

## **EINLEITUNG**

### **1 Allergische Erkrankungen**

Das Immunsystem schützt den Organismus vor fremden Molekülen, vor Infektionen oder entdifferenzierten körpereigenen Zellen. Die Strukturen, die die zellulären und humoralen Abwehrmechanismen des Organismus aktivieren, werden Antigene genannt. Da es keinen grundsätzlichen Unterschied im Aufbau körperfremder und eigener bzw. gefährlicher und ungefährlicher Antigene gibt, ist das Immunsystem von komplexen Regulationsmechanismen abhängig, die darüber entscheiden, welche Form der Abwehr oder Toleranz induziert wird.

Allergien vom Typ 1 nach Coombs und Gell<sup>1</sup> stellen eine Fehlregulation des Immunsystems dar. Alle Menschen reagieren mit einer Immunantwort auf ein fremdes Antigen. Anstatt mit der normalerweise beobachteten Produktion von hochaffinen IgG1-Antikörpern reagieren Allergiker mit einer erhöhten Produktion von hochaffinen IgE-Antikörpern,<sup>2</sup> durch die eine klinische Überreaktion ( $\alpha\tau\omicron\pi\omicron\sigma$  = ungewöhnlich;  $\alpha\lambda\lambda\omicron\sigma$  = andersartig) auf ein normalerweise harmloses Antigen vermittelt werden kann. Folge ist eine akute Entzündung an der Eintrittspforte des Antigens (in diesem Fall als Allergen bezeichnet), die für die Symptomatik der Erkrankung verantwortlich ist. Als "Atopie" wird eine allergische Erkrankung mit Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper bei familiärer Disposition definiert.<sup>3</sup>

Allergische Erkrankungen stellen die häufigste chronische Krankheitsgruppe im Kindesalter dar. Typisch für den atopischen Formenkreis ist, dass Manifestationsformen in ihrem Ausprägungsgrad variieren und Zielorgane einander ablösen können, die Bereitschaft zur Ausprägung einer oder mehrerer dieser Formen jedoch erhalten und weitervererbt werden kann. Vier Manifestationsformen zählen (in der typischen Reihenfolge ihres Auftretens) dazu: Nahrungsmittelallergie, atopische Dermatitis, Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis.<sup>4</sup>

Bei der Nahrungsmittelallergie werden IgE-vermittelte allergische Frühreaktion (Minuten bis maximal 2 Stunden nach Allergenaufnahme) und allergische Spätreaktion (bis zu 48 Stunden nach Allergenaufnahme) unterschieden. Mögliche Symptome manifestieren sich kutan (z.B. Urtikaria, Quincke-Ödem, Exanthem),

gastrointestinal (z.B. Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen), selten respiratorisch (z.B. bronchiale Obstruktion, Rhinokonjunktivitis, Larynxödem) und systemisch (Anaphylaxie). Im frühen Kindesalter sind Hühnerei, Kuhmilch, Soja, Weizen, Fisch und Nüsse als Auslöser häufig. Die meisten Kinder haben im Schulalter ihre Nahrungsmittelallergie verloren. Dann spielen mit Pollen kreuzreagierende Allergene (Kern- und Steinobst) bei Patienten mit allergischen Atemwegserkrankungen eine zunehmende Rolle.

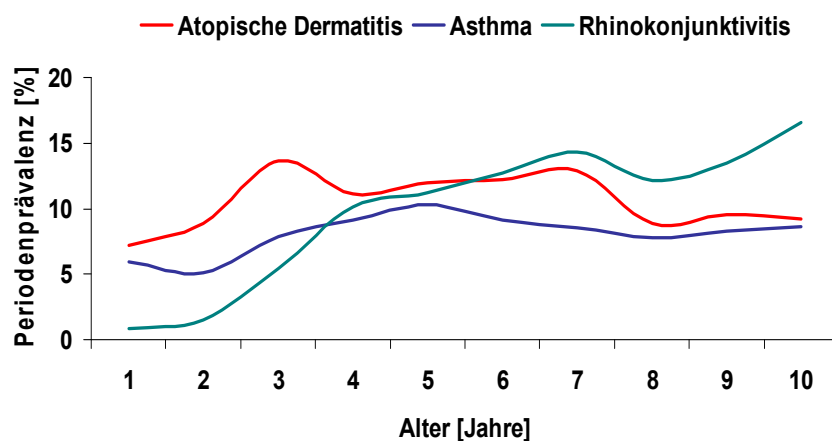
Die atopische Dermatitis ist eine chronisch-rezidivierende juckende Hauterkrankung, die häufig schon im Säuglingsalter beginnt. Entzündung von Dermis und Epidermis sind an akuten (Rötung, Ödem, Bläschen, Gefahr von Superinfektion) und chronischen Hautveränderungen (Trockenheit, Schuppung, Vergröberung des Hautreliefs, Rhagaden) erkennbar.<sup>5</sup> Für das Säuglingsalter ist eine Betonung von Wangen und Extremitätenstreckseiten charakteristisch, später sind die Beugen vorwiegend betroffen. Die Verlaufsformen sind mannigfaltig. Einige Patienten verlieren im Kleinkind- und beginnenden Schulalter ihr Ekzem, das später (in häufig weniger ausgeprägter Form) rezidivieren kann.

