

3 Grundlagen

3.1 Allergische Erkrankungen

3.1.1 Atopische Dermatitis

3.1.1.1 Definition

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische oder chronisch rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, deren klassische Morphologie und Lokalisation altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt sind. Sie geht zumeist mit starkem Juckreiz einher. Das Ausmaß der Hautbeteiligung kann von diskreten, umschriebenen Arealen bis zur flächenhaften Erkrankung des gesamten Integument variieren. Die AD wird auch Neurodermitis, atopisches Ekzem oder endogenes Ekzem genannt [83]. Es werden zwei Typen unterschieden: die intrinsische Form, die 20% der Patienten betrifft und die extrinsische Form, die mit einer IgE-vermittelten Sensibilisierung einhergeht und etwa 80% der Patienten betrifft [84; 85]. Die Diagnose einer AD wird nach den Kriterien von Hanifin und Rajka gestellt [86].

3.1.1.2 Epidemiologie

Auch die Prävalenz der AD hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Mittlerweile sind zwischen 8-20% der Kinder, je nach Bevölkerungsgruppe, von dieser Krankheit betroffen. In einer 1996 veröffentlichten, epidemiologischen Studie ergab sich bei 1000 deutschen Vorschulkindern eine Prävalenz von 12,9% [87]. Der Gipfel der Inzidenz liegt in den ersten drei Lebensmonaten. Eine positive Familienanamnese bedeutet ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko der Nachkommen. Es konnte gezeigt werden, daß sich das Risiko für ein Kind an AD zu erkranken verdoppelt, wenn eines der Elternteile an AD erkrankt ist und sich sogar verdreifacht wenn beide Elternteile an AD leiden [88; 89].

3.1.1.3 Pathophysiologie

Folgende Faktoren spielen bei der Entstehung der extrinsischen Form der AD eine entscheidende Rolle:

Immunantwort: Bei vielen Patienten zeigen sich die für atopische Erkrankungen charakteristischen Veränderungen, eine Eosinophilie im peripheren Blut und erhöhte Serum-IgE-Werte. Überwiegen der Th2-Antwort wird in der akuten Phase der AD beobachtet, was eine vermehrte IgE Antwort aktivierter B-Zellen zur Folge hat. Weiterhin ist die Expression von Adhäsionsmolekülen wie VCAM-1 verstärkt, wodurch eine Gewebeeinfiltration der eosinophilen Granulozyten gefördert und eine Th1-Zell Antwort unterdrückt wird.

Immunpathologie der Haut: Bei akuten ekzematösen Hautläsionen findet sich ein epidermales interzelluläres Ödem. Darin finden sich antigenpräsentierende Zellen, wie die Langerhans-Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen, die den IgE bindenden FcεRI-Rezeptor besonders stark exprimieren und vermehrt aktivierte CD4-T-Zellen. Außerdem finden sich subkutane Infiltrate eosinophiler Granulozyten, die, wenn aktiviert, durch Bildung von reaktiven Radikalen, proinflammatorischen Zytokinen und toxischen Proteinen zu Gewebsverletzung und Entzündung beitragen.

3.1.1.4 Klinik

Das klinische Bild der AD wandelt sich oft im Laufe der Erkrankung. Das erste Zeichen ist der typische Milchschorf im Bereich des Gesichts und der Kopfhaut im Säuglingsalter. Kleinkinder sind meist im Kopf -, Gesichts- und Halsbereich von ekzematösen Hautveränderungen betroffen.

Im Schulkindalter treten dann die klassischen Beugeekzeme in Ellenbeugen, Kniekehlen und Handgelenken auf. Kennzeichnend sind unscharf begrenzte, meist infiltrierte Erytheme mit Schuppung, Papulovesikeln, nässenden, zum Teil verkrusteten Arealen, sowie häufig strich- und punktförmige Exkorationen. Die Haut der betroffenen Kinder ist meist sehr trocken.

Zur Beurteilung des Schweregrades einer AD wurde 1993 der **Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)** Index von der European Task Force on Atopic Dermatitis eingeführt [90]. Dieser Index ist eine einfache, standardisierte Methode zur Beurteilung

des Hautzustandes. Die Ausdehnung der Läsionen wird nach der Neuner-Regel nach Wallace berechnet.

