärt. Die Suche nach einem speziellen „Allergie“ oder „Atopie“-Gen ist negativ ausgefallen. Bekannt ist jedoch, dass die Krankheit nicht monogen sondern polygen vererbt wird. Viele Faktoren spielen dabei eine Rolle. Der mütterliche Einfluss, auf die Entwicklung einer atopischen Erkrankung beim Säugling, ist größer als der väterliche. So können bereits über die Nabelschnur und später durch die Muttermilch potentielle Nahrungsmittelallergene weitergegeben werden und zu einer Sensibilisierung führen. Aber auch äußere Faktoren dürfen nicht unberücksichtigt bleiben. Die Belastung der Umwelt mit anthropogenen Schadstoffen (Umweltverschmutzung) muss bei der Entstehung von Allergien kritisch betrachtet werden.

Schadstoffe bzw. deren Abbauprodukte (z.B. Pestizide, Dioxine und Moschusverbindungen aus Duftstoffen) lagern sich über Jahrzehnte im Körper an, belasten die Muttermilch und werden an den Säugling weitergegeben. Eine Untersuchung der Muttermilch auf den Schadstoffgehalt könnte, besonders beim ersten Kind, ratsam sein. Ein weiterer wichtiger Faktor, der mit in die Untersuchungen einbezogen werden sollte, ist das soziale Umfeld des Kindes. Wie und wo wächst es auf (Wohnsituation, Größe der Familie, Haustierhaltung, Kinderbetreuung usw.)? Selbst durch die Fütterung geeigneter Beikost innerhalb des ersten Lebensjahres des Säuglings, können potentielle Nahrungsmittelallergene vermieden werden. Die Entwicklung von Allergien ist also multifaktoriell. Ob ein Säugling eine Allergie entwickelt oder nicht, ist von vielen Einflüssen abhängig. Auch die Muttermilch mit ihren immunologischen Stoffen, kann dem Säugling nur einen begrenzten Schutz bieten. Trotzdem sollten Mütter ihre Säuglinge möglichst lange stillen, denn die bloße Herausögerung der Entwicklung einer atopischen Erkrankung über das erste Lebensjahr hinaus, verhindert ein „frühes Leiden“ ihres Kindes.

8.1 Persönliches Resümee

Die Ergebnisse, der für diese Diplomarbeit untersuchten Studien, haben mir gezeigt, dass Stillen keinen nachhaltig präventiven Effekt auf die Entwicklung von Allergien und atopischen Erkrankungen im Säuglings- und Kleinkindalter bietet. Eine Erkrankung kann nicht verhindert sondern lediglich herausgezögert werden. Für Mütter sollte das jedoch Grund genug sein, ihre Babys zu stillen. Zudem bietet das Stillen noch weitere positive Aspekte (enge Mutter-Kind-Beziehung, seelisches Gleichgewicht, natürliche Ernährungsform usw.).

Bei der Auswertung der Studien fällt auf, dass die Begriffe „Atopie/atopisch“ und „Allergie/allergisch“ sehr widersprüchlich und irreführend gebraucht werden. Ein einheitlicher, übereinstimmender Gebrauch dieser Begriffe wäre wünschenswert. Ebenfalls sollten Faktoren wie die Umweltverschmutzung in zukünftigen Studien mehr berücksichtigt werden.

Das Thema „Stillen - Prävention - atopische Erkrankungen“ ist ein großer Komplex. Er lässt sich, meiner Meinung nach, schlecht umfassend betrachten. Zu unterschied-

lich sind die Faktoren, die (in den von mir untersuchten Studien) berücksichtigt bzw. nicht berücksichtigt worden sind.

Ob die Fütterung von spezieller HA-Nahrung einen langfristigen Schutz vor der Entwicklung atopischer Erkrankungen bietet, lässt sich zurzeit nicht sagen. Langzeitergebnisse fehlen noch. Gleiches gilt für die Gabe von Probiotika (Lactobazillus GG). Es müssten noch weitere Studien auf diesem Gebiet erfolgen.

Das Fazit aus dieser Arbeit lautet daher für mich: Stillen bietet langfristig keinen Schutz vor der Entwicklung atopischer Erkrankungen. Da eine Erkrankung jedoch über das erste Lebensjahr eines Säuglings herausgezögert werden kann, sollte dies Anreiz genug sein das Baby möglichst lange ausschließlich zu stillen, um ein „frühes Leiden“ des Kindes zu verhindern.

