



Gründe für die Entstehung von Allergien bei Kindern

Welche Kinder bekommen Allergien und warum? Epidemiologischen, klinischen und immunologischen Studien zufolge stellt die frühe Immunregulation einen Schlüsselmechanismus für die Entwicklung von Allergien im Kindesalter dar. Sowohl prä- als auch postnatal wirken Risiko- und Schutzfaktoren aus Umwelt, Ernährung, Genetik und Epigenetik auf die Immunreife. Auch das Mikrobiom scheint wesentlich zu sein. Durch die Interaktion und Regulation dieser Faktoren entscheidet sich die Reaktion des Immunsystems auf potenziell schädliche Einflüsse i. S. einer Allergieentwicklung beim Kind oder i. S. eines Allergieschutzes durch aktive Toleranzausbildung.

Immunentwicklung

Im Folgenden wird die Entwicklung allergischer Erkrankungen im Kindesalter beschrieben: Als *Allergie* (altgriechisch: anders, fremd) wird eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems auf normalerweise harmlose Umweltstoffe (Allergene) bezeichnet, die sich oft in entzündlichen Prozessen und damit einhergehenden klinischen Symptomen äußert. Allergische Erkrankungen umfassen

- die atopische Dermatitis,
- das allergische Asthma bronchiale,
- die allergische Rhinokonjunktivitis,
- Nahrungsmittelallergien,
- Anaphylaxien.

Der Begriff „atopischer Marsch“ beschreibt in diesem Zusammenhang den natürlichen Verlauf der allergischen Erkrankungen im Kindesalter. Trotz bereits in der 11. Gestationswoche einsetzender IgE-Produktion sind klinische Symptome und allergische Sensibilisierungen meist erst ab dem 3. Lebensmonat nachweisbar. Zunächst finden sich häufig Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene, klinisch manifestieren sich diese zumeist als atopische Dermatitis. Innerhalb der nächsten Lebensjahre wird dann eine Abnahme der Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel und eine Zunahme des spezifischen IgE auf inhalative Allergene beobachtet [1].

» „Atopischer Marsch“ beschreibt den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen im Kindesalter

Bei der *atopischen Dermatitis* (AD) handelt es sich um eine chronische Entzündung der Haut. Sie tritt meist bereits im Säuglings- oder Kleinkindesalter auf und ist durch starken Juckreiz und ekzematöse Hautveränderungen gekennzeichnet. Beim *allergischen Asthma bronchiale*, welches meist im frühen Kindes- bis Schulalter diagnostiziert wird, handelt es sich um eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege. Häufig gehen dem allergischen Asthma reversible obstruktive Bronchitiden im Kleinkindesalter voraus, wobei nach dem Giemen

als Leitsymptom zwischen „viral wheeze“ und „multitrigger wheeze“ unterschieden wird [2]. Als Risikofaktoren für die spätere Entstehung eines allergischen Asthma bronchiale gelten eine positive Familienanamnese bezüglich allergischer Erkrankungen, ein atopisches Ekzem in den ersten Lebensjahren und frühzeitige Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene.

Die *allergische Rhinitis* ist eine allergische Entzündung der Nasenschleimhäute bei bereits sensibilisierten Personen als Antwort auf inhalative Allergene und tritt meist bei Schulkindern und Jugendlichen auf. Dies tritt oft gemeinsam mit einer Konjunktivitis auf.

» Die allergische Rhinitis tritt meist bei Schulkindern und Jugendlichen auf

Bei der zugrunde liegenden Pathophysiologie allergischer Erkrankungen steht eine Fehlregulation verschiedener Zellen des angeborenen, unspezifischen und des erworbenen, spezifischen Immunsystems sowie deren Interaktion im Vordergrund (Abb. 1). Schlüsselzellen des angeborenen Immunsystems umfassen Monozyten, Granulozyten, dendritische Zellen (DC), natürliche Killerzellen (NK), Mastzellen und auch Thrombozyten. Darüber hinaus gehören hierzu auch Epithel- und Endothelzellen, Fibroblasten, Fibrozyten und Myofibroblasten. Auf der Seite der adaptiven

