

Psychosozialer Stress im Kindesalter und allergische Sensibilisierung*

G. Herberth, S. Röder, A. Bockelbrink, T. Schäfer, M. Borte, O. Herbarth, U. Krämer, H. Behrendt, S. Sausenthaler, J. Heinrich und I. Lehmann

Umweltimmunologie, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, Leipzig

Schlüsselwörter

Kinder – belastende Lebensereignisse – Neuropeptide – Th1/Th2-Gleichgewicht – allergische Sensibilisierung

Key words

children – stressful life events – neuropeptides – Th1/Th2 balance – allergic sensitisation

Psychosozialer Stress im Kindesalter und allergische Sensibilisierung

Stressereignisse in der Kindheit stehen zunehmend im Verdacht, eine Rolle bei der Entwicklung von allergischen Erkrankungen zu spielen. Allerdings ist der dahinterliegende Mechanismus, der Stress mit Fehlfunktionen des Immunsystems verbindet, noch nicht völlig aufgeklärt. Ziel unserer Studie war es, den Zusammenhang zwischen stressvollen, belastenden Lebensereignissen und Neuropeptid- und Zytokinkonzentrationen im Blut von 6-jährigen Kindern zu untersuchen. Weiterhin wurden die belastenden Lebensereignisse der ersten beiden Lebensjahre in Zusammenhang mit dem späteren Auftreten eines atopischen Ekzems gestellt. Innerhalb der LISApus-Studie (Lebensstil-Immunsystem-Allergie) wurden in den Blutproben der Kinder die Konzentrationen der Neuropeptide vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Somatostatin (SOM) und Substanz P (SP) und die Th1/Th2-Zytokine IFN- γ und IL-4 gemessen. Belastende Lebensereignisse wie Erkrankung oder Tod eines Familienmitgliedes, Arbeitslosigkeit und Trennung/Scheidung der Eltern wurden mittels Fragebögen erfasst. Unsere Daten zeigen, dass eine Trennung oder Scheidung der Eltern das Risiko der Kinder, später an einem atopischen Ekzem zu erkranken, erhöht. Kinder, deren Eltern über eine Trennung/Scheidung berichteten, hatten höhere Blutkonzentrationen des Neuropeptids VIP und des Th2-Zytokins IL-4. Schwere Erkrankung oder Tod eines Familienangehörigen waren weder mit Neuropeptid- noch mit Zytokinkonzentrationen assoziiert. Arbeitslosigkeit der Eltern stand in Zusammenhang mit niedrigen IFN- γ Konzentrationen, jedoch nicht mit Neuropeptidkonzentrationen. Scheinbar führt das Neuropeptid VIP als Mediator zwischen stressvollen, belastenden Lebensereignissen und Immunregulation zu einer Th2-lastigen Immunantwort bei Kindern mit getrennten/geschiedenen Eltern.

Stressful life events in childhood and allergic sensitisation

Stressful life events evidently have an impact on development of allergic diseases, but the mechanism linking stress to pathological changes of immune system function is still not fully understood. The aim of our study was to investigate the relationship between stressful life events, neuropeptide and cytokine concentrations in children as well as the association between early stressful life events and atopic eczema (AE). Within the LISApus (Life style – Immune system – Allergy) study, blood samples from children of 6 years of age were analyzed for concentration of the neuropeptides vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin (SOM), substance P (SP) and the Th1/Th2 cytokines IFN- γ and IL-4. Life events such as severe disease or death of a family member, unemployment or divorce of the parents were assessed with a questionnaire filled in by the parents. Furthermore, lifetime prevalence of AE and incidence after the assessment period of life events were compared. Our data suggest that separation/divorce of parents increase children's risk of developing AE later in life. Children with separated/divorced parents showed high VIP levels and high concentrations of the Th2 cytokine IL-4 in their blood. Severe diseases and death of a family member were neither associated with neuropeptide levels nor with cytokine concentrations. Unemployment of the parents was associated with decreased IFN- γ concentrations in children's blood but not with neuropeptide levels. Thus, the neuropeptide VIP might be a mediator between stressful life events and immune regulation contributing to the Th2 shifted immune response in children with separated/divorced parents.

* Nach einem Vortrag anlässlich des 3. Gemeinsamen Deutschen Allergie-Kongresses, Erfurt, 10.–13. September 2008.

Einleitung

Es gilt als gesichert, dass psychische Belastungen bzw. Stress sowohl den Ausbruch als auch den Verlauf vieler Erkrankungen (z.B. Asthma, Allergien, Autoimmun- und Tumorerkrankungen) beeinflussen, indem sie die Leistungsfähigkeit und die Regulation des Immunsystems modifizieren [1, 2]. Dramatische Lebensereignisse wie Tod eines Angehörigen, schwere Erkrankung eines Familienmitgliedes oder die Trennung der Eltern, aber auch harmlose Ereignisse wie beispielsweise ein Umzug stehen im Verdacht, das Allergierisiko bei betroffenen Kindern zu erhöhen [3, 4, 5]. Offenbar spielt das Immunsystem eine Vermittlerrolle zwischen Stress auf der einen Seite und allergischen Erkrankungen auf der anderen Seite. Vor allem allergische Erkrankungen wie Heuschnupfen, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem und Asthma beruhen auf der Dysbalance des Th1/Th2-Gleichgewichts – mit einer verminderten Th1-Antwort und einer starken Th2-Reaktion [6]. Wie Stress und psychosoziale Faktoren die Th1/Th2-Immunregulation beeinflussen können, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Das Nervensystem reagiert über zwei Wege auf Stress-Situationen: zum einen über den Sympathikus mit Ausschüttung von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin), und zum anderen über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHNA) mit Ausschüttung von Glukokortikoiden (Kortisol) [7]. Diese Neurohormone haben in der Regel eine supprimierende Wirkung auf die Funktion des Immunsystems. Nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen interagieren in der Feinregulation des Immunsystems auch die ebenfalls von Sympathikus und HHNA produzierten Neuropeptide mit Immunzellen [8]. Zu diesen Neuropeptiden gehören beispielsweise das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP), Somatostatin (SOM), Substanz P (SP), Nerve Growth Factor (NGF) und Neuropeptid Y (NPY) [9]. Über spezifische Rezeptoren beeinflussen sich Nervensystem und Immunsystem gegenseitig. So besitzen T-Zellen und dendritische Zellen Rezeptoren für die Neuropeptide VIP, SOM und SP. Folglich konnte bei In-vitro-Untersuchungen gezeigt werden, dass eine direkte Interaktion mit den T-Zellen stattfindet und dass das Th1/Th2-Gleichgewicht beeinflusst werden kann [10, 11, 12].