Tabelle 2: frei nach Novak N [83], bzw. Hanifin und Rajka [86]

<u>Klinische Merkmale</u>		
Essentielle Merkmale	Häufig assoziierte Merkmale	Andere Merkmale
1.Pruritus 2.Beuge-Ekzeme 3.Ekzeme an den Extremitäten-Streckseiten und im Gesicht 4.chronisch rezidivierende Dermatitis	Positive Familienanamnese für Atopie Xerosis (Hauttrockenheit) Lichenifizierung Hautinfektionen Unspezifische Ekzeme an den Händen und Füßen Erhöhtes Serum-IgE Positiver Haut-Prick-Test Beginn in der Kindheit	Ichtyosis (Verhornungsstörung) Palmare Hyperlinearität Keratosis pilaris* Pityriasis alba** Mamillenekzem Weißer Dermographismus Dennie-Morgan (infraorbitale Lidfalte) Periorbitale Verschattung Hertoghe Zeichen (Ausdünnung der Augenbrauen) Gesichtserthem/-Blässe Katarakt/Keratokonius

*Auch Lichen pilaris; stechnadelkopfgroße, manchmal rote Knötchen an den Follikeln bes. der Oberarme.

**Auch Pityriasis simplex; rundl. bis ovale, zuweilen etwas gerötete Herde mit kleinlamellärer Schuppung, bes. im Wangenbereich.

3.1.2 Allergisches Asthma und bronchiale Hyperreagibilität

3.1.2.1 Definition

Beim Asthma bronchiale handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege. Bei prädisponierten Personen führt diese Entzündung zu anfallsartiger Atemnot infolge bronchialer Obstruktion. Diese Atemwegsobstruktion ist durch Behandlung, aber auch spontan reversibel. Es kommt zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Atemwege auf eine Vielzahl von Reizen, der bronchialen Hyperreagibilität.

Im Kindesalter sind die häufigsten Triggerfaktoren für eine bronchiale Obstruktion:

1. Allergenexposition
2. Infekte
3. Anstrengung

3.1.2.2 Epidemiologie

Asthma gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Epidemiologischen Schätzungen zufolge leiden über fünf Millionen Kinder in den USA an Asthma. [91]. Leiden beide Elternteile an allergischem Asthma haben deren Kinder ein Erkrankungsrisiko von 60-80%. Ein genetischer Einfluss auf die Entstehung von Asthma ist daher unumstritten, allerdings können genetische Faktoren nicht den dramatischen Anstieg der Inzidenz von Asthma und allergischen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten erklären. Mehrere Hypothesen versuchen diesen starken Anstieg der Inzidenz zu erklären:

- durch verbesserte Hygienemaßnahmen könnte es zu einer verminderten Exposition mit Pathogenen und damit zu einer Inbalance der normalen Immunantwort gekommen sein (Hygienehypothese)
- erleichterte Diagnostik durch vermehrte Sensibilisierung bei Patienten und Ärzten
- verstärkte Luftverschmutzung in Innenräumen, hervorgerufen durch besser isolierte Gebäude, dadurch verminderter Luftzug und Vermehrung irritierender Gase
- verstärkte Belastung durch Zigarettenrauch, vermehrt rauchende Mütter, und/oder durch eine Vermehrung der Allergenbelastung zum Beispiel durch Milben und Katzen
- eine erhöhte Inzidenz von viralen early-onset Atemwegsinfektionen

3.1.2.3 Pathophysiologie

Asthma entsteht durch eine Verengung des luminalen Luftwegdurchmessers. Die drei dafür verantwortlichen Komponenten sind:

1. reversible Bronchokonstriktion
2. Entzündung der Atemwege
3. Hyperreagibilität auf eine Vielzahl von Substanzen

Weitere Merkmale sind:

- Hypertrophie der glatten Muskulatur

- vermehrte Sekretion der endobronchialen Drüsen mit Viskositätszunahme des Sekrets (Dyskrinie)
- submuköse ödematöse Schwellung der Schleimhäute

Diese Symptome gehen auf eine chronische Entzündung der Bronchien mit Zellinfiltrationen von Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen zurück. Auch Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Fibroblasten und Epithelzellen sind an der allergischen Atemwegsentzündung beteiligt.

3.1.2.4 Klinik

Asthmatische Beschwerden können saisonal auftreten, wie zum Beispiel bei Pollenallergie, sie können aber auch ohne Zuordnung zu bestimmten Jahreszeiten oder sogar ganzjährig auftreten.