Das Asthma bronchiale ist eine reversible Bronchialverengung aufgrund einer chronisch-rezidivierenden Entzündung der Bronchien, die durch kontrahierte Bronchialmuskulatur, Schleimhautschwellung und vermehrtes Sekret zu Husten, giemenden Atemgeräuschen und Dyspnoe bis zur respiratorischen Globalinsuffizienz führen kann. Mögliche Auslösefaktoren sind v.a. virale Infektionen, körperliche oder psychische Belastungen, inhalative und (selten) nutritive Allergene sowie Reizstoffe (Tabakrauch, Ozon). Die obstruktive Bronchitis im Säuglingsalter ist insofern abzugrenzen, als das sie nicht *per se* mit einer atopischen Disposition oder einem späteren Asthma verknüpft sein muss.<sup>6</sup>

Die allergische Rhinitis manifestiert sich als durch entzündliche Schwellung der Nasenschleimhaut bedingte Blockierung der Nasenatmung. Niesreiz, seröse Nasensekretion, häufig auch eine begleitende Entzündung der Konjunktiven mit Rötung und Juckreiz (allergische Rhinokonjunktivitis) sind weitere Charakteristika. Pathogenetisch stehen inhalative Allergene mit perennialem oder saisonalem Auftreten (Heuschnupfen) im Vordergrund. Im frühen Kindesalter spielt die

Erkrankung nahezu keine Rolle. Neuerkrankungen sind im Schulalter am häufigsten, aber auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter möglich.

Longitudinal ist in Atopiker-Karrieren und in prospektiv beobachteten Kohorten eine typische Reihenfolge des Auftretens atopischer Erkrankungen gegeben. Als erste Manifestation ist die atopische Dermatitis im Säuglings- und frühen Kleinkindalter typisch, gefolgt von Atemwegsallergien. (**Abbildung 1**) Daher sind betroffene Familien häufig mit einer Koinzidenz von atopischer Dermatitis und der ebenfalls im Säuglings- und frühen Kleinkindalter vorgesehenen Grundimmunisierung konfrontiert.



**Abbildung 1.** Periodenprävalenz atopischer Erkrankungen in einer Atopie-Risikoangereicherten Beobachtungskohorte (Multizentrische Allergie-Studie, MAS-90).<sup>7</sup> Die anamnestischen Angaben differenzierten nicht zwischen nichtallergischem und allergischem Asthma (zweigipfliger Verlauf).

## 1.1 Epidemiologie

Während der letzten Jahrzehnte ist weltweit eine Zunahme atopischer Erkrankungen beobachtet worden.<sup>8</sup> Die Ursachen für diese Zunahme sind bislang unvollständig verstanden.



**Abbildung 2.** Logarithmisch aufgetragene Prävalenz von Asthma nach weltweit 1956-93 durchgeführten longitudinalen Studien. (Nach Jarvis D, Burney P *BMJ* 1998; 316: 607-10)

Die Interaktion von genetischen und Umwelt-Bedingungen bestimmen das Risiko des Kindes für eine allergische Erkrankung und möglicherweise deren Ausprägungsgrad. Eine Häufung von Asthma und Atopie in Familien und Zwillingsstudien legt eine genetische Abhängigkeit nahe.<sup>9,10</sup> In den letzten Jahren sind in genomweiten Untersuchungen in unterschiedlichen Populationen chromosomale Regionen (2q, 5q, 6p, 11q, 12q, 16q and 17q) mit Kandidatengenen (ADAM33, DPP10, PHF11 und SETDB2, GPRA and SPINK5) identifiziert worden, die verschiedene Stufen der Immunantwort regulieren.<sup>11-12</sup>

Da eine Veränderung des genetischen Pools stabiler Populationen in einem so kurzen Zeitraum für diese Trends nicht verantwortlich gemacht werden kann, liegt die wahrscheinliche Ursache für die "Epidemie" in der Umwelt.<sup>13</sup> Diese Hypothese erhielt in den letzten Jahren dadurch Auftrieb, dass nicht nur innerhalb von westeuropäischen Industrienationen die beobachtete Zunahme atopischer Erkrankungen mit einem veränderten Lebensstil einhergeht, sondern auch zwischen westlichen Industrienationen und ihren östlichen, dem westlichen Lebensstil

”hinterherhinkenden” Nachbarn bis zum Fall des Eisernen Vorhangs deutliche Unterschiede in der Prävalenz atopischer Erkrankungen gefunden wurden.<sup>14-16</sup> Auch hier sind Unterschiede im genetischen Pool zwischen früherer BRD und DDR oder zwischen skandinavischen und baltischen Staaten wenig wahrscheinlich. Mit der Angleichung an den westlichen Lebensstil holen die früheren osteuropäischen Staaten auch bezüglich der Atopieraten auf.<sup>17</sup>

Mehrere Lebensstil-assoziierte Faktoren wurden identifiziert, die mitverursachend in Frage kommen. Die im Gefolge der Ölkrise bessere klimatische Isolation der Wohnhäuser führt zu geringerer Ventilation und damit zu optimaleren Wachstumsbedingungen für Innenraumallergene wie Milben und Schimmelpilze. Außenluftbelastungen wie Abgase scheinen zwar für nichtallergische Atemwegserkrankungen, nicht jedoch für die allergische Sensibilisierung oder die Manifestation allergischer Erkrankungen eine Rolle zu spielen.<sup>15,16</sup> Inwieweit eine Veränderung von Ernährungsgewohnheiten die Atopieentwicklung beeinflusst, ist Gegenstand augenblicklicher Forschung.<sup>18</sup> Hoher sozioökonomischer Status scheint ein Risikofaktor für allergische Sensibilisierung und atopische Dermatitis zu sein.<sup>19-21</sup> Diese Lebensstil-assoziierten Faktoren erklären jedoch allenfalls teilweise den epidemiologisch beobachteten Anstieg von Allergien.