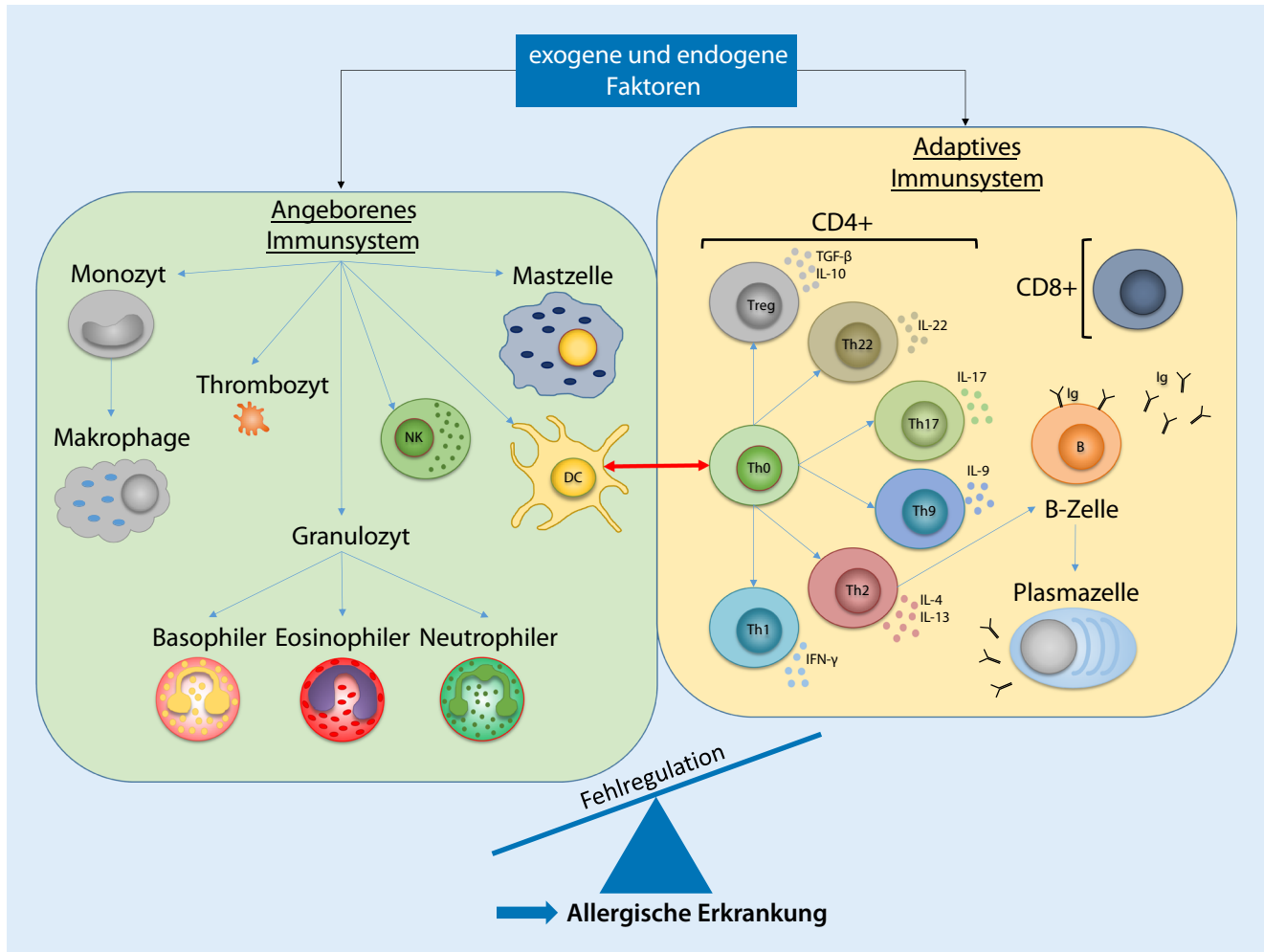


Abb. 1 ▲ Interaktion von angeborenem und adaptivem Immunsystem. DC dendritische Zelle, IFN- γ Interferon gamma, Ig Immunoglobulin, IL Interleukin, NK natürliche Killerzelle, Treg regulatorische T-Zelle, Th T-Helferzelle, TGF- β transformierender Wachstumsfaktor beta, „transforming growth factor beta“

Immunantwort sind v. a. T- und B-Zellen und ihre Subpopulationen relevant. In dieser Übersicht wird der Fokus auf die Bedeutung der T-Zellen bei allergischen Erkrankungen gelegt (Abb. 1).

Immunregulation

Endogene Faktoren

Die T-Zellen spielen in der Antigenerkennung und -abwehr als differenzierte Effektorzellen eine entscheidende Rolle. Sie ermöglichen neben der Regulation der humoralen Immunantwort auch Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spättyp und zellvermittelte Zytotoxizität [1]. Die T-Zellen können grob in 2 Subpopulationen unterteilt werden, die CD4⁺-T- und die CD8⁺-T-Zellen.

Erstere umfassen wiederum T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1), Th2, Th9, Th17, Th22, folliculäre T-Helferzellen (Tfh) sowie regulatorische T-Zellen (Treg) und haben eine bedeutende Aufgabe in der zellvermittelten Immunreaktion sowie bei allergischen Erkrankungen [3].

Im Folgenden wird der Einfluss ausgewählter T-Zell-Untergruppen und ihrer Funktion auf die Entstehung allergischer Erkrankungen erläutert: Die bisher angenommene immunologische Th1-Th2-Balance mit Überwiegen einer „proallergischen“ Th2-Immunantwort und Reduktion der Th1-Immunantwort ist wohl zu einfach und umfasst vermutlich ein komplexeres Zusammenspiel verschiedener Immunzellen inklusive weiterer T-Zell-Subpopulationen (regulatorische T-Zellen, möglicherweise auch Th17-Zellen),

aber auch antigenpräsentierende Zellen wie DC und B-Zellen.