Neuesten Untersuchungen zufolge werden diese Neuropeptide auch unter Stress-Situationen freigesetzt [13]. Deshalb war es Ziel unserer Studie, sowohl den Zusammenhang zwischen belastenden Lebensereignissen, Neuropeptiden (SOM, VIP, SP), Th1/Th2-Regulation und allergischer Sensibilisierung als auch den Zusammenhang zwischen diesen Lebensereignissen und allergischen Erkrankungen (atopisches Ekzem) zu untersuchen.

Methoden

LISA-Studie (Lebensstil-Immunsystem-Allergie)

Die LISA-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie im Ost-West-Vergleich mit dem Ziel, den Einfluss von Umwelt- und Lebensstilfaktoren auf die Reifung des kindlichen Immunsystems und das Auftreten von atopischen Erkrankungen zu untersuchen. Rekrutiert wurde eine Gesamtzahl von 3.097 Neugeborenen der Jahrgänge 1997 bis 1999 in den Studienzentren München (n = 1.467), Leipzig (n = 976) und Wesel/Bad Honnef (n = 654).

Um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erhalten, wurden Frühgeborene, Kinder mit postnatalen Erkrankungen, angeborenen Fehlbildungen oder chronischen Erkrankungen der Mutter und auch Kinder nichtdeutscher Abstammung ausgeschlossen. In den jährlich von den Eltern zu beantwortenden Fragebögen wurde nach sozialem Status der Eltern gefragt (Bildung der Eltern), Einkommen, Geschwisterzahl, Wohnungsausstattung, Umzug, Renovierungsarbeiten, Passivrauchen, Kinderkrippenbesuch, Haustierhaltung und nach dem Auftreten von Symptomen atopischer Erkrankungen. Mit einem zusätzlichen Fragebogen im 6. Lebensjahr (Sozialfragebogen) wurden Angaben zu belastenden, kritischen Lebensereignissen erfasst. Gleichzeitig erfolgte in einer Subkohorte der Leipziger Kinder die Analyse der Blutkonzentrationen der Neuropeptide und Zytokine. Die hier vorgestellten Ergebnisse beziehen sich hauptsächlich auf diese Daten und die Fragebogenerhebungen im 6. Lebensjahr der Kinder. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von

atopischem Ekzem (AE) im 4. Lebensjahr und dem Vorkommen von vorangegangenen einschneidenden Lebensereignissen bei den Kohorten München und Leipzig untersucht.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Von allen Eltern der an der Studie teilnehmenden Kinder wurde eine Einverständniserklärung erteilt. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der Bayerischen Landesärztekammer und der Universität Leipzig bewilligt.

Messung der Zytokine, Neuropeptide und Transkriptionsfaktoren

Die venöse Blutabnahme erfolgte nach Zustimmung der Eltern im Anschluss an eine klinische Untersuchung der Kinder in der Studienambulanz. Das Heparin-Blut für die Zytokin- und Neuropeptid-Bestimmung wurde nach maximal 4-stündiger Lagerung bei Zimmertemperatur weiterverarbeitet und die gewonnenen Proben bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert. Die Neuropeptide VIP, SOM sowie SP wurden mittels ELISA (Phoenix Europe, Karlsruhe) und die Zytokine (IFN- γ , IL-4, IL-5 und IL-9) mittels Cytometric bead array (CBA, BD Bioscience, Heidelberg) wie vom Hersteller angegeben und unter Herberth und Mitarbeitern [14] beschrieben, bestimmt.

Die Transkriptionsfaktoren (GATA3, Tbet, FOXP3) und die regulatorischen Faktoren (SOCS1, SOCS3) wurden nach RNA-Extraktion aus 1 ml Heparin-Blut (MagNA Pure LC system und MagNA Pure LC mRNA Isolation Kit, Roche Applied Science, Mannheim) mittels real-time-PCR (Lightcycler, LC search Primer Kits, Roche Applied Science, Mannheim) wie unter Herberth und Mitarbeitern [14] beschrieben, bestimmt.

Nachweis der allergischen Sensibilisierung

Die Sensibilisierung der Kinder wurde mittels Nachweis von spezifischem IgE (ImmunoCap System, Pharmacia Diagnostics) überprüft. Es wurden Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegen inhalative Allergene (Mischung SX1: Allergene von Dermatophagoi-

des pteronyssinus, Katzen- und Hundeschuppen, Pollen von Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß und Cladosporium herbarum) und gegen Nahrungsmittelallergene (Mischung fx5: Allergene von Hühnereiweiß (Eiklar), Kuhmilcheiweiß, Dorsch, Weizenmehl, Erdnuss und Sojabohne) gemessen.

Fragebogenerhebung

Die zur Adjustierung verwendeten Informationen über Sozialstatus (berechnet aus dem Bildungsstand der Eltern), atopische Familienanamnese, Haustierhaltung (d.h. Katzenhaltung), Rauchen in der Schwangerschaft, Stillen über mindestens 4 Monate und Jahreszeit der Geburt stammen aus Fragebogenerhebungen zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder.

Im 6. Lebensjahr erhielten die Eltern jeweils einen Fragebogen zu den allgemeinen (6-Jahres-Fragebogen) und einen weiteren Fragebogen zu den sozialen Lebensumständen/einschneidenden Lebensereignissen. Aus dem 6-Jahres-Fragebogen stammten die Angaben zu der Anzahl der Geschwister, Lärmbelastung und zum Umzug. Der Fragebogen zu kritischen Lebensereignissen beinhaltete Fragen zum Tod oder zu schwerer Erkrankung eines Familienangehörigen, Arbeitslosigkeit der Eltern und Trennung/Scheidung der Eltern.

Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe von Statistica7 für Windows (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma), StatXact 6.2 (Cytel Inc., Cambridge, MA, USA) und SPSS 13.0 ausgewertet. Zur Untersuchung auf Differenzen zwischen zwei metrisch skalierten, nicht normalverteilten Gruppen wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Die Neuropeptid-Konzentrationen wurden in Quartile eingeteilt (Q1 - Q4) und in die Modellrechnungen miteinbezogen. Zur Trendberechnung (Zusammenhang zwischen Neuropeptiden und allergischer Sensibilisierung) wurde der Cochran-Armitage-Test verwendet. Der Jonckheere-Terpstra-Test wurde zur Trendberechnung des Zusammenhangs zwischen Neuropeptid-Konzentrationen und

Tab. 1. Assoziation zwischen belastenden Lebensereignissen in den ersten beiden Lebensjahren und atopischem Ekzem.

	Auftreten eines AE im 3. / 4. Lebensjahr	
	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
Lebensereignisse		
Tod eines Familienmitglieds	0,44 (0,16; 1,22)	0,44 (0,16; 1,21)
Schwere Krankheit eines Familienmitglieds	0,29 (0,13; 0,65)	0,30 (0,13; 0,70)
Arbeitslosigkeit	0,71 (0,17; 2,99)	0,76 (0,18; 3,19)
Trennung oder Scheidung	3,59 (1,69; 7,66)	3,78 (1,76; 8,10)

AE = Atopisches Ekzem, OR = Odds Ratio, aOR = adjustiertes Odds Ratio. aOR adjustiert für Geschlecht, mütterliche Schulbildung, atopische Familienanamnese, ältere Geschwister.

Immunparametern (Zytokine, relevante Transkriptionsfaktoren) eingesetzt. Das Erkrankungsrisiko und das Risiko einer allergischen Sensibilisierung wurden mittels adjustierter logistischer Regressionsmodelle, Odds Ratios (aOR), berechnet [4, 14]. Adjustierte Mean Ratios (aMR) wurden berechnet, um den Zusammenhang zwischen belastenden Lebensereignissen und Neuropeptid- und Zytokin-Konzentrationen darzustellen [15]. Eine Bonferroni-Korrektur der Ergebnisse wurde vorgenommen.

Ergebnisse

Charakterisierung der Studienpopulation zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen belastenden Lebensereignissen in den ersten beiden Lebensjahren und atopischem Ekzem

Für diese Untersuchung wurde die gesamte LISA-Kohorte aus Leipzig, München, Wesel und Bad Honnef berücksichtigt (n = 2.420, im 6. Lebensjahr). Die belastenden Lebensereignisse der ersten beiden Lebensjahre wurden in Zusammenhang mit dem Auftreten eines atopischen Ekzems im 3./4. Lebensjahr gestellt. An einschneidenden Lebensereignissen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre wurden am häufigsten schwere Erkrankungen (17,5%) oder Tod (8,4%) eines Familienmitglieds und seltener Trennung/Scheidung vom Partner (3,4%) oder Arbeitslosigkeit (2,7%) eines Elternteils berichtet.

Die Inzidenz des atopischen Ekzems im 3./4. Lebensjahr war im Ganzen 6,4%.

Zusammenhang zwischen belastenden Lebensereignissen in den ersten beiden Lebensjahren und atopischem Ekzem im 3./4. Lebensjahr

Trennung/Scheidung war mit signifikant erhöhter (18,8% vs. 6,0%, $p < 0,01$), Erkrankung mit signifikant erniedrigter (2,2% vs. 7,2%, $p < 0,01$) und Tod mit tendenziell erniedrigter (3,0% vs. 6,7%, $p = \text{n.s.}$) Ekzeminzidenz im 3./4. Lebensjahr assoziiert. Für Arbeitslosigkeit fand sich kein Zusammenhang (siehe auch Tab. 1 und [4]).

Charakterisierung der Studienpopulation zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen belastenden Lebensereignissen und Neuropeptid-/Zytokin-Konzentrationen

Im 6. Lebensjahr haben in Leipzig noch 565 Kinder an der Studie teilgenommen. Bei 324 Kindern waren die Eltern mit einer Blutabnahme einverstanden und bei 321 dieser Kinder wurden Th1/Th2-Zytokine, Transkriptionsfaktoren und Neuropeptid-Konzentrationen im Blut gemessen. Den Fragebogen zu sozialen Lebensumständen und belastenden Lebensereignissen beantwortete-

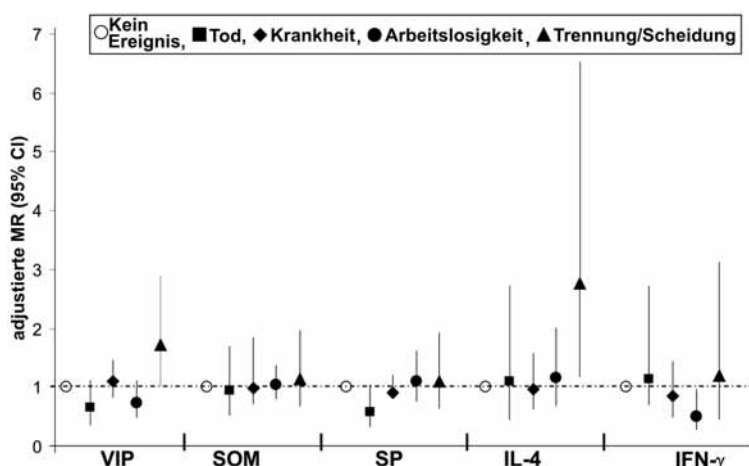


Abb. 1. Zusammenhang zwischen belastenden Lebensereignissen im 6. Lebensjahr und Neuropeptid- und Zytokin-Konzentrationen im Blut der 6-jährigen Kinder. Die Daten sind als Mean Ratios (MR) und 95%-Konfidenzintervall für VIP, SOM, SP, IL-4 und IFN- γ , adjustiert für Geschlecht, atopische Familienanamnese, Schulbildung der Mutter und Geschwister, dargestellt.

ten 479 Eltern. Ein komplett ausgefüllter Fragebogen und Daten zur Zytokin/Neuropeptid-Konzentration im Blut lagen von 234 Kindern vor. Nur diese Kinder wurden in die Berechnungen miteinbezogen. Im 6. Lebensjahr wurde in der Leipziger Kohorte am häufigsten über eine schwere Erkrankung eines Familienmitgliedes berichtet (9,8%), gefolgt von Arbeitslosigkeit der Eltern (6,4%), Trennung/Scheidung der Eltern (2,6%) und seltener Tod eines Familienangehörigen (2,1%). Die restlichen Kinder hatten im 6. Lebensjahr keine einschneidenden Lebensereignisse.