## **1.2 Allergische Sensibilisierung und Entzündung**

Atopischen Erkrankungen liegt eine Antikörper-vermittelte Überreaktion auf körperfremde Antigene zugrunde. Voraussetzung für alle allergischen Reaktionen ist ein vorangegangener Erstkontakt (Sensibilisierung) mit einem Fremdeiweiß. Relevante Allergengruppen sind Pollen, Tierepithelien, Milben, Schimmelpilze und Nahrungsmittel. Die meisten Allergene haben ein Molekulargewicht von 10-70kD.<sup>{25}</sup> Moleküle dieser Größe können die epidermale Schleimhautbarriere überwinden. In den Schleimhäuten kommt das Allergen mit antigenpräsentierenden Zellen (APC) in Kontakt, wird von ihnen phagozytiert, verdaut und als immunogene fragmentierte Peptide (Epitope) an ihre oberflächenständigen Moleküle des körpereigenen Histokompatibilitätskomplexes (MHC Klasse II-Moleküle) gebunden.<sup>22</sup>

Nach Allergenaufnahme wandern die APC in lokal drainierende Lymphknoten. Dort offerieren die APC unterstützt von Adhäsionsmolekülen die Epitope zusammen mit

den MHC-Klasse II-Molekülen ruhenden CD4-positiven T-Zellen, die passende antigenspezifische Rezeptoren tragen. Die Wechselwirkung des T-Zell-Rezeptors mit dem MHC-Peptidkomplex auf der APC und einem Zweitsignal (der Interaktion von T-zellständigem CD28-Rezeptor und seinem Liganden auf der APC) führt zur Proliferation des betreffenden T-Zellklons und zur Freisetzung von Zytokinen.

Aufgrund unterschiedlicher Zytokin-Sekretionsmuster sind im murinen System zwei unterschiedliche, von einer gemeinsamen Vorläufer-Zelle abstammende T-Helfer-Zellpopulationen identifiziert worden, die sich in ihren Funktionen gegenseitig hemmen.<sup>23</sup> Sie werden weitgehend als Modell für das humane System genutzt, zumal analoge T-Helfer-Zellpopulationen im menschlichen Immunsystem beschrieben wurden.<sup>24</sup> Antigene induzieren entweder eine Immunantwort vom Th1-Typ, charakterisiert durch präferentielle klonale Proliferation von IL-2 und IFN- $\gamma$  sezernierenden Zellen, oder eine Immunantwort vom Th2-Typ, charakterisiert durch präferentielle Produktion von IL-4 und IL-5.<sup>25</sup> Erstere regulieren die verzögerte Immunantwort, letztere sind Schlüssel-Zytokine in der Kaskade allergischer Sensibilisierung und Entzündung.

IL-4 führt kontrolliert weitgehend die IgE-Produktion.<sup>26,27</sup> IL-4 induziert den Transkriptionsfaktor GATA-3 und führt zur Proliferation von Th2-Zellen und aktivierten, Antikörper synthetisierenden B-Zellen<sup>25,28,29</sup> und induziert die Ausprägung von MHC Klasse II-Epitopen auf B-Zellen.<sup>30</sup> Die Interaktion von MHC Klasse II-Epitopen auf B-Zellen mit dem T-Zell-Rezeptorkomplex ist eine Voraussetzung für die IL-4-abhängige IgE-Synthese.<sup>31</sup> IL-5 stimuliert die Differenzierung von Eosinophilen und trägt zu ihrer verlängerten Lebensdauer durch Hemmung ihrer Apoptose bei.<sup>32,33</sup> IL-10 ist ein proinflammatorisches Th2-Zytokin, das in Gegenwart von APC die Synthese von Th1-Zytokinen inhibiert.<sup>34</sup> Dagegen hemmt IFN- $\gamma$  die Th2-Expansion und die IL-4-induzierte Ausprägung von MHC-Klasse II-Epitopen auf B-Zellen.<sup>30,35</sup> Die Entscheidung darüber, welches Zytokinmuster sezerniert wird, hängt von mehreren Faktoren ab. Niedrige Avidität zwischen MHC-Peptid und T-Zell-Rezeptor, niedrige Antigen dosis und IL-4 begünstigen im Tierexperiment die Differenzierung in Th2-Zytokine sezernierende Zellen.

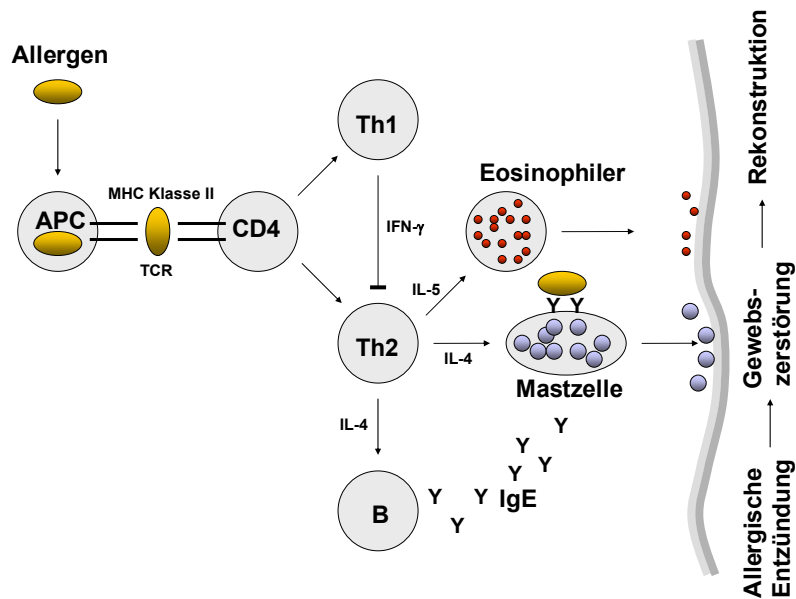
Die naive B-Zelle trägt an ihrer Oberfläche antigenspezifisches Immunglobulin M (IgM). Allergen kann an diese IgM binden, wird intrazellulär aufgenommen und verdaut. Resultierende Epitope werden an MHC-Klasse II Rezeptoren auf der Zelloberfläche gebunden. Kontakt von MHC-Klasse II/Peptid-Komplex der B-Zelle mit dem T-Zell-Rezeptor einer ruhenden T-Zelle führt zur klonalen Expansion und Differenzierung der T-Zelle in Zytokine vom Th2-Typ. Unter Einfluss von den Th2-typischen Zytokinen IL-4 bzw. IL-13 und dem Zweitsignal (Kontakt von CD40 auf der B-Zell-Oberfläche und CD40-Ligand auf der T-Zell-Oberfläche) switcht die B-Zelle von der Produktion von allergenspezifischem IgM auf die Produktion von allergenspezifischem IgE und IgG4.<sup>36</sup> Allergenspezifisches IgE stellt den letzten Schritt der komplexen allergischen Sensibilisierungskaskade und damit das Schlüsselmolekül für die allergische Entzündung dar. IgE wird im Rahmen der Abwehr von parasitären Infektionen bereitgestellt und ist bei Gesunden kaum nachweisbar. Erhöhte IgE-Produktion gegen "unschuldige" nichtparasitäre Umweltantigene bei Atopikern kann als fehlregulierte Immunantwort interpretiert werden.