Regulatorische T-Zellen

Treg sind für das Immungleichgewicht relevant, können überschießende Immunreaktionen unterdrücken und wirken deshalb an der Entstehung allergischer Erkrankungen mit.

» Eine höhere Anzahl an Treg fand sich bei Asthmapatienten während akuter Krankheitsschübe

Im Nabelschnurblut von atopischen im Vergleich zu nichtatopischen Müttern sowie in der bronchioalveolären Lavage

(BAL) asthmatischer im Vergleich zu gesunden Kindern wurde eine reduzierte Anzahl an Treg mit zugleich verminderter Funktion beschrieben [4, 5].

Selbst wenn die Rolle von Treg in der Entstehung allergischer Krankheiten nicht eindeutig belegt ist, existierend deutliche Unterschiede hinsichtlich Anzahl und Funktion bei verschiedenen allergischen Erkrankungen und Gesunden.

Smyth et al. und Shi et al. fanden eine höhere Anzahl an Treg bei Asthmapatienten während akuter Krankheitsschübe [6, 7]. Auch Kinder mit mittlerer bis schwerer atopischer Dermatitis wiesen im Vergleich zu Kindern mit schwächeren Symptomen eine erhöhte Anzahl Treg auf [8]. Dies könnte eine Art Gegenregulation darstellen, die das Ziel hat, eine schwerere allergische Entzündung zu kompensieren.

Th17-Zellen

Während Th17-Zellen eine protektive Funktion bei der Abwehr von Pilzinfektionen und extrazellulären Bakterien haben, sind sie gleichzeitig an der Entstehung zahlreicher Autoimmun- und allergischer Erkrankungen beteiligt [9]. Als Hauptzytokin der Th17-Zellen ist IL-17 maßgeblich an der Reifung, Migration und Funktion von neutrophilen Granulozyten beteiligt [10]. Diese sind mit bronchialer Hyperreagibilität und einer destruktiven Remodellierung der Atemwegsepithelien assoziiert [11].

Th9-Zellen

Als Entzündungsinduktoren im Rahmen von Autoimmunerkrankungen sind Th9-Zellen bekannt. Tiermodelle haben eine mögliche Funktion der Th9-Zellen beim Asthma bronchiale ergeben, wohingegen deren genaue physiologische Bedeutung beim Menschen noch nicht geklärt ist. Eine erhöhte Produktion des für Th9-Zellen charakteristischen Zytokins IL-9 wurde für Lymphozyten in der BAL-Flüssigkeit von Asthmatikern nachgewiesen [12]. Allerdings wird IL-9 auch von Th2-Zellen exprimiert.

Th22-Zellen

Bei entzündlichen Hauterkrankungen wie AD, Kontaktdermatitis und Psoriasis sind Th22-Zellen für Regulationsprozes-

HNO <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0595-1>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

L. Klimek · B. Wollenberg · O. Guntinas-Lichius · O. Pfaar · M. Koennecke

Gründe für die Entstehung von Allergien bei Kindern

Zusammenfassung

Allergien im Kindesalter sind in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. Neben Umweltfaktoren und Ernährung spielen v. a. genetische und epigenetische Mechanismen und das Mikrobiom der Kinder eine wichtige Rolle. Relevant ist hierbei, wie sich diese Einflüsse auf die frühe Immunentwicklung von angeborenem und erworbenem Immunsystem der Kinder auswirken. Deren komplexe Regulation ist wesentlich dafür, ob eine Allergie beim Kind entsteht, die sich v. a. in einer atopischen Dermatitis, einem

Asthma bronchiale oder einer allergischen Rhinokonjunktivitis äußert, oder ob das Kind eine Immuntoleranz entwickelt. Diese Einflüsse können schon pränatal beginnen und bereits zu diesem Zeitpunkt für die spätere Immunentwicklung und Krankheitsentstehung ausschlaggebend sein.

Schlüsselwörter

Allergische Rhinitis · Asthma · Immunsystemerkrankungen · Dermatitis, atopische · T-Lymphozyten

Reasons for the development of allergies in children

Abstract

Allergies are one of the most common chronic diseases in childhood, contributing to a tremendous medical and economical burden in health care systems of most industrialized countries. The development of allergies is dependent on a complex interaction of—among others—environmental factors, nutrition, genetic and epigenetic mechanisms as well as the microbiome. These diverse factors can influence early life immune regulation including innate and adaptive immune mechanisms in a complex fashion. In case of any Childhood allergies have increased significantly in past decades. In addition to environmental factors and nutrition, genetic and epigenetic mechanisms as well as the microbiome of children play

an important role. Of relevance is the way in which these diverse factors influence early immune development of the innate and adaptive immune systems of children. Their complex regulation is decisive for whether or not a child develops an allergy that manifests in most cases as atopic dermatitis, bronchial asthma, or allergic rhinoconjunctivitis, or whether a child develops an immune tolerance. These influences can begin prenatally, already setting the course for later immune system development and occurrence of disease.