Zusammenhang zwischen belastenden Lebensereignissen und Neuropeptid-/Zytokin-Konzentrationen

Eine deutlich erhöhte Blutkonzentration des Neuropeptids VIP (302 pg/ml) wurde bei Kindern gemessen, deren Eltern von Trennung/Scheidung im Jahr der Blutuntersuchung berichteten (6. Lebensjahr), verglichen mit Kindern, deren Eltern sich nicht getrennt hatten und die auch keinen weiteren kritischen Erlebnissen ausgesetzt waren (188,6 pg/ml) (Tab. 2). Lag die Trennung/Scheidung der Eltern länger als ein Jahr zurück, konnte dieser Unterschied nicht mehr festgestellt werden.

Weder SOM noch SP waren mit Trennung/Scheidung der Eltern assoziiert. Auch nach Adjustierung mit entsprechenden Einflussvariablen (Geschlecht, atopische Familienanamnese, Schulbildung der Mutter, Geschwister) blieb der Zusammenhang zwischen VIP und Trennung/Scheidung der Eltern signifikant (adjustiertes Mean Ratio 1,72; 95% CI 1,02 – 2,88) (Abb. 1). Im adjustierten Rechenmodell wurden keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen belastenden Lebensereignissen und Neuropeptiden gefunden. Kinder, deren Eltern im Jahr der Blutanalyse über einen Umzug berichteten, hatten signifikant erhöhte Konzentrationen des Neuropeptids VIP im Blut (Daten nicht gezeigt, siehe [16]).

Sowohl auf Rohdatenebene als auch im adjustierten Modell konnte ein Zusammenhang zwischen Trennung/Scheidung der Eltern und der IL-4-Konzentration im Blut von betroffenen Kindern gezeigt werden. Diese Kinder hatten signifikant erhöhte IL-4-Konzentrationen (11,8 pg/ml) verglichen mit Kindern, die keine kritischen Lebensereignisse erlebt hatten (5,7 pg/ml) (Tab. 2) (Abb. 1). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen Arbeitslosigkeit der Eltern und reduzierten IFN- γ -Konzentrationen im Blut der betroffenen Kinder gefunden (adjustiertes Mean Ratio 0,51; 95% CI 0,27 – 0,97) (Abb. 1). Auch diese Zusammenhänge waren, wie im Falle der Neuropeptide, nur dann zu sehen, wenn das Ereignis nicht länger als ein Jahr vor der Blutanalyse zurücklag.

Zusammenhang zwischen Neuropeptiden, Zytokinen und allergischer Sensibilisierung

Der Zusammenhang zwischen den Neuropeptiden SOM, VIP, SP und Zytokinen/Transkriptionsfaktoren ist in den Tabellen 3 – 5 dargestellt. Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen SOM und den Th2-Faktoren GATA3 und IL-4. Im Gegensatz dazu gab es einen inversen Zusammenhang zum Th1-Zytokin IFN- γ (Tab. 3). Zwischen VIP und dem Th1-Transkriptionsfaktor Tbet sowie dem regulatorischen Faktor SOCS3 wurde ein negativer Zusammenhang beobachtet (Tab. 4). Das Neuropeptid SP war positiv mit dem

Tab. 2. Zusammenhang zwischen Lebensereignissen (innerhalb des 6. Lebensjahres) und Neuropeptid- und Zytokin-Konzentrationen (Rohdaten) im Blut der 6-jährigen Kinder (n = 234). Gezeigt sind die Mediane und die 25. – 75. Perzentile.

	Kein Ereignis	Tod eines Familienmitglieds		Schwere Krankheit eines Familienmitglieds		Arbeitslosigkeit der Eltern		Trennung oder Scheidung der Eltern	
[pg/ml]	n = 80	n = 5	p*	n = 23	p*	n = 15	p*	n = 6	p*
VIP	188,6 (141,7; 243,4)	125,2 (104,2; 125,4)	0,044	195,3 (125,4; 249,4)	0,874	175,2 (135; 244,2)	0,517	302 (206,5; 366,5)	0,005
SOM	31,8 (23,5; 44)	25,6 (17,9; 49)	0,837	24,2 (17,2; 55,7)	0,547	35,2 (24,8; 53,4)	0,690	29,6 (24,7; 35,3)	0,959
SP	217,8 (141,4; 260,6)	124,2 (107,4; 129,8)	0,042	166,1 (121,6; 261,9)	0,277	235,3 (111,2; 279,1)	0,951	184,6 (173,1; 228,2)	0,834
IL-4	5,7 (1,5;9)	5,9 (5,8; 7,7)	0,741	5,4 (1,5; 8,9)	0,771	5,8 (1,5; 9,2)	0,831	11,8 (7,3; 25,6)	0,023
IFN- γ	8,9 (1,5; 13,9)	8,2 (7,2; 10,8)	0,841	7,1 (1,5; 12,1)	0,731	1,5** (1,5; 12,6)	0,126	5,8 (1,5; 14,7)	0,917

*p-Werte aus dem Mann-Whitney-U-Test im Vergleich zur Gruppe ohne entsprechende Lebensereignisse. Detektionsgrenze: 7 pg/ml für alle Neuropeptide und 3 pg/ml für alle Zytokine. **35% der Werte waren unter der Detektionsgrenze.

Tab. 3. Zusammenhang zwischen SOM-Konzentrationen und T-Zell-regulatorischen Faktoren. Gezeigt ist der Median für die SOM-Quartile, die 25. – 75. Perzentile und der Trend P-Wert (p*). Signifikante Werte nach der Bonferroni-Korrektur sind fett markiert.