Die gewebständigen Mastzellen und die zirkulierenden basophilen Granulozyten tragen einen hochaffinen Rezeptor für die Fc-Region des IgE (FcεRI), an dem IgE über Wochen nachweisbar sein kann. Schwächer und kürzer bindet auch IgG4 an diesen Rezeptor. Kreuzvernetzung von zwei mastzellgebundenen IgE-Antikörpern durch ein divalentes Hapten triggert die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (u.a. Histamin, IL-4, IL-5) aus den Mastzellen. IL-5 wiederum wirkt chemotaktisch auf Eosinophile und senkt die Degranulationsschwelle für diese Zellen. (**Abbildung 3**)

Die Pathophysiologie der allergischen Entzündung an der Haut (Atopische Dermatitis) sowie der Mukosa von Atemwegen (Asthma bronchiale, Allergische Rhinokonjunktivitis) und Darm (Nahrungsmittelallergie) ist weitgehend vergleichbar. Akute und chronische Phase der allergischen Entzündung sind unterscheidbar.

In der akuten Phase bindet IgE an FcεRI auf Effektorzellen (Mastzellen, Basophilen, Eosinophilen und aktivierten Langerhanszellen). Schwächer und kürzer bindet auch

IgG4 an diesen Rezeptor. Allergenbindung an zwei zellständige IgE-Moleküle führt



**Abbildung 3.** Immunologische Kaskade von der Allergenexposition zur allergischen Entzündung. (Nach Renz<sup>37</sup>)

zu deren Kreuzvernetzung, welche die Freisetzung von zyto- und neurotoxischen Entzündungsmediatoren aus den Effektorzellen triggert. Diese Mediatoren führen zu den typischen Symptomen der akuten Typ I-Allergie: an den Atemwegen zur Schwellung und Hypersekretion der Schleimhaut, zum Spasmus der Bronchialmuskulatur, zu Juckreiz und Ekzem an der Haut, zu Erbrechen und Durchfall im Gastrointestinaltrakt. Die Effektorzellen können sich selbst durch Th2-Zytokine verstärken, die Mastzellen durch IL-4, die Eosinophilen durch IL-5. Die Th2-dominierte akute Phase der Entzündung ist durch lokalisierte Schädigung des Zielgewebes charakterisiert, die reversibel ist.<sup>38,39</sup>

In der chronischen Phase der Entzündung kommt es zu irreversiblen Umbau von geschädigtem Gewebe. Untergegangene Zellen werden von Mastzellproteasen abgebaut und durch von Fibroblasten und Myofibroblasten sezerniertes Kollagen ersetzt. Durch den Ersatz ursprünglicher extrazellulärer Matrixproteine mit Kollagenfasern kommt es zum Elastizitätsverlust des Gewebes. (**Abbildung 3**)



Hypertrophie und Hyperplasie von Myozyten tragen zu höherem Tonus der glatten Atemwegsmuskulatur und damit zur bronchialen Hyperreagibilität bei.<sup>38,39</sup>

### **1.3 Allergie als Folge eines fehlstimulierten Immunsystems?**

Ein von Th2-Zytokinen dominiertes Immunsystem zwischen Fetus und Uterus ist physiologisch während Schwangerschaft und Geburt und dient der Toleranz des nicht gewebekompatiblen Fetus im mütterlichen Körper.<sup>40</sup> Eine Balance-Verschiebung in Richtung Th2 ist mit niedrigerem Schwangerschaftsverlust assoziiert.<sup>41</sup> Postnatal verschiebt sich das Gleichgewicht beim Kind wieder in Richtung Th1.<sup>42</sup> Bei Neugeborenen, die später in ihrem Leben allergisch erkranken, ist im frühen Säuglingsalter gegenüber nichterkrankenden Neugeborenen eine Imbalance mit höherer Sekretion von Th2-Zytokinen gefunden worden.<sup>44,45</sup> Auch später im Leben atopischer Patienten ist eine Imbalance des Th1/Th2-Gleichgewichts gefunden worden.<sup>45,46</sup> Bei Atopikern scheint es zu einer unzureichenden Überwindung der physiologischen Th2-Dominanz bei Geburt zu kommen.<sup>42</sup>

Die Ursache dieser Dysregulation ist nicht geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass Infektionen und möglicherweise Impfungen die natürliche Entwicklung des Gleichgewichts von Th1- und Th2-Zytokinen im menschlichen Immunsystem beeinflussen. Mehrere Befunde stützen die "Hygiene-Hypothese", die ausgehend von einer Studie, in der eine inverse Beziehung von Geschwisterzahl und Heuschnupfenprävalenz gefunden worden war, formuliert wurde: Infekte im frühen Kindesalter behindern die Atopieentwicklung.<sup>47</sup> Dieser Zusammenhang ist wiederholt bestätigt<sup>48-50</sup> und auf andere atopische Manifestationen<sup>49-52</sup> sowie auf allergische Sensibilisierung ausgedehnt worden.<sup>14,48,53</sup> Weitere Studien zeigen eine inverse Assoziation von Infektionsinzidenz und Allergieprävalenz.<sup>54-57</sup>