Keywords

Allergic rhinitis · Asthma · Immune system diseases · Dermatitis, atopic · T-lymphocytes

se des Epithels verantwortlich [13]. Als negativer Regulator der allergischen Immunantwort agiert IL-22, es übt eine eher protektive und regenerative Funktion auf Epithelzellen aus [14].

» Als negativer Regulator der allergischen Immunantwort agiert IL-22

Zusammengefasst sind diverse Einflüsse der T-Zell-Untergruppen bei allergischen Erkrankungen beschrieben. So wurden Treg in verminderter Anzahl und Funktion im Nabelschnurblut atopischer Mütter gefunden, andererseits jedoch in

erhöhter Anzahl im höheren Alter – potenziell als Gegenregulation zur Kompensation allergischer Inflammation. Die Th17-Zellen beeinflussen über das Zytokin IL-17 die bronchiale Hyperreagibilität, die Th9-Zellen wirken über IL-9 an der Pathogenese des Asthma bronchiale mit. Den Th22-Zellen wird eine Beteiligung an der Protektion und Regeneration der Epithelzellen beispielsweise bei der AD zugeschrieben. Zukünftig ist wichtig, die zugrunde liegenden komplexen immunologischen Mechanismen genauer zu untersuchen.

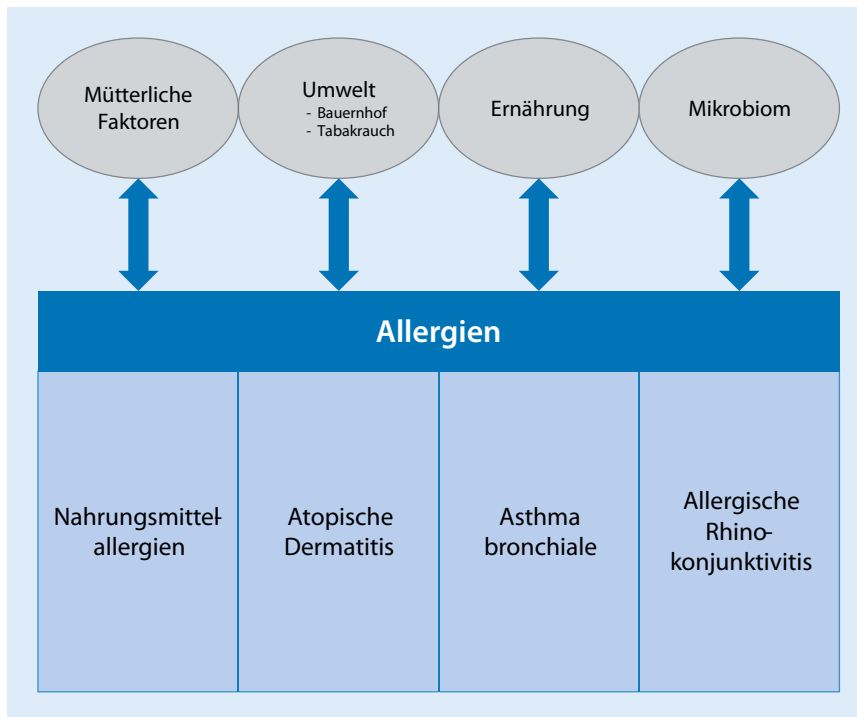


Abb. 2 ▲ Auswahl exogener Einflussfaktoren auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen

Exogene Einflüsse

Exogene Faktoren (■ Abb. 2), denen bereits pränatal „allergieprotektive“ oder „allergiebegünstigende“ Eigenschaften zugeschrieben werden, umfassen Umweltfaktoren (z. B. Leben auf einem Bauernhof), Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft (z. B. Rohmilchkonsum, Fettsäuren, Vitamin D) oder mütterliche Atopie und Tabakrauchexposition. Sie wurden in zahlreichen epidemiologischen und klinisch-experimentellen Studien untersucht. Eine Auswahl dieser Faktoren wird im Folgenden anhand der verfügbaren Literatur diskutiert.

Umweltfaktoren

Die „Hygiene-Hypothese“ besagt, dass Kontakt zu verschiedenen mikrobiellen Substanzen, zu vielen älteren Geschwistern und somit diversen Infektionen „allergieprotektiv“ wirken kann [15]. Hierauf basierend wurde in der Folge auch die Exposition zu mikrobiellen Stimuli, z. B. auf *Bauernhöfen*, als wichtiger exogener Faktor der Allergieentwicklung untersucht.

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde mittlerweile repliziert,

dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung allergischer Erkrankungen aufweisen [16]. Insbesondere der Verzehr von Rohmilch, der Aufenthalt im Stall oder der Scheune und eine große Anzahl an Tieren gelten als „allergieprotektiv“ [17, 18]. Insbesondere die pränatale Exposition der Mutter gegenüber der mikrobiellen Diversität des Bauernhofs hat einen Einfluss auf die Immunentwicklung im Sinne eines „antiallergischen Anti-Th2-Phänotyps“ [18].