Literaturverzeichnis

Baltes, Werner: Lebensmittelchemie, 5. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York (Springer Verlag) 2000

Biesalski, Hans Konrad (Hrsg.) et al.: Ernährungsmedizin, 2. Auflage, Stuttgart, New York (Georg Thieme Verlag) 1999

Davies, Robert; Ollier Susan: Allergien: - Ursache - Diagnose - Behandlung, Heidelberg (Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft) 1991

Diepgen, Thomas L.: Die atopische Hautdiathese - Epidemiologie, Klinik und berufsdermatologische Bedeutung - , Stuttgart (Gentner Verlag) 1991

Faller, Adorf: Der Körper des Menschen, 13. Auflage, Stuttgart, New York (Georg Thieme Verlag) 1999

Illing, Stephan; Groneuer, Karl Josef: Neurodermitis - Atopische Dermatitis: Grundlagen, Ernährung, Therapie, Stuttgart (Hippokrates Verlag GmbH) 1991

Illing, Stephan: Allergische Erkrankungen im Kindesalter, Stuttgart (Hippokrates Verlag GmbH) 1997

Kasper, Heinrich: Ernährungsmedizin und Diätetik, 9. Auflage, München, Jena (Urban & Fischer Verlag) 2000

Koolman, Jan; Röhm, Klaus-Heinrich: Taschenatlas der Biochemie, 2. Auflage, Stuttgart, New York (Georg Thieme Verlag) 1998

Pschyrembel, Willibald: Klinisches Wörterbuch, 255. Auflage, Berlin, New York (Walter de Gruyter & Co) 1986

Pschyrembel, Willibald: Klinisches Wörterbuch CD-ROM Version 2002, Berlin, New York (Walter de Gruyter & Co) 2002

Reichl, Franz-Xaver (Hrsg.) et al.: Taschenatlas der Toxikologie - Substanzen, Wirkungen, Umwelt, 2. Auflage, Stuttgart, New York (Georg Thieme Verlag) 2002

Ring, Johannes: Angewandte Allergologie, 3. Auflage, München (Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG) 2004

Schopf, Rudolf (Hrsg.) et al.: Allergologie systematisch, Bremen, Lorch/Württemberg (UNI-MED Verlag AG) 1997

Wahn, Ulrich; Seger, Reinhard; Wahn, Volker (Hrsg.) et al.: Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis, Stuttgart, New York (Gustav Fischer Verlag) 1987

Abstracts/Zeitschriften

Berg, Andrea von et al.: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, in: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 111 (2003) 3

Dreborg, Sten: Dietary prevention of allergy, atopy, and allergic diseases, in: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 111 (2003) 3

Isolauri, Erika et al.: Probiotics in the Management of Atopic Eczema, in: Clin Exp Allergy, (2000) 30: 1604-1620

Kalliomäki, Marko et al.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial, in: The Lancet (2001) Vol 357: 1076-79

Majamaa, H., Isolauri, Erika: Probiotics: A Novel Approach in the Management of Food Allergy, in: The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 99 (1997) 99: 170-185

Riedler, J. et al.: Exposure to farming in early life and development of asthma allergy: a cross-sectional survey, in: The Lancet (2001) Vol 358: 1129-33

Saarinen, Ulla M.: Kajosaari, Merja: Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old, in: The Lancet (1995), Vol 346: 1065-69

Schoetzau, Angela et al.: Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age, in: Pediatric Allergy and Immunology (2002) 13: 234-242

Sears, Malcom R. et al.: Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study, in: The Lancet (2002), Vol 360: 901-07

Datenbanken und Internetadressen

<http://leitlinien.net>

www.awmf.org

www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

www.chiro.org/nutrition/ABSTRACTS/Management_of_Atopic_Eczema.shtml

www.evimed.ch

www.imbi.uni-freiburg.de/cochrane/deutsch/ccevidenzhierarchie.htm

www.medizinalrat.de/Eb-Medicine/EbM_-_Theorie_und_Handwerkzeug/ebm_-_theorie_und_handwerkzeug1.html

www.medline.de

www.ncbi.nlm.nih.gov

www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?holding=npg&cmd=Retrieve&db=PubMed&list_vids=11597666&dopt=Abstract

www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/Index.html

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.