In den letzten Jahren hat das Th1/Th2-Modell durch die Entdeckung CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatorischer T-Zellen (Tr) in der Mukosa von Atemwegen und Gastrointestinaltrakt eine Erweiterung erfahren. Tr begrenzen direkt über Zell-Zell-Kontakte und über Zytokine wie IL-10 und TGF- $\beta$  die Aktivität anderer CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T-Zellen.<sup>58</sup> Möglicherweise handelt es sich bei der Tr um eine Variante von Th2-Zellen, die vornehmlich IL-10, wenig IL-4{410} und kein IL-13 sezernieren.<sup>59</sup> Sie regulieren die Funktion sowohl von Th1- als auch Th2-Zellen herunter, vermutlich über Vermittlung

von ICOS-Ligand und IL-10.<sup>59</sup> Bei Allergiekranken werden unter den T-Zellen deutlich weniger Tr gefunden als bei Gesunden.<sup>60</sup> Umgekehrt ist nach spezifischer Immuntherapie gegen Allergene eine Zunahme IL-10 produzierender Tr-Zellen gefunden worden.<sup>61</sup> Es ist daher angenommen worden, dass die der Epidemie atopischer Erkrankungen zugrunde liegende immunologische Dysregulation eher eine IL-10-abhängige mangelnde Bildung allergenspezifischer Tr-Zellen als eine mangelnde Bildung von Th1-Zellen ist.<sup>62</sup>

## **2. Schutzimpfungen**

### **2.1 Schutzimpfungen im Kindesalter**

Schutzimpfung als Strategie, den Menschen gegen potentiell behindernde und tödliche Infektionserkrankungen zu schützen, hat in den vergangenen 200 Jahren enorme Fortschritte erbracht. Durch Impfungen sind Krankheiten wie Pocken, Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln, Epiglottitis durch *Haemophilus influenzae* Typ B und Gelbfieber zumindest in Teilen der Welt unter Kontrolle gebracht worden. Impfungen gegen weitere Erkrankungen wie Influenza, Hepatitis A und B, Varizellen, Pneumokokken und Meningokokken sind auf dem Weg, diese Krankheiten unter Kontrolle zu bekommen. Die Bedeutung von Schutzimpfungen für die Gesundheit der Weltbevölkerung ist erheblich. Neben gesundheitlich unbedenklichem Wasser hat keine andere Maßnahme einschließlich Antibiotika eine ähnliche Bedeutung für Reduktion der Mortalität und Förderung des Bevölkerungswachstums erreicht.<sup>63</sup> Die Effektivität der üblichen Schutzimpfungen liegt in der Regel deutlich über 90% (mit Ausnahme der BCG-Impfung).<sup>64</sup>

### **2.2 Immunantwort auf Schutzimpfungen**

Die Abwehr von Infektionserkrankungen fußt auf zwei Systemen: (a) der angeborenen Immunität, die innerhalb von Minuten bis Stunden nach Infektionsbeginn aktiviert wird und Erreger-unspezifisch die Abwehr in der Frühphase gewährleistet; (b) der erworbenen Immunität, die einige Tage braucht, um eine Erreger-spezifische Abwehr mithilfe von in Lymphozyten gespeicherter Information über die Erreger aufzubauen, bei Reexposition aber zu rascher und effektiver Abwehr beiträgt. Impfungen nutzen das Prinzip erworbener Immunität. Erworbene Immunität fußt wiederum auf zwei Untersystemen, (a) der humoralen Immunität, bei

der Antikörper gegen Erreger-Antigene gebildet werden, und (b) der zellvermittelten Immunität, bei der Abwehrzellen Erreger lysieren.

Für die humorale Immunantwort treten B-Lymphozyten mit Antigen von Erregern in Kontakt und die intrazelluläre Verarbeitung von Antigen in Plasmazellen resultiert in der Produktion von Antikörpern (IgM, IgG-Subklassen, IgA, IgE), die schließlich unabhängig von der sezernierenden Plasmazelle im Körper zirkulieren können.

Immunglobuline haben die Funktion, die Infektion einzudämmen und mit intrazellulär lebenden Keimen infizierte Zellen abzutöten, durch Vermittlung antikörper-abhängiger Zytotoxizität oder Komplement-vermittelter Zell-Lyse. Bei extrazellulär lebenden Keimen ist zusätzliche Unterstützung CD4<sup>+</sup> Zellen vom Th1-Typ erforderlich.<sup>64</sup>

Bei der aktiven Schutzimpfung wird ähnlich wie bei einer Infektion das Immunsystem gegenüber (Impf-) Antigenen exponiert, entweder attenuierten Lebendkeimen, inaktivierten Keimen oder Keimkomponenten wie z. B. Toxoide oder Polysaccharid-Zellwand-Proteine. Nach erfolgreicher Impfung bildet das körpereigene Immunsystem gegen die Antigene gerichtete spezifische Antikörper und Abwehrzellen einschließlich Memory-B-Zellen. Letztere sind lange im Blut und Mark nachweisbar, replizieren sich bei antigenspezifischer Reexposition und etablieren durch verstärkte Produktion antigenspezifischer Antikörper rasch wieder einen Schutz gegen den Infektionserreger. Der Titer antigenspezifischer Antikörper dient als Indikator von Protektion gegen die Infektion, gegen die geimpft wurde. Impfantigene können unterschiedlich effektiv die Immunabwehr stimulieren. Allgemein sind lebende Antigene am effektivsten, isolierte Proteine unterschiedlich effektiv, mit dem Risiko unkontrollierter Vermehrung und Pathologie bei Immundefizienz.