Den Treg wird hierbei als Modulator im Reifungsprozess der T-Zellen bereits intrauterin eine entscheidende Rolle zugesprochen. Im Nabelschnurblut von Kindern, deren Mütter auf einem Bauernhof leben, fanden sich erhöhte Treg und eine Unterdrückung der „proallergischen“ Th2-Immunantwort (IL5- und IL13-Sekretion) [19].

Auch das *Mikrobiom*, die Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen auf Haut, Schleimhäuten, Magen-Darm- und Urogenitaltrakt ist in der Allergieentwicklung von entscheidender Bedeutung.

Im Rahmen des Human Microbiome Project wurde das individuelle Mikrobi-

om in Struktur, Funktion und Diversität genauer analysiert [20]. Insbesondere das pulmonale Mikrobiom scheint in der Entstehung des Asthma bronchiale eine große Bedeutung zu haben [21].

Bisgaard et al. zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale durch die Besiedlung des Hypopharynx mit *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* im Neugeborenenalter [22].

» Schon bei der Geburt wurde eine Besiedlung des Kolons mit über 100 mikrobiellen Spezies festgestellt

Bereits bei der Geburt wurde eine Besiedlung des Kolons mit über 100 mikrobiellen Spezies festgestellt [23]. Eine reduzierte Diversität des Mikrobioms der Darmflora wurde beispielsweise als entscheidend für die spätere Entwicklung von Asthma bronchiale beschrieben [24]. Es ist davon auszugehen, dass Untersuchungen zum Einfluss des Mikrobioms auf die Immunregulation zukünftig wichtige Hinweise zu Mechanismen der Allergieentstehung geben.

Die *pränatale Tabakrauchexposition* durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft gilt ebenfalls als allergiebegünstigend [25]. In vitro wurde mithilfe von Zigarettenrauchextrakt neben einer Stimulation der Proliferation von Lymphozyten und pulmonalen Epithelzellen eine erhöhte Expression von IL-13 nachgewiesen, welches als Th2-Zytokin ein erhöhtes Risiko für die Allergieentwicklung darstellt [26, 27].

Ernährung

Untersuchungen zur mütterlichen Ernährung, u. a. zu 3-kettigen Fettsäuren und deren Einfluss auf die postnatale Krankheitsentstehung, ergaben eine Reduktion von Th2-assoziierten Zytokinspiegeln bei Neugeborenen atopischer Mütter durch pränatale Fischölsupplementierung ab der 20. Gestationswoche [28]. Weitere Studien zeigten in der Nachbeobachtung über ein Jahr nach Fischölsupplementierung weniger Sensibilisierung auf Hühnereiweiß [29]. Ein

längerfristiger protektiver Effekt wird allerdings kontrovers diskutiert. So wies beispielsweise die Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren und eine Reduktion der Omega-6-Fettsäuren in einer Nachbeobachtung von Kindern über 5 Jahre keinen signifikanten Effekt in der Prävention von allergischen Erkrankungen auf [30].

Atopie der Mutter

Die Atopie der Mutter gilt bereits pränatal als Risikofaktor für die Entwicklung allergischer Erkrankungen im Kindesalter. So wurde im Nabelschnurblut atopischer Mütter eine Erniedrigung der Treg in Zahl und funktioneller Kapazität sowie eine Erniedrigung der Treg-assoziierten Marker GITR („glucocorticoid-induced TNFR-related protein“) und LAG3 („lymphocyte activation gene 3“) festgestellt. In Zusammenschau mit einer erniedrigten Zahl an Th1-Zellen könnte dies die immunologische Entwicklung in eine „proallergische“ Richtung bewirken [4].

Zahlreiche weitere exogene Faktoren und ihre Relevanz in der Allergieentwicklung, wie z. B. die Zusammensetzung des Fruchtwassers, Einnahme von Antibiotika, Probiotika, Folsäure, Vitamin D, Vitamin E, Zink sowie Exposition gegenüber Bisphenol A, werden derzeit untersucht.

Insbesondere die detaillierte Charakterisierung der Immunregulation und die Plastizität des Immunsystems kann in Folgeuntersuchungen von Geburtskohortenstudien bis zum Entstehen allergischer Erkrankungen Aufschluss über die Entwicklung des Immunsystems und dessen Beeinflussbarkeit durch exogene Faktoren geben.

Genetische und epigenetische Einflüsse

Genetische Faktoren

Die genetische Komponente ist bei allergischen Erkrankungen von großer Bedeutung. In zahlreichen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) sowie Untersuchungen von Kandidatengenen wurde in den letzten Jahrzehnten der Einfluss des Genotyps auf allergische Erkrankungen untersucht.

In GWAS wurden u. a. entscheidende genomische Regionen identifiziert, die mit Asthma bronchiale assoziiert sind, jedoch nur partiell zur Erkrankung beitragen.