Leitsymptome sind:

- anfallsweise auftretende Atemnot
- quälender Hustenreiz
- pfeifende Atemgeräusche mit verlängertem Expirium

Die Ausprägung der Symptome kann von trockenem, nächtlichem Reizhusten bis zu lebensbedrohlichen Atemnotzuständen reichen. Die Bronchokonstriktion ist meist entweder spontan oder pharmakologisch reversibel. Langanhaltende therapieresistente Asthmaanfälle mit vitaler Bedrohung werden Status asthmaticus genannt. Auskultatorisch stehen trockene Rasselgeräusche (Giemen, Brummen) und ein verlängertes Expirium im Vordergrund. Bei einigen Patienten kommt es durch eine Überblähung der Lunge (Emphysem) zu einer Vergrößerung des Thoraxtiefedurchmessers, perkutorisch zu einem hypersonoren Klopfeschall und so zu einer Verminderung der Atemgeräusche, auch silent lung genannt. Das Sputum ist, außer bei infektexazerbiertem Asthma, spärlich, zäh und glasig. Im Sputum können Charcot-Leyden-Kristalle (Proteinaggregate aus eosinophilen Granulozyten) und Curschmann-Spiralen (Schleimspiralen aus peripheren Atemwegen) gefunden werden.

3.1.3 Allergische Rhinitis

3.1.3.1 Definition

Die allergische Rhinitis oder auch Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) tritt saisonal in Folge einer Allergenexposition als Entzündung der oberen Atemwege auf. Durch Allergenkontakt kommt es zu einer Entzündung der Nasenschleimhaut. Die Hauptsymptome sind Niesen, Juckreiz, klare Sekretion und nasale Obstruktion. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das trotz hoher Prävalenz oft spät oder gar nicht diagnostiziert wird.

3.1.3.2 Epidemiologie

Die Erkrankungshäufigkeit variiert in unterschiedlichen Ländern von 3% bis zu 30% [92]. Ungefähr 20-40 Millionen Menschen leiden nach Schätzungen allein in den USA an dieser Erkrankung [93]. Auch die Häufigkeit der allergischen Rhinokonjunktivitis (ARK) in der Bevölkerung der Industrienationen insgesamt hat in den letzten Jahren stark zugenommen, so wurde in einer US-amerikanischen pädiatrischen Studie (n=747) eine Rhinitisprävalenz von 42% beobachtet [94] und in einer finnischen Studie eine Verdreifachung der Prävalenz von 1977 bis 1991 gezeigt [95]. Die ARK ist durch eine hohe Komorbidität mit Nahrungsmittelallergien, Asthma, AD und Sinusitis gekennzeichnet [96]. So ist das Risiko an Asthma zu erkranken bei Patienten mit ARK 3,2-mal höher als in der Normalbevölkerung. Ungefähr 60% der Asthmatiker leiden zusätzlich an Rhinitis. Einige Autoren fassen deshalb obere und untere Atemwege hinsichtlich allergischer Erkrankungen mittlerweile unter dem Begriff „united airways“ zusammen.

3.1.3.3 Pathophysiologie

Symptome der ARK entwickeln sich nach Allergeninhalation bei Individuen, die während einer vorherigen Exposition IgE-Antikörper gegen dieselben Allergene gebildet haben. Es handelt sich um eine allergische Entzündung der Nasenschleimhaut. Diese IgE vermittelte Reaktion vom Soforttyp kann bei andauernder Antigenexposition in eine chronische Entzündung übergehen. Als Auslöser der saisonalen ARK stehen Pollenantigene von Birke, Beifuß, Gräsern, Roggen, Hasel, Erle und Wegerich im

Vordergrund. Die chronische Form ist eher auf Exposition mit Hausstaubmilben-, oder Tierallergene zurückzuführen.

3.1.3.4 Klinik

Meist im Schulalter beginnend, führt die ARK, nicht selten über Jahrzehnte hinweg, zu lästigen Symptomen und hat so oft Auswirkungen auf das Sozialleben und die schulische oder berufliche Leistungsfähigkeit. Sie ist charakterisiert durch die in der Tabelle 3 beschriebenen Symptome.