	1. Quartile (3,50 – 21,50 pg/ml)	2. Quartile (21,50 – 30,30 pg/ml)	3. Quartile (30,30 – 42,80 pg/ml)	4. Quartile (42,80 – 233,60 pg/ml)	p*
IL-4 mRNA	5,99 (2,52 – 18,47)	9,97 (5,18 – 34,97)	8,36 (4,79 – 18,76)	8,54 (4,55 – 20,85)	0,06
IL-4 Protein	1,50 (1,50 – 7,40)	6,30 (1,50 – 9,20)	6,64 (1,50 – 11,8)	6,30 (1,50 – 9,40)	0,001
IL-5 Protein	1,50 (1,50 – 2,08)	1,50 (1,50 – 2,36)	2,08 (1,50 – 2,50)	2,00 (1,50 – 2,34)	0,02
IL-9 Protein	6,74 (2,00 – 14,28)	11,22 (2,00 – 17,2)	9,60 (2,00 – 20,14)	8,74(2,00 – 15,76)	0,100
IFN- γ Protein	8,58 (2,00 – 15,18)	9,38 (2,00 – 13,66)	6,72 (2,00 – 14,41)	2,00 (2,00 – 12,86)	0,001
GATA3 mRNA	4,12 (2,36 – 9,98)	5,10 (3,33 – 9,90)	6,07 (3,83 – 10,58)	7,12 (4,07 – 16,44)	0,0008
Tbet mRNA	0,21 (0,06 – 0,46)	0,17 (0,04 – 0,38)	0,20 (0,10 – 0,35)	0,16 (0,08 – 0,29)	0,220
FOXP3 mRNA	0,51 (0,24 – 1,11)	0,58 (0,32 – 1,13)	0,52 (0,29 – 0,85)	0,37 (0,13 – 0,67)	0,007
SOCS1 mRNA	4,00 (2,13 – 13,37)	5,31 (2,72 – 17,75)	5,62 (3,49 – 8,97)	6,00 (3,90 – 17,28)	0,003
SOCS3 mRNA	2,77 (1,81 – 4,78)	3,37 (2,15 – 5,67)	3,94 (3,04 – 6,13)	2,97 (0,81 – 4,06)	0,224

Tab. 4. Zusammenhang zwischen VIP-Konzentrationen und T-Zell-regulatorischen Faktoren. Gezeigt ist der Median für die VIP-Quartile, die 25. – 75. Perzentile und der Trend P-Wert (p*). Signifikante Werte nach der Bonferroni-Korrektur sind fett markiert.

	1. Quartile (3,50 – 141,20 pg/ml)	2. Quartile (141,20 – 196,7 pg/ml)	3. Quartile (197,7 – 249,2 pg/ml)	4. Quartile (249,2 – 561,2 pg/ml)	p*
IL-4 mRNA	8,33 (3,19 – 21,54)	7,30 (3,91 – 15,25)	9,40 (4,11 – 23,4)	9,57 (5,63 – 27,13)	0,06
IL-4 Protein	5,94 (1,50 – 10,08)	4,80 (1,50 – 9,56)	5,85 (1,50 – 8,45)	5,76 (1,50 – 9,40)	0,374
IL-5 Protein	1,50 (1,50 – 2,36)	1,50 (1,50 – 2,34)	1,12 (1,50 – 2,36)	1,50 (1,50 – 2,34)	0,463
IL-9 Protein	9,60 (2,00 – 17,22)	9,90 (2,00 – 15,76)	9,17 (2,00 – 17,22)	7,80 (2,00 – 15,76)	0,493
IFN- γ Protein	9,55 (2,00 – 15,68)	5,68 (2,00 – 10,77)	7,31 (2,00 – 13,07)	8,54 (2,00 – 13,88)	0,353
GATA3 mRNA	4,69 (3,36 – 9,58)	6,55 (3,09 – 13,32)	6,82 (3,70 – 12,42)	5,69 (3,30 – 12,05)	0,09
Tbet mRNA	0,22 (0,10 – 0,44)	0,21 (0,12 – 0,34)	0,12 (0 – 0,29)	0,16 (0,07 – 0,30)	0,03
FOXP3 mRNA	0,53 (0,25 – 1,07)	0,52 (0,30 – 1,04)	0,47 (0,13 – 0,83)	0,43 (0,16 – 0,83)	0,06
SOCS1 mRNA	5,00 (3,38 – 14,85)	4,89 (3,28 – 9,50)	5,59 (3,31 – 13,37)	5,96 (2,97 – 18,92)	0,155
SOCS3 mRNA	4,09 (2,68 – 6,25)	3,26 (2,21 – 4,56)	2,68 (0,58 – 4,54)	3,17 (2,00 – 4,33)	0,003

Th1-Zytokin IFN- γ assoziiert und negativ mit dem Th2-Transkriptionsfaktor GATA3 sowie dem regulatorischen Molekül SOCS3 (Tab. 5).

Von den 321 Kindern mit Blutuntersuchungen reagierten 92 (28,7%) gegen inhalative Allergene (SX1) und 41 (12,8%) auf Nahrungsmittelallergene (Fx5). Der Zusammenhang zwischen den Neuropeptiden SOM und VIP und allergischer Sensibilisierung (spezifisches IgE) ist den Tabellen 6 und 7 dargestellt. Das Neuropeptid SP war nicht mit einer allergischen Sensibilisierung assoziiert. Unter Berücksichtigung weiterer potenzieller Einflussfaktoren (adjustiertes Modell) zeigte sich, dass SOM einen Einfluss auf die Sensibilisierung mit Nahrungsmittelallergenen hatte. Kinder mit hohen SOM-Werten (4. Quartile) hatten ein fast 5-fach höheres Risiko gegen Nahrungsmittelallergene sensibilisiert zu werden (aOR 4,93, 95% CI 1,57 – 15,47, P-Trend = 0,001) (Tab. 6). Die Einzelallergene betrachtend, wurde bei erhöhten SOM-Werten ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung gegenüber Kuhmilch beob-

achtet (Tab. 6). Ähnlich wie bei SOM wurde auch bei Kindern mit erhöhten VIP-Werten eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene (fx5) und für das Einzelallergen Kuhmilch beobachtet (aOR 3,5, 95% CI 1,25 – 9,82; P-Trend = 0,004 und aOR 4,0, 95% CI 1,02 – 15,67, P-Trend = 0,014 für Kuhmilch). Zusätzlich hatten Kinder mit hohen VIP-Konzentrationen ein 3-fach höheres Risiko eine Sensibilisierung gegen Roggen zu entwickeln (aOR 3,22, 95% CI 1,12 – 9,29) (Tab. 7).