Im Speziellen wurde für die Region q21 auf Chromosom 17 (chr17q21), in der u. a. die Gene *ORMDL3* und *GSDMB* liegen, eine Assoziation mit kindlichem Asthma gezeigt [31, 32], wobei der genaue Einfluss für die Asthmapathogenese noch ungeklärt ist.

» Es wurden mit Asthma bronchiale assoziierte entscheidende genomische Regionen identifiziert

Des Weiteren wurde für Polymorphismen in Th1- und Th2-Genen ein Einfluss auf atopische Erkrankungen nachgewiesen [33–35] sowie auch eine Assoziation von Toll-like-Rezeptor (TLR)-Polymorphismen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung von Asthma bronchiale und Atopie [36–38]. Bereits im Nabelschnurblut wurde für Träger bestimmter TLR- und IL-10-Polymorphismen ein Einfluss auf die frühe Immunentwicklung und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Erkrankungen im späteren Kindesalter festgestellt [39].

Durch genomweite Untersuchungen wurden außerdem zahlreiche AD-assoziierte Loci identifiziert (*FLG*, IL-18, IL-4, IL-13, GM-CSF) [40, 41]. Neben 3 Loci auf Chromosom 5, 6 und 11 wurden weitere Kandidatengene (*TSLP*, *TLR6*, *NOD1/CARD4*) identifiziert, die signifikant mit dem Auftreten allergischer Rhinitis assoziiert sind [42, 43].

In Mausmodellen wurde gezeigt, dass der protektive Effekt von pränataler mikrobieller Exposition in der Asthma- und Allergieentstehung über epigenetische Modulation an die Nachkommen vermittelt wird [45]. Beim Menschen wurde der „allergieprotektive Effekt“ von mikrobieller Exposition in utero in Assoziation mit erhöhter Treg-Menge und deren Funktion im Nabelschnurblut beschrieben, der potenziell auch durch eine Hypomethylierung von *FOXP3*

(„forkhead box P3“) vermittelt wird [19].

Des Weiteren spielen Treg eine wichtige Rolle bei der Entstehung allergischer Erkrankungen. Die Funktion der Treg ist dabei weitgehend abhängig vom Transkriptionsfaktor *FOXP3*, welcher durch zahlreiche epigenetische Mechanismen reguliert wird. Während eine vorgeschaltete Enhancer-Sequenz in aktivierten Th-Zellen und T-Effektorzellen methyliert ist, ist diese in natürlich vorkommenden Treg (nTreg) komplett demethyliert [46]. Ebenfalls demethyliert ist eine stark konservierte nichtkodierende Region (Treg-spezifische demethylierte Region, TS-DR), die für die Expression von *FOXP3* und einen stabilen nTreg-Phänotyp notwendig ist [47, 48]. Für die bereits beschriebene, mit Asthma assoziierte Chr17q21-Region wurde ebenfalls ein Einfluss durch epigenetische Regulation gezeigt [49].

Epigenetische Faktoren

Allergische Erkrankungen werden u. a. auf komplexe Gen-Umwelt-Interaktionen zurückgeführt. Die epigenetische Regulation könnte einen Mechanismus darstellen, über welchen Umwelteinflüsse bei der Entstehung allergischer Erkrankungen auf die Immunregulation einwirken.

» Epigenetischen Veränderungen liegt z. B. eine Veränderung in der DNA-Methylierung zugrunde

Epigenetischen Veränderungen liegt keine Änderung in der DNA-Sequenz zugrunde. Generell versteht man darunter Veränderungen, bei denen beispielsweise eine Veränderung in der DNA-Methylierung oder der Histone durch Acetylierung, Phosphorylierung, Methylierung, Sumoylierung (Modifikation durch ubiquitinähnliche Proteine, „small ubiquitin-like modifier“, SUMO) oder teilweise durch Ubiquitylierung [44] oder auch eine Modifikation durch kleine nichtkodierende RNA (microRNA) vorliegt.

Ausblick

Neben Genetik und Epigenetik ist die Rolle des Mikrobioms in der Allergieentstehung und dessen Einfluss auf die prä- bis postnatale Immunentwicklung Gegenstand derzeitiger Forschung. Umweltfaktoren wie mikrobielle Exposition z. B. im ländlichen Bereich/auf Bauernhöfen, Ernährung der Mutter, Exposition gegenüber Tabakrauch, aber auch mütterliche Atopie wirken per se und in Interaktion mit den genannten Faktoren in komplexer Weise auf die Immunentwicklung.

Eine frühe Prägung des Immunsystems durch „Gen-Umwelt-Immuninteraktionen“ zugunsten einer „allergieprotektiven“ Entwicklung erscheint möglich, muss jedoch durch Nachbeobachtung diverser Geburtskohorten in Studien überprüft werden.