Für inaktivierte Impfstoffe, Toxoide, rekombinante Subunit- und konjugierte Polysaccharid-Impfstoffe sind  $\geq 2$  Dosen für die Entwicklung einer ausreichenden und nachhaltigen Impfantwort erforderlich. Für Tetanus- und Diphtherie-Toxoid sind

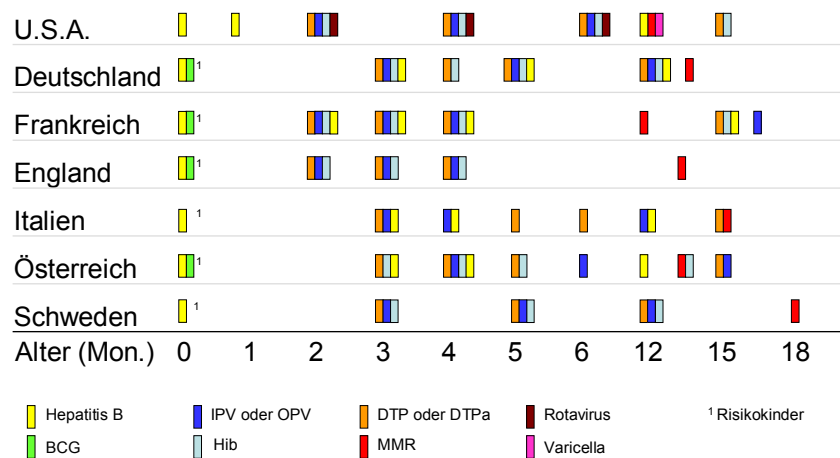
regelmäßige Booster-Impfungen für die Aufrechterhaltung schützender Impftiter erforderlich. Unkonjugierte Polysaccharid-Impfstoffe induzieren kein T-Zell-Gedächtnis und von Booster-Impfungen wird keine Verbesserung des Impfschutzes erwartet. Konjugierung mit einem Protein-Träger verbessert die Effektivität durch Induktion T-Zell-abhängiger Abwehrfunktion. Impfungen, die sowohl Zell-vermittelte als auch humorale Immunität stimulieren (z. B. Vakzine mit attenuierten lebenden Viren), induzieren anhaltende bis lebenslange Immunität, selbst wenn die Antikörper-Titer über die Zeit fallen.<sup>{407}</sup> Die Effektivität der üblichen Schutzimpfungen liegt in der Regel deutlich über 90% (mit Ausnahme der BCG-Impfung).<sup>64</sup> Diese Charakteristika reflektieren die öffentlichen Impfeempfehlungen.<sup>65</sup>

Impfnebenwirkungen können in Sofortreaktionen und Spätreaktionen eingeteilt werden. Sofortreaktionen (innert 24h) schließen Erythem, Schwellung, Fieber, prolongiertes Schreien, Synkopen, Krämpfe und (selten) hyporesponsive Episoden oder Anaphylaxie ein. Die Anaphylaxie ist eine ernste Nebenwirkung, weil sie potentiell lebensbedrohlich ist. Sie tritt selten auf (<1/1 Million Impfungen),<sup>66</sup> ist aber in der Mehrzahl der Fälle nicht vorhersagbar. Spätreaktionen sind neurologische Komplikationen, wie z. B. Enzephalopathie nach Masern-Impfung (ca. 1/1 Million Impfdosen, nach wilder Masern-Infektion ca. 1/1000 Fälle).<sup>67</sup> Furcht vor angeblichen Nebenwirkungen kann wirksam die Durchimpfungsrate senken. So führte in den 70er Jahren in Großbritannien die Furcht vor neurologischen Schäden durch Pertussis-Impfung zu einem Abfall von 30% der Durchimpfungsrate. Zwei nachfolgende Pertussis-Ausbrüche forderten mehr als 30 Tote und viele überlebende infizierte Kinder entwickelten Hirnschäden. Eine nachfolgend veröffentlichte Übersicht konnte den vermuteten Zusammenhang zwischen Pertussis-Impfung und Hirnschaden nicht substantiieren.<sup>68</sup>

Eine Umfrage unter 6025 Eltern ergab, dass neben befürchteten Sofortreaktionen und der Angst vor einer Überladung des kindlichen Immunsystems die Angst vor Förderung allergischer Erkrankungen durch die Impfung mit 12% der Antworten am häufigsten war.<sup>69</sup>

### 3. Antagonismus von Infektion und Impfung?

Wie bereits oben (1.3) erwähnt, ist während Schwangerschaft und früher Säuglingszeit das Zytokingleichgewicht Th2-betonter als bei Erwachsenen, um das Überleben des Fetus als immunologisch nur halbkompatibles Gewebe im Mutterleib zu erleichtern. Das gegenwärtige Wissen um die natürliche Entwicklung des atopischen und nichtatopischen Immunsystems ist begrenzt, aber der Verlauf von Immunantworten auf Impfantigene legen nahe, dass das Maximum der Th2-Betonung um 12 Lebensmonate liegt und der Shift in Richtung Th1 um den 18. Lebensmonat erfolgt. Es wird angenommen, dass dieser Shift durch Infektionserreger, insbesondere bakterielle Antigene, induziert wird. Bei atopisch prädisponierten Kindern erfolgt dieser Shift verzögert, d.h. sie antworten häufiger mit Th2-typischem Zytokinmuster auf angebotene Antigene als nichtatopische Kinder.

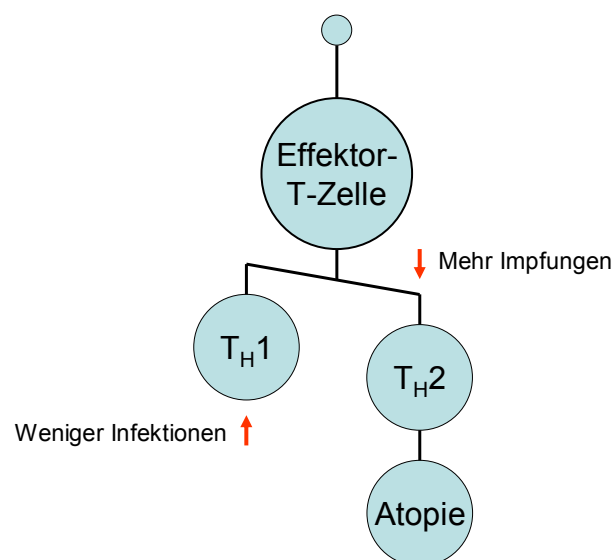


**Abbildung 4.** Empfohlene Impfungen im frühen Kindesalter am Beispiel ausgewählter Länder.

Schutzimpfungen exponieren Kinder früh in ihrem Leben Antigenen infektiöser Erreger. Seit den Fünfziger Jahren sind die Impfprogramme gegen Infektionen im Kindesalter erheblich ausgeweitet worden. Wie in untenstehender Abbildung am Beispiel einiger Länder gezeigt, ist eine Vielzahl von Impfungen gerade in der frühen noch Th2-betonnten Phase geplant. (**Abbildung 4**) Um den Zeitraum des Shifts

stellen Impfungen einen potentiellen Trigger für eine generelle Prägung des Immunsystems dar.<sup>70</sup>