Diskussion

Ziel unserer Untersuchungen war es, Faktoren zu identifizieren, die bei der Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung und atopischer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Das Interesse galt sowohl psychosozialen Stressfaktoren als auch unter Stress freigesetzten Mediatoren mit potenzieller immunregulatorischer Bedeutung.

Tab. 5. Zusammenhang zwischen SP-Konzentrationen und T-Zell-regulatorischen Faktoren. Gezeigt ist der Median für die SP-Quartile, die 25. – 75. Perzentile und der Trend P-Wert (p*). Signifikante Werte nach der Bonferroni-Korrektur sind fett markiert.

	1. Quartile (3,50 – 128,4 pg/ml)	2. Quartile (128,4 – 193,0 pg/ml)	3. Quartile (193,0 – 254,7 pg/ml)	4. Quartile (254,7 – 1274,0 pg/ml)	p*
IL-4 mRNA	8,56 (4,03 – 25,71)	7,90 (3,96 – 19,9)	7,79 (3,08 – 16,7)	8,62 (4,47 – 23,40)	0,353
IL-4 Protein	5,94 (1,50 – 11,46)	5,00 (1,5 – 7,68)	6,30 (1,50 – 9,22)	5,80 (1,50 – 9,48)	0,492
IL-5 Protein	2,16 (1,50 – 2,50)	1,50 (1,50 – 2,16)	1,50 (1,50 – 2,34)	1,50 (1,50 – 2,14)	0,097
IL-9 Protein	9,60 (2,00 – 20,14)	6,82 (2,00 – 14,28)	9,60 (2,00 – 15,76)	9,60 (2,00 – 16,49)	0,331
IFN- γ Protein	5,68 (2,00 – 11,6)	7,32 (2,00 – 11,66)	7,36 (2,00 – 14,79)	10,36 (1,00 – 16,2)	0,0005
GATA3 mRNA	6,71 (4,27 – 14,42)	7,57 (3,36 – 13,06)	4,12 (2,93 – 10,86)	4,64 (3,13 – 8,78)	0,0009
Tbet mRNA	0,18 (0,11 – 0,40)	0,16 (0,05 – 0,40)	0,19 (0,02 – 0,35)	0,21 (0,08 – 0,33)	0,220
FOXP3 mRNA	0,51 (0,33 – 1,07)	0,56 (0,24 – 0,87)	0,39 (0,21 – 0,85)	0,48 (0,29 – 0,98)	0,176
SOCS1 mRNA	5,55 (3,34 – 10,83)	5,60 (3,85 – 12,34)	5,07 (2,87 – 13,81)	5,17 (3,06 – 14,15)	0,238
SOCS3 mRNA	4,00 (2,69 – 6,14)	3,24 (0,99 – 5,38)	3,08 (1,52 – 5,62)	2,77 (1,88 – 4,08)	0,001

Unsere Untersuchungen zeigen erstmalig im Rahmen einer epidemiologischen Studie einen Zusammenhang zwischen den Neuropeptid-Konzentrationen im Blut (SOM, VIP und SP), Immunregulation und allergischer Sensibilisierung bei Kindern. Für die untersuchten Neuropeptide wurde beschrieben, dass sie auch in Stress-Situationen vermehrt freigesetzt werden [13, 17]. Wir konnten zeigen, dass Studienteilnehmer mit hohen SOM-Werten eine höhere Expression des GATA3-Transkriptionsfaktors aufwiesen. GATA3 spielt eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung von Th2-Zellen und bei der Entstehung von Allergien [18]. Gleichzeitig zeigten Kinder mit hohen SOM-Blutkonzentrationen erhöhte IL-4- und niedrigere INF- γ -Konzentrationen verglichen mit den Kindern, die nur geringe SOM-Blutwerte hatten. Ähnlich wie Daten aus In-vitro-Untersuchungen [11] zeigen unsere Ergebnisse, dass SOM mit einer Verschiebung des Th1/Th2-Gleichgewichts in Richtung Th2 assoziiert ist. Gleichzeitig zeigte sich bei Kindern mit steigenden SOM-Konzentrationen ein dosis-

abhängiger Zusammenhang zu dem Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen und einigen inhalativen Allergenen (Lieschgras, Roggen). Dem Neuropeptid VIP wird aus In-vitro-Untersuchungen eine Th1-hemmende, antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben [10]. In unserer Studie fanden wir bei Kindern mit erhöhten VIP-Werten eine geringere Expression des Th1-Transkriptionsfaktors Tbet. Mit steigenden Konzentrationen von VIP stieg das Risiko einer Sensibilisierung gegen die Mischung von Nahrungsmittelallergenen und auch gegen einzelne Nahrungsmittelallergene (Roggen). Im Gegensatz dazu zeigte SP keinen Zusammenhang zu einem positiven Test gegen inhalative oder Nahrungsmittelallergene. Das Th1/Th2-Gleichgewicht war, mit hohen IFN- γ - und niedrigen GATA3-Werten, in Richtung Th1 verschoben. Auch diese Ergebnisse bestätigen die in vitro gefundenen Daten für SP: proinflammatorische Reaktionen und die Sekretion von Th1-Zytokinen [9].

Wir konnten in der LISA-Studie zeigen, dass Neuropeptide in Zusammenhang mit be-

Tab. 6. Frequenz [% (n)] und Risiko (adjustierte* OR mit 95% CI) einer allergischen Sensibilisierung (spezifisches IgE) abhängig von der SOM-Konzentration. Signifikante Werte nach der Bonferroni-Korrektur sind fett markiert.