Tabelle 3: frei nach DGAI, Allergol 2003

Symptome und Komorbidität der allergischen Rhinokonjunktivitis		
Primäre Symptome	Sekundäre Symptome	Komorbidität
-Niesen	-Husten	-Konjunktivitis
-Juckreiz	-Halsschmerzen	-Sinusitis
-Sekretion	-Halitosis	-Asthma
-Obstruktion	-Lidödeme	-Atopisches Ekzem
	-Rhinophonia clausa	-Nahrungsmittelallergie
	-Mundatmung/Dyspnoe	-Rezidivierender Paukenerguss
	-Schlafstörungen	-Gedeihstörung
	-Nasale Hyperreaktivität	-Eingeschränkte Leistungsfähigkeit
	-Konzentrationsstörungen	-Zahn- und Kieferfehlstellungen

3.1.4 Pharmakotherapie der Allergie

Da eine absolute Allergenkenz meist nicht möglich ist und da man trotz intensiver Suche nach die Allergieentstehung begünstigenden Umweltfaktoren keine herausragenden Erfolge verbuchen kann, kommt der Pharmakotherapie ein hoher Stellenwert zu. Dabei kann zwischen antiinflammatorischer Therapie und symptomatischer Therapie unterschieden werden.

Antiinflammatorische Therapie: Wichtiges Standbein der Allergithherapie sind weiterhin die Kortikoide. Sie können systemisch oder topisch (zum Beispiel über Inhalatoren bei Asthma oder als Salben bei AD) angewendet werden. Sie wirken entzündungshemmend, insbesondere durch Minderung der Kapillarpermeabilität und Senkung der Leukotrien- und Prostaglandin-Produktion. Zur Einsparung von Glukokortikoiden können in der Asthma-Therapie auch Leukotrienantagonisten

eingesetzt werden. Bei der AD gewinnt die topische Anwendung des Calcineurin-Inhibitors Tacrolimus, welcher durch Hemmung der IL-2 Produktion die T-Zell-Aktivierung unterdrückt, an Bedeutung.

Die überwiegende Zahl der zugelassenen Antiallergika sind Antihistaminika. Die H-1-Rezeptorantagonisten heben kompetitiv die Wirkung von Histamin am H-1-Rezeptor auf. Sie werden in zwei Gruppen, klassische und moderne Antihistaminika unterteilt. Moderne Antihistaminika zeichnen sich durch eine spezifischere H-1-Rezeptorbindung und eine geringere ZNS-Gängigkeit (durch verminderte Lipophilie) aus. Der am häufigsten verordnete Vertreter der modernen Antihistaminika ist Cetirizin. In dieser Arbeit wird insbesondere auf die Cetirizin-Wirkung eingegangen.

Cetirizin, als Antihistaminikum der zweiten Generation hat neben seiner spezifischen kompetitiven Hemmung der Histaminwirkung am H-1-Rezeptor noch weitere Effekte:

- es zeigt eine mastzellstabilisierende Wirkung
- es inhibiert die allergeninduzierte Hochregulation von Adhäsionsmolekülen der Epithelzellen
- es inhibiert die IL-8-Sekretion von aktivierten Epithelzellen [97].

Dadurch wirkt es der Leukozytenmigration, in allergischen Entzündungen der Gewebseosinophile entgegen. Da Cetirizin an Schlüsselstellen der allergischen Reaktion ansetzt und so einer Chronifizierung allergischer Erkrankungen entgegenwirken könnte, wurde es für die Präventivstudie ETAC verwandt.

In der ETAC Studie gab es Hinweise, dass sich für frühzeitig sensibilisierte Patienten mit AD durch Cetirizin-Einnahme eine Verringerung der Asthmainzidenz erzielen lässt [29; 30]. Wegen der geringen Anzahl von Individuen dieser Subpopulation werden diese Ergebnisse augenblicklich in einer noch nicht veröffentlichten Folgestudie zu reproduzieren versucht. Außerdem konnte ein kortisonsparender Effekt für AD gezeigt werden. Gravierende Nebenwirkungen traten bei den 398 Patienten während des 18-monatigen Behandlungszeitraums nicht auf [29].

Symptomatische Therapie: Hier seien nur beispielhaft die der Bronchokonstriktion entgegenwirkenden β 2-Mimetika und fettende Salben, die die begleitenden Symptome lindern, aber nicht direkt am Entzündungsprozess ansetzen, genannt. Aus der Kombination antiinflammatorischer und symptomatischer Therapie ergeben sich erkrankungsspezifische, stadienabhängige Therapieschemata mit einer Kombination aus Akut- und Dauermedikation.