Immunologisch sind zumindest zwei Routen vorstellbar, über die Schutzimpfungen zu einer Immundeavation in Richtung Th2 beitragen könnten: (1) indirekt durch den Verlust von Th1-fördernden Infektionen; (2) direkt über die Zuführung proallergischer Substanzen, die eine präferentielle Zytokinsekretion vom Th2-Typ induzieren, die Voraussetzung für IgE-Produktion, allergische Entzündung und allergische Erkrankung ist. Hier kommt z. B. Pertussis-Toxin in Betracht, das im Tiermodell eine Sezernierung von Zytokinen des Th2-Typs fördert. Zusätzlich ist eine Immundeavation in Richtung Th1 durch Impfung von Th1-Stimulantien vorstellbar, wie als Klassiker Mykobakterien<sup>71</sup> oder Lipopolysaccharide<sup>72</sup>. (**Abbildung 5**)



**Abbildung 5.** Hypothetisches Modell für den Einfluss von Schutzimpfungen auf allergische Erkrankung. (Grüber<sup>73</sup>, modifiziert)

Impfung im frühen Kindesalter induziert möglicherweise leichter als im späteren Leben eine Th2-dominierte Immunantwort auf den Impfstoff.<sup>74,75</sup> Bedenken, dass Kinderschutzimpfungen allergiefördernd sein könnten, stützen sich auf einige tierexperimentelle und klinische Beobachtungen.

Die Pertussis-Impfung ist immer wieder als Promotor der Atopie-Entwicklung ins Gespräch gebracht worden. Alle Pertussis-Impfstoffe enthalten Pertussis-Toxoid, einige ganzzelluläre Impfstoffe auch aktives PT. PT ist seit vielen Jahren als Adjuvans für die IgE-Produktion gegen gleichzeitig verabreichte Antigene in Tiermodellen angewandt worden.<sup>76-79</sup> IgE gegen PT ist bei Kindern sowohl nach Pertussis-Infektion<sup>80,81</sup> als auch nach primärer Pertussis-Impfung nachgewiesen worden.<sup>82-86</sup> IgE wird auch gegen andere Impfantigene gebildet. Etwa 50% der gegen Diphtherie und Tetanus geimpften Kinder haben nach der Grundimmunisierung serologisch nachweisbares IgE gegen diese Impfantigene<sup>87</sup> und nach der Auffrischimpfung mehr als 90% der Geimpften.<sup>88</sup> Die IgE-Antwort gegen Impfantigene scheint bei atopischen Kindern ausgeprägter zu sein.<sup>87,89</sup>

Darüber hinaus ist bei Kindern nach Pertussis-Infektion ein erhöhtes Gesamt-IgE<sup>90,91</sup> und gering vermehrt spezifisches IgE gegen andere Allergene gegenüber nichterkrankten Kindern gefunden worden.<sup>89,90,92</sup> Nach Impfung mit einer experimentellen, azellulären, 2-Komponenten Pertussis-Vakzine wurde signifikant häufiger eine Reaktivität gegenüber Umweltallergenen im Pricktest nachgewiesen (19.4%) als nach Impfung mit DT, ganzzellulärer oder 5-Komponenten-Vakzine (11.1%-13.5%).<sup>93</sup> Zwei Querschnittsstudien suggerieren eine Assoziation von Impfung und allergischer Sensibilisierung gegen Umweltallergene durch Verhinderung von impfpräventablen Infektionen. Schüler einer anthroposophischen Schule im Schweden, die wahrscheinlich in einem eher traditionellem Lebensstil bzgl. Ernährung und Gesundheitspflege aufwuchsen, waren seltener MMR-geimpft als Schüler regulärer Schulen (18% vs. 93%) und signifikant seltener allergisch sensibilisiert (24% vs. 34%), aber auch häufiger an Masern erkrankt (61% vs. 1%).<sup>82</sup> In Guinea-Bissau waren Überlebende einer furchtbaren Masern-Epidemie seltener gegen inhalative Allergene als Masern-Geimpfte.<sup>94</sup> Es ist jedoch unklar, ob durch Verlust von Kindern mit weniger effizienter Th1-Immunantwort auf Masern-Infektion die Ergebnisse beeinflusst wurden.

Uneinigkeit besteht in der Frage, ob Routine-Impfungen die Häufigkeit klinischer Atopie-Manifestationen beeinflussen. In vielen Fällen ist atopische Dermatitis die erste klinische Manifestation der atopischen Karriere. Eltern berichten häufig, dass die atopische Dermatitis nach der Grundimmunisierung begann, aber nichts anderes

wird mit Rücksicht auf den Inzidenz-Gipfel im ersten Lebensjahr erwartet. Zu Beginn der Untersuchungen lagen nur wenige Daten vor. In der randomisierten schwedischen Pertussis-Studie wurde kein Effekt von zellulärer oder azellulärer Pertussis-Impfung auf die Häufigkeit atopischer Dermatitis gesehen.<sup>95,93</sup>