	SOM				P-Trend
	1st quartile (3.5 – 21.5 pg/ml)	2nd quartile (21.5 – 30.3 pg/ml)	3rd quartile (30.3 – 42.8 pg/ml)	4th quartile (42.8 – 233.6 pg/ml)	
Lebensmittel-allergene	6.25% (5) 1.00	7.40% (6) 1.45 (0.39 – 5.41)	16.45% (13) 4.71 (1.39 – 15.91)	20.98% (17) 4.93 (1.57 – 15.47)	0.001
Hühnerei	2.50% (2) 1.00	1.23% (1) 0.57 (0.04 – 8.08)	6.23% (5) 4.28 (0.67 – 27.40)	4.39% (4) 2.74 (0.43 – 17.34)	0.191
Kuhmilch	1.25% (1) 1.00	2.46% (2) 2.39 (0.18 – 30.78)	10.12% (8) 11.0 (1.25 – 97.44)	11.11% (9) 8.81 (1.01 – 76.72)	0.002
Erdnuss	1.25% (1) 1.00	1.23% (1) 1.54 (0.07 – 34.21)	3.79% (3) 6.28 (0.54 – 72.01)	8.64% (7) 16 (1.67 – 154.5)	0.008
Inhalative Allergene	22.5% (18) 1.00	25.9% (2) 1.30 (0.56 – 3.00)	35.4% (28) 2.48 (1.10 – 5.59)	30.9% (25) 1.99 (0.90 – 4.39)	0.127
Derp1	13.75% (11) 1.00	16.04% (13) 1.27 (0.47 – 3.44)	18.98% (15) 2.02 (0.77 – 5.29)	17.28% (14) 1.48 (0.58 – 3.75)	0.467
Katze	1.25% (1) 1.00	7.40% (6) 7.29 (0.79 – 66.62)	7.59% (6) 6.75 (0.67 – 67.56)	8.64% (7) 8.49 (0.93 – 77.24)	0.064
Hund	1.25% (1) 1.00	4.93% (4) 3.04 (0.29 – 31.50)	3.79% (3) 4.91 (0.41 – 58.35)	6.17% (5) 5.53 (0.59 – 51.29)	0.166
Wiesenliesch-gras	6.25% (5) 1.00	11.11% (9) 1.73 (0.50 – 6.11)	21.51% (17) 4.58 (1.47 – 14.28)	18.51% (15) 4.13 (1.33 – 12.85)	0.007
Roggen	6.25% (5) 1.00	9.87% (8) 1.68 (0.47 – 6.03)	13.92% (11) 3.34 (1.01 – 11.09)	18.51% (15) 4.17 (1.35 – 12.87)	0.012
Birke	5.00% (4) 1.00	11.11% (9) 2.59 (0.71 – 9.46)	15.18% (12) 3.85 (1.07 – 13.82)	12.34% (10) 3.25 (0.90 – 11.69)	0.095
Beifuß	6.25% (5) 1.00	3.70% (3) 0.58 (0.12 – 2.73)	5.06% (4) 1.04 (0.24 – 4.40)	11.11% (9) 2.52 (0.75 – 8.49)	0.192

*adjustiert für atopische Familienanamnese, Geschlecht, Sozialstatus, Haustierhaltung, Rauchen während der Schwangerschaft, Stillen und Geburtsmonat. OR: Odds Ratio.

lastenden Lebensereignissen und einer Verschiebung des Th1/ Th2-Gleichgewichts in Richtung Th2 stehen. In der Leipziger Kohorte der LISA-Studie hatten Kinder, deren Eltern über eine Trennung/Scheidung im Jahr der Blutanalyse berichteten, erhöhte VIP-Konzentrationen im Blut. Bei diesen Kindern waren ebenfalls die Blutkonzentrationen des Th2-Zytokins IL-4 erhöht [15]. Diese Ergebnisse untermauern die innerhalb der LISA geführten Untersuchungen zu kritischen Le-

bensereignissen und dem späteren Auftreten eines atopischen Ekzems. Hier zeigte sich, dass von den untersuchten Lebensereignissen nur die Trennung/Scheidung der Eltern mit der Inzidenz und Prävalenz eines atopischen Ekzems in Verbindung stand [4]. Das Neuropeptid VIP wird unter Stress-Situationen freigesetzt [13, 19, 20] und kann das Th1/Th2-Gleichgewicht in Richtung Th2 verschieben [21]. Da VIP auch mit allergischer Sensibilisierung im Zusammenhang steht [14], deuten

Tab. 7. Frequenz [% (n)] und Risiko (adjustierte* OR mit 95% CI) einer allergischen Sensibilisierung (spezifisches IgE) abhängig von der VIP-Konzentration. Signifikante Werte nach der Bonferroni-Korrektur sind fett markiert.

	VIP				P-Trend
	1. Quartile (3,5 – 141,2 pg/ml)	2. Quartile (141,2 – 196,7 pg/ml)	3. Quartile (197,7 – 249,2 pg/ml)	4. Quartile (249,2 – 561,2 pg/ml)	
Lebens- mittel- allergene	7,40% (6) 1,00	8,86% (7) 1,34 (0,40 – 4,48)	12,5% (10) 1,48 (0,48 – 4,55)	22,22% (18) 3,50 (1,25 – 9,82)	0,0038
Hünerei	3,70% (3) 1,00	2,53% (2) 0,62 (0,09 – 4,30)	1,25% (1) 0,15 (0,01 – 2,03)	7,40% (6) 2,17 (0,46 – 10,25)	0,297
Kuhmilch	3,70% (3) 1,00	3,79% (3) 1,19 (0,21 – 6,60)	3,75% (3) 0,88 (0,16 – 4,90)	13,58% (11) 4,00 (1,02 – 15,67)	0,014
Erdnuss	1,23% (1) 1,00	3,79% (3) 3,11 (0,29 – 32,74)	6,25% (5) 4,67 (0,48 – 45,11)	3,70% (3) 2,94 (0,28 – 31,01)	0,297
Inhalative Allergene	30,86% (25) 1,00	20,25% (16) 0,61 (0,27 – 1,35)	30,00% (24) 0,91 (0,42 – 1,97)	33,33% (27) 1,07 (0,52 – 2,21)	0,451
Derp1	18,51% (15) 1,00	13,92% (11) 0,81 (0,32 – 2,05)	16,25% (13) 0,81 (0,33 – 1,98)	17,28% (14) 0,84 (0,36 – 1,96)	0,937
Katze	8,64% (7) 1,00	2,53% (2) 0,37 (0,06 – 2,01)	5,00% (4) 0,75 (0,19 – 2,94)	8,64% (7) 1,09 (0,33 – 3,53)	0,842
Hund	4,93% (4) 1,00	2,53% (2) 0,65 (0,10 – 4,15)	3,75% (3) 1,16 (0,21 – 6,16)	4,93% (4) 0,92 (0,20 – 4,03)	0,903
Wiesen- liesch- gras	12,34% (10) 1,00	8,86% (7) 0,82 (0,28 – 2,42)	13,75% (11) 1,41 (0,52 – 3,83)	22,22% (18) 2,32 (0,92 – 5,85)	0,048
Roggen	7,40% (6) 1,00	7,59% (6) 1,12 (0,33 – 3,81)	13,75% (11) 2,23 (0,73 – 6,85)	19,75% (16) 3,22 (1,12 – 9,29)	0,008
Birke	7,40% (6) 1,00	8,86 % (7) 1,14 (0,35 – 3,73)	13,75 % (11) 1,62 (0,53 – 4,95)	13,58 % (11) 1,95 (0,63 – 5,98)	0,132
Beifuß	6,17 % (5) 1,00	7,59% (6) 1,38 (0,38 – 4,96)	3,75% (3) 0,57 (0,12 – 2,72)	8,64% (7) 1,44 (0,41 – 5,05)	0,768