Große Kohortenstudien im frühen Kindesalter, im Idealfall als Geburtskohorten, sind wichtig, um die diversen, sich neu herauskristallisierenden Phänotypen der verschiedenen Erkrankungen, aber auch die Einteilung durch „latent class analyses“ [50] im Detail zu untersuchen und deren Immunregulation zu charakterisieren. Nur durch ein detailliertes Verständnis der komplexen Einflüsse aus Genetik, Epigenetik und Umwelt auf die Immunregulation im reifenden Organismus kann letztendlich eine spezifischere Prädiktion von allergischen Erkrankungen, deren Verlauf und eine patientenspezifische Therapie entwickelt werden. Schließlich sind Therapiestudien mit detaillierter klinischer und immunologischer Phänotypisierung der Kinder mit allergischen Erkrankungen relevant, um für die Kinder eine individuelle und sichere Therapie zu ermitteln.

Fazit für die Praxis

Umweltfaktoren wie auch mütterliche Atopie sind mit entscheidend, ob ein Kind eine allergische Erkrankung entwickelt oder davor geschützt ist. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Allergieprävention empfiehlt dazu Folgendes:

- Eine ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung während der

Schwangerschaft und Stillzeit wird empfohlen. Die Meidung potenter Nahrungsmittelallergene sollte aus Gründen der Primärprävention nicht erfolgen.

- Die Haustierhaltung ist bei Personen ohne erhöhtes Allergierisiko nicht eingeschränkt. Familien mit erhöhtem Allergierisiko sollten keine Katzen anschaffen.
- Die Exposition gegenüber Tabakrauch, sowohl aktiv als auch passiv, erhöht das Allergierisiko (insbesondere das Asthmarisiko) und ist bereits ab der Schwangerschaft zu vermeiden.
- Die Exposition gegenüber Innenraumluftschadstoffen und kraftfahrzeugbedingten Emissionen kann das Risiko für atopische Erkrankungen und insbesondere Asthma erhöhen und sollte gering gehalten werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. L. Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
Wiesbaden
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden,
Deutschland
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Klimek, B. Wollenberg, O. Guntinas-Lichius, O. Pfaff und M. Koennecke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA (2005) Pädiatrische Allergologie und Immunologie, 4. Aufl. Urban & Fischer, München
- Frey U, von Mutius E (2009) The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 360:2130–2133
- Jutel M, Akdis CA (2011) T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep* 11:139–145
- Schaub B, Liu J, Hoppler S, Haug S, Sattler C, Lluís A et al (2008) Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 121:1491–1499
- Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, Reinhardt D, Nicolai T, Schendel DJ, Griese M, Krauss-Etschmann S (2007) Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 119:1258–1266
- Smyth LJ, Eustace A, Kolsum U, Blaikely J, Singh D (2010) Increased airway T regulatory cells in asthmatic subjects. *Chest* 138:905–912
- Shi HZ, Li S, Xie ZF, Qin XJ, Qin X, Zhong XN (2004) Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma. *Clin Immunol* 113:172–178
- Lee JH, Yu HH, Wang LC, Yang YH, Lin YT, Chiang BL (2007) The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Clin Exp Immunol* 148:53–63
- Akdis M, Palomares O, van de Veen W, van Splunter M, Akdis CA (2012) TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection. *J Allergy Clin Immunol* 129:1438–1449
- Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F (2011) Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 66:989–998
- Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK (2010) TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol* 72:495–516
- Shimbara A, Christodoulou P, Soussi-Gounni A, Olivenstein R, Nakamura Y, Levitt RC, Nicolaides NC, Holroyd KJ, Tscopoulos A, Lafitte JJ, Wallaert B, Hamid QA (2000) IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105:108–115
- Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, Cianfarani F, Odorisio T, Traidl-Hoffmann C, Behrendt H, Durham SR, Schmidt-Weber CB, Cavani A (2009) Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 119:3573–3585
- Schnyder B, Lima C, Schnyder-Candrian S (2010) Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. *Cytokine* 50:220–227
- Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299:1259–1260
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E, Allergy and Endotoxin Study Team (2002) Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 347:869–877
- von Mutius E, Radon K (2008) Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 28:631–647
- Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, Schram-Bijkerk D, Brunekreef B, van Hage M, Scheynius A, Pershagen G, Benz MR, Lauener R, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Parsifal Study team (2006) Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 117:817–823
- Schaub B, Liu J, Hoppler S et al (2009) Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 123:774–782
- Human Microbiome Project Consortium, Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, Creasy HH, Earl AM, FitzGerald MG, Fulton RS, Giglio MG, Hallsworth-Pepin K, Lobos EA, Madupu R, Magrini V, Martin JC, Mitreva M, Muzny DM, Sodergren EJ, Versalovic J et al (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207–214

21. Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ (2013) Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet* 381:861–873
22. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Løland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, Brasholt M, Heltberg A, Vissing NH, Thorsen SV, Stage M, Pipper CB (2007) Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 357:1487–1495
23. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S (2012) Host-gut micro-biota metabolic interactions. *Science* 336:1262–1267
24. Bisgaard H, Li N, Bønnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, Stokholm J, Smith B, Krogfelt KA (2011) Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 128:646–665
25. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN (1996) Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 348:1060–1064
26. Lemjabbar H, Li D, Gallup M, Sidhu S, Drori E, Basbaum C (2003) Tobacco smoke-induced lung cell proliferation mediated by tumor necrosis factor alpha-converting enzyme and amphiregulin. *J Biol Chem* 278:26202–26207
27. Willwerth BM, Schaub B, Tantisira KG, Gold DR, Palmer LJ, Litonjua AA, Perkins DL, Schroeter C, Gibbons FK, Gillman MW, Weiss ST, Finn PW (2006) Prenatal, perinatal, and heritable influences on cord blood immune responses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96:445–453
28. Schäfer T, Bauer CP, Beyer K, Bufer A, Friedrichs F, Gielier U, Gronke G, Hamelmann E, Hellermann M, Kleinheinz A, Klimek L, Koletzko S, Kopp M, Lau S, Müschen H, Reese I, Schmidt S, Schnadt S, Sitter H, Strömer K, Vagts J, Vogelberg C, Wahn U, Werfel T, Worm M, Mücke-Borowski C (2014) S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update. *Allergo J Int* 23(6):186–99
29. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL (2003) Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 112:1178–1184
30. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P et al (2008) Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 121:464–470
31. Almqvist C, Garden F, Xuan W et al (2007) Omega-3 and omega-6 fatty acid exposure from early life does not affect atopy and asthma at age 5 years. *J Allergy Clin Immunol* 119:1438–1444
32. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL (2011) Stratification. *J Allergy Clin Immunol* 127:1587–1594
33. Schedel M, Pinto LA, Schaub B, Rosenstiel P, Cherkasov D, Cameron L, Klopp N, Illig T, Vogelberg C, Weiland SK, von Mutius E, Lohoff M, Kabesch M (2008) IRF-1 gene variations influence IgE regulation and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 177:613–621
34. Suttner K, Ruoss I, Rosenstiel P et al (2009) HLX1 gene variants influence the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 123:82–88
35. Casaca VI, Illi S, Suttner K, Schleich I, Ballenberger N, Klucker E, Turan E, von Mutius E, Kabesch M, Schaub B (2012) TBX21 and HLX1 polymorphisms influence cytokine secretion at birth. *PLoS ONE* 7:e31069
36. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Nowak D, Martinez FD, ALEX Study Team (2004) Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 113:482–488
37. Lazarus R, Raby BA, Lange C, Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Vercelli D, Klimecki WJ, Martinez FD, Weiss ST (2004) TOLL-like receptor 10 genetic variation is associated with asthma in two independent samples. *Am J Respir Crit Care Med* 170:594–600
38. Kormann MS, Depner M, Hartl D, Klopp N, Illig T, Adamski J et al (2008) Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 122:86–92
39. Raedler D, Illi S, Pinto LA, von Mutius E, Illig T, Kabesch M, Schaub B (2013) IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 131:789–796
40. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje AP, Wolkertstorfer A, v Berg A, Hoffmann U, Küster W, Wienker T, Rüschenhoff F, Reis A (2000) A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 26:470–473
41. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO (2006) The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:24–34
42. Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M (2013) Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy* 68:92–100
43. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, McArdle WL, Imboden M, Leynaert B, Kogevinas M, Schmid-Grendelmeier P, Pekkanen J, Wjst M, Bircher AJ, Sovio U, Rochat T, Hartikainen AL, Balding DJ, Jarvelin MR, Probst-Hensch N, Strachan DP, Jarvis DL (2011) A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol* 128:996–1005
44. Yang IV, Schwartz DA (2012) Epigenetic mechanisms and the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 130:1243–1255
45. Brand S, Teich R, Dicke T et al (2011) Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 128:618–625
46. Lal G, Zhang N, van der Touw W, Ding Y, Ju W, Bottinger EP, Reid SP, Levy DE, Bromberg JS (2009) Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation. *J Immunol* 182:259–273
47. Floess S, Freyer J, Siewert C, Baron U, Olek S, Polansky J, Schlawe K, Chang HD, Bopp T, Schmitt E, Klein-Hessling S, Serfling E, Hamann A, Huehn J (2007) Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. *PLoS Biol* 5:e38
48. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, Floess S, Garbe A, Baron U, Olek S, Hamann A, von Boehmer H, Huehn J (2008) DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol* 38:1654–1663
49. Verlaan DJ, Berlivet S, Hunninghake GM, Madore AM, Larivière M, Moussette S, Grundberg E, Kwan T, Ouimet M, Ge B, Hoberman R, Swiatek M, Dias J, Lam KC, Koka V, Harmsen E, Soto-Quiros M, Avila L, Celedón JC, Weiss ST et al (2009) Allele-specific chromatin remodeling in the ZBP2/
- GSDMB/ORMDL3 locus associated with the risk of asthma and autoimmune disease. *Am J Hum Genet* 85:377–393
50. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Schaub B et al (2014) Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 189:129–138