Einige Querschnittsstudien suggerieren eine Assoziation von Asthma-Symptomen und Impfung. In einer retrospektiven, nicht für potentielle andere Einflussfaktoren kontrollierenden Studie entwickelten 11% von 243 britischen Kindern, die als Säuglinge mit ganzzellulärem Pertussis-Impfstoff geimpft wurden, nachfolgend Asthma, aber nur 2% der 203 nichtgeimpften Kinder.<sup>96</sup> Unter 1265 Kindern in Neuseeland wurde bei nur 23 Nichtgeimpften kein Asthma und keine Allergien bis zum 10. Lebensjahr gefunden, während von den DTP-geimpften Kindern 23.1% Asthma-Episoden hatten und 30.0% wegen anderer allergischer Erkrankungen vom Arzt gesehen wurden.<sup>97</sup> In einer retrospektiven, anamnestischen Erhebung von Impfungen und allergischen Symptomen wurde ein verdoppeltes Asthma-Risiko bei DTP-geimpften gegenüber DT-geimpften Kindern gefunden.<sup>98</sup> DTP-Impfung wurde in einer weiteren retrospektiven Studie als Risikofaktor für die kumulative Rate atopischer Erkrankungen identifiziert (OR 1.8, 95%CI 1.4-2.2), für respiratorische Allergien ist dort allerdings erst im Teenage-Alter ein Trend erkennbar.<sup>55</sup> In der schwedischen Kohorte wurde kein Zusammenhang von Pertussis-Impfung und Asthma gefunden.<sup>95,99</sup>

Allergische Rhinitis ist ein relativ spätes Ereignis des „atopischen Marschs“ und zu Beginn der Untersuchungen lagen keine Daten dazu vor.

Anders als die angeblich Th2-fördernden Impfungen hat die BCG-Impfung Interesse als ein potentieller Antagonist überschießender Immunantwort von Effektor-T-Zellen hervorgerufen. Mykobakterien sind klassische Induktoren einer Immunantwort vom Th1-Typ.<sup>100</sup> BCG-Impfung induziert, obwohl das fetale und das neonatale Immunsystem Th2-dominiert sind, auch bei Neugeborenen eine Memory-Th1-Antwort wie beim Erwachsenen.<sup>101</sup> Balancierende Sekretion von Th2-Zytokinen ist im späteren Verlauf der mykobakteriellen Infektion nachweisbar,<sup>102</sup> scheint aber eine geringere Rolle zu spielen.<sup>103,104</sup>



Eine Vielzahl experimenteller Studien hat übereinstimmend gezeigt, dass mykobakterielle Präparate allergische Sensibilisierung und Allergen-induzierte Atemwegshyperreagibilität herunterregulieren.<sup>105-107</sup> Infektionsepidemiologische Studien stützen die Annahme, dass mykobakterielle Infektion mit niedrigerer Allergie-Prävalenz assoziiert sein könnte.<sup>108-110</sup> In einer in Japan durchgeführten Studie war die Tuberkulin-Reaktivität von (teils repetitiv) BCG-geimpften Kindern aus einer Region mit hoher mykobakterieller Exposition invers mit Gesamt-IgE, allergischer Sensibilisierung und allergischen Beschwerden assoziiert.<sup>111</sup>

#### **4. Fragestellung**

Schutzimpfungen sind zusammengefasst aus drei Gründen verdächtigt worden, die Atopie-Entwicklung im Kindesalter zu fördern:

- Schutzimpfungen induzieren als Bestandteil der regulären immunologischen Reaktion eine IgE-Antwort gegen Impfantigene<sup>87,112</sup> und z. B. für Pertussis ist experimentell gezeigt worden, dass IgE auch die IgE-Formation gegen andere Antigene fördert.<sup>77,78</sup>
- Einige epidemiologische Untersuchungen zeigten unter geimpften Kindern höhere Raten von Allergie und Asthma als unter nichtgeimpften Kindern.<sup>96,97,98,113</sup>
- Infektionen, die sonst eine präferentielle Immunantwort vom Th1-Typ induzieren und so der Entwicklung Th2-abhängiger allergischer Erkrankungen entgegen wirken könnten, werden durch Impfungen verhindert.<sup>114</sup>

Vor diesem Hintergrund wurden Impfungen als „Faustian bargain“ zwischen entwickelter und natürlicher Welt bezeichnet<sup>98</sup> und vorgeschlagen zu diskutieren, ob der Preis für die Reduktion häufiger Infektionserkrankungen durch allgemeine Impfung von Geburt an den Preis höherer Atopie-Prävalenz wert ist.<sup>115</sup> Solche Schlussfolgerungen sind kritisch zu sehen, weil sie das Vertrauen in nationale und globale Impfprogramme gefährden können und insbesondere bei Kindern mit erhöhtem Atopie-Risiko zu verzögerter oder unvollständiger Durchimpfung führen können.<sup>116,117</sup> Die Furcht vor Allergie-Entwicklung gehört zu den häufigsten Bedenken von Eltern gegen Impfungen.<sup>69</sup>

Zu Beginn der in der vorliegenden Arbeit kumulierten Untersuchungen lagen nur wenige Studienergebnisse zu diesem Thema vor und waren zudem heterogen. Eine fundierte Aussage zur Unbedenklichkeit von Schutzimpfungen bezüglich der Atopieentwicklung insbesondere bei Kindern mit erhöhtem Atopie-Risiko war nicht möglich.

Für die vorliegende Arbeit standen durch die Einbeziehung von Querschnittsstudien mit hoher Fallzahl, von longitudinalen Kohorten und von Kohorten mit erhöhtem Atopie-Risiko Populationen zur Verfügung, die Generierung aussagekräftiger Daten zu folgenden Fragestellungen erwarten ließen:

- (1) Fördern Schutzimpfungen die Atopie-Entwicklung im Kindesalter?
- (2) Haben Schutzimpfungen präventives Potential, die Atopie-Entwicklung im Kindesalter zu hemmen?

Auf der Basis dieser und weiterer Daten soll Stellung zur Frage bezogen werden, wie Kinder mit Atopie-Risiko zu impfen sind.