*adjustiert für atopische Familienanamnese, Geschlecht, Sozialstatus, Haustierhaltung, Rauchen während der Schwangerschaft, Stillen und Geburtsmonat. OR: Odds Ratio.

unsere Ergebnisse darauf hin, dass VIP möglicherweise an der Entstehung stressbedingter allergischer Erkrankungen beteiligt ist. In unserer Studie war ein Umzug der Familie ebenfalls mit erhöhten VIP-Blutkonzentrationen bei den betroffenen Kindern verbunden [16]. Im Gegensatz dazu hatten einschneidende Lebensereignisse wie Tod oder schwere Erkrankung eines Familienmitgliedes, aber auch Arbeitslosigkeit der Eltern, keinen Einfluss auf die Neuropeptid-Kon-

zentration. Bockelbrink und Mitarbeiter [4] finden bei der Analyse von Daten der gleichen Studie auch, dass eine schwere Erkrankung eines Familienmitgliedes oder Arbeitslosigkeit kein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein atopisches Ekzem zur Folge hat. Demnach scheinen derartige Lebensereignisse von den Kindern nicht als besonders belastend empfunden zu werden.

Auch wenn unsere Ergebnisse wegen der vergleichsweise geringen Anzahl an betroffe-

nen Kindern vorsichtig zu interpretieren sind, so geben sie doch wertvolle Hinweise und eine mögliche Erklärung für den Mechanismus, der bei der Entwicklung von stressinduzierten allergischen Erkrankungen eine Rolle spielen könnte.

Literatur

- [1] *Seegerstrom SC, Miller GE.* Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004; 130: 601-630.
- [2] *Wright RJ, Cohen RT, Cohen S.* The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 23-29.
- [3] *Anderzen I, Arnetz BB, Soderstrom T, Soderman E.* Stress and sensitization in children: a controlled prospective psychophysiological study of children exposed to international relocation. *J Psychosom Res.* 1997; 43: 259-269.
- [4] *Bockelbrink A, Heinrich J, Schafer I, Zutavern A, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, von BA, Schafer T.* Atopic eczema in children: another harmful sequel of divorce. *Allergy.* 2006; 61: 1397-1402.
- [5] *Kilpelainen M, Koskenvuo M, Helenius H, Terho EO.* Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 256-263.
- [6] *Wills-Karp M.* Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol.* 1999; 17: 255-281.
- [7] *Glaser R, Kiecolt-Glaser JK.* Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5: 243-251.
- [8] *Ganea D, Delgado M.* Neuropeptides as modulators of macrophage functions. Regulation of cytokine production and antigen presentation by VIP and PACAP. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2001; 49: 101-110.
- [9] *Lambrecht BN.* Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. *Respir Res.* 2001; 2: 133-138.
- [10] *Delgado M, Gonzalez-Rey E, Ganea D.* VIP/PACAP preferentially attract Th2 effectors through differential regulation of chemokine production by dendritic cells. *FASEB J.* 2004; 18: 1453-1455.
- [11] *Krantic S.* Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin. *Peptides.* 2000; 21: 1941-1964.
- [12] *Levite M.* Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 12544-12549.
- [13] *Kimata H.* Enhancement of allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production by computer-induced stress in patients with atopic dermatitis. *Brain Behav Immun.* 2003; 17: 134-138.
- [14] *Herberth G, Daegelmann C, Weber A, Roder S, Giese T, Kramer U, Schins RP, Behrendt H, Borte M, Lehmann I.* Association of neuropeptides with Th1/Th2 balance and allergic sensitization in children. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 1408-1416.
- [15] *Herberth G, Weber A, Roder S, Elvers HD, Kramer U, Schins RP, Diez U, Borte M, Heinrich J, Schafer T, Herbarth O, Lehmann I.* Relation between stressful life events, neuropeptides and cytokines: results from the LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 722-729.
- [16] *Herberth G, Weber A, Lehmann I, Roder S, Herbarth O, Kramer U, Borte M, Diez U, Borte M, Heinrich J.* The stress of relocation and neuropeptides: an epidemiological study in children. *J Psychosom Res.* 2007; 63: 451-452.
- [17] *Kimata H.* Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. *Eur J Clin Invest.* 2003; 33: 513-517.
- [18] *Macaubas C, Lee PT, Smallacombe TB, Holt BJ, Wee C, Sly PD, Holt PG.* Reciprocal patterns of allergen-induced GATA-3 expression in peripheral blood mononuclear cells from atopics vs. non-atopics. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32: 97-106.
- [19] *Crozier TA, Drobnik L, Stafforst D, Kettler D.* Opiate modulation of the stress-induced increase of vasoactive intestinal peptide (VIP) in plasma. *Horm Metab Res.* 1988; 20: 352-356.
- [20] *Drummer C, Stromeyer H, Riepl RL, König A, Strollo F, Lang RE, Maass H, Rocker L, Gerzer R.* Hormonal changes after parabolic flight: implications on the development of motion sickness. *Aviat Space Environ Med.* 1990; 61: 821-828.
- [21] *Delgado M.* VIP: a very important peptide in T helper differentiation. *Trends Immunol.* 2003; 24: 221-224.

Dr. rer. nat. G. Herberth
Umweltimmunologie,
Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ
Permoserstrasse 15
D-04318 Leipzig
e-mail: gunda.herberth@ufz.de