Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

Klinische Untersuchungen zum prognostischen Stellenwert von Nahrungsmittelallergien und Filaggrinmutationen beim frühkindlichen atopischen Ekzem

Simon Sedlmeier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:
1. Univ.-Prof. Dr. S. Weidinger
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 16.03.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

1. Einleitung 4
1.1 Klinik und Pathogenese des atopischen Ekzems 4
1.1.1 Häufigkeit 4
1.1.2 Klinisches Bild 4
1.1.3 Assoziation mit Asthma bronchiale und Rhinoconjunctivitis allergica 5
1.1.4 Pathophysiologie 6
1.2 Genetik 7
1.2.1 Bekannte genetische Suszeptibilitätsfaktoren des atopischen Ekzems 7
1.2.2 Bedeutung der Filaggrinmutationen 8
1.2.2.1 Häufigkeit von Filaggrinmutationen 8
1.2.2.2 Pathophysiologische Bedeutung von Filaggrin 9
1.3 Bedeutung von Nahrungsmittelallergien 12
1.3.1 Nahrungsmittelallergien 12
1.3.1.1 Definition 12
1.3.1.2 Reaktionsmuster und Erscheinungsbild 14
1.3.1.3 Auslösende Nahrungsmittel 14
1.3.1.4 Kreuzreaktionen 16
1.3.2 Unterscheidung Sensibilisierung von Allergie 16
1.3.3 Bedeutung von Nahrungsmittelallergien bei Kindern mit atopischem Ekzem 18
2. Fragestellung 20
3. Material und Methoden 21
3.1 Studiendesign und -population 21
3.1.1 Studiendesign 21
3.1.2 Studienpopulation 22
3.1.3 Datenerhebung mittels Selbstausfüllfragebogen 22
3.1.4 Klinische Untersuchung 23
3.1.5 Gewinnung von Blutproben 25
3.2 Labormethoden und –bestimmungen 25
3.2.1 Bestimmung von IgE-Antikörpern 25
3.2.2 DNA-Isolierung 25
3.2.3 Filaggrintypisierung 25
3.3 Statistische Analyse 26
4. Ergebnisse 27
4.1 Charakteristika der Studienpopulation 27
4.1.1 Allgemeine Beschreibung der Gruppe von AE-Patienten mit Nahrungsmittelallergie 27
4.1.1.1 Bei Erstvorstellung 27
4.1.1.2 Bei Nachuntersuchung 28
4.1.2 Allgemeine Beschreibung der Gruppe von AE-Patienten ohne Nahrungsmittelallergie 29
4.1.2.1 Bei Erstvorstellung 29
4.1.2.2 Bei Nachuntersuchung 29
4.2 Sensibilisierungsmuster 30
4.2.1 AE-Patienten mit Nahrungsmittelallergie 30
4.2.1.1 Bei Erstvorstellung 30
4.2.1.2 Bei Nachuntersuchung 30
4.2.2 AE-Patienten ohne Nahrungsmittelallergie 31
4.2.2.1 Bei Erstvorstellung 31

4.2.2.2 Bei Nachuntersuchung ... 31
4.3 Bedeutung von Filaggrinmutationen ... 32
4.3.1 Gruppe der Patienten mit Filaggrinmutationen ... 33
4.3.1.1 Bei Erstvorstellung ... 33
4.3.1.2 Bei Nachuntersuchung ... 33
4.3.2 Gruppe der Patienten ohne Filaggrinmutationen ... 34
4.3.2.1 Bei Erstvorstellung ... 34
4.3.2.2 Bei Nachuntersuchung ... 34
4.4 Prognosefaktoren für eine spätere Asthmaerkrankung ... 35
4.5 Prognosefaktoren für eine Persistenz des Ekzems ... 36
4.6 Verlauf der Nahrungsmittelallergien ... 37
4.6.1 Bei Erstvorstellung ... 37
4.6.1.1 Art der Nahrungsmittel ... 37
4.6.1.2 Reaktionsmuster ... 37
4.6.2 Bei Nachuntersuchung ... 38
4.6.2.1 Art der Nahrungsmittel ... 38
4.6.2.2 Reaktionsmuster ... 38

5. Diskussion ... 39

5.1 Charakteristika der Studienpopulation ... 39
5.1.1 Bei Erstvorstellung ... 39
5.1.2 Bei Nachuntersuchung ... 40
5.2 Sensibilisierungsmuster ... 41
5.3 Bedeutung von Filaggrinmutationen ... 42
5.3.1 Einfluss von Filaggrinmutationen auf den Ekzemtyp ... 43
5.3.2 Einfluss von Filaggrinmutationen auf den Schweregrad des Ekzems ... 43
5.3.3 Einfluss von Filaggrinmutationen auf die Persistenz des Ekzems ... 43
5.3.4 Einfluss von Filaggrinmutationen auf Nahrungsmittelallergien und Sensibilisierungen ... 44
5.3.5 Einfluss von Filaggrinmutationen auf die Entwicklung von Asthma bronchiale und Rhinoconjuncitivitis allergica ... 44
5.4 Prognosefaktoren für die Entwicklung von Asthma bronchiale ... 45
5.5 Prognosefaktoren für eine Persistenz des Ekzems ... 46
5.6 Verlauf der Nahrungsmittelallergien ... 47
5.6.1 Art der Nahrungsmittel ... 47
5.6.2 Reaktionsmuster ... 48

6. Zusammenfassung ... 50

7. Literaturverzeichnis ... 52

8. Abkürzungsverzeichnis ... 58

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis ... 59

10. Anhang ... 60

10.1 Selbstausfüllfragebogen ... 60
10.2 Untersucherbogen ... 71

11. Danksagung ... 75

1. Einleitung

1.1 Klinik und Pathogenese des atopischen Ekzems

1.1.1 Häufigkeit

Das atopische Ekzem (AE) (syn. Neurodermitis, atopische Dermatitis) ist eine weit verbreitete entzündliche Hauterkrankung multifaktorieller Genese. Es ist in Deutschland heute die häufigste Hauterkrankung im Kindesalter, nachdem sich die Prävalenz in verschiedenen Industrienationen während der letzten 30 Jahre verdoppelt bis verdreifacht hat (Bieber 2008). Die Tendenz ist weltweit weiterhin steigend (Asher et al. 2006). Dabei sind 15 – 30% der Kinder und 2 bis 10% der Erwachsenen zumindest zeitweise betroffen (Williams und Flohr 2006). Außerdem ist auffällig, dass die Prävalenz in städtischen Regionen höher ist als auf dem Land, und dass die Krankheit in Familien höherer sozialer Schichten häufiger auftritt (Taylor et al. 1984).

Typischerweise zeigen sich die ersten Symptome im frühen Säuglings- und Kindesalter; bei 85% der Patienten kommt es bis zum 5. Lebensjahr zur Erstmanifestation. Bei etwa einem Drittel persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter, bei weiteren 17% treten die Symptome im Verlauf intermittierend auf (Kay et al. 1994; Illi et al. 2004).

1.1.2 Klinisches Bild

Hauptmerkmal des atopischen Ekzems ist eine chronisch-rezidivierende, stark juckende Form der Hautentzündung, der eine Störung der natürlichen Barrierefunktion der Haut sowie eine Überempfindlichkeit des Immunsystems, häufig mit IgE-vermittelten Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittel- und Umweltallergenen, zugrunde liegt (Leung und Bieber 2003). Das klinische Erscheinungsbild variiert in den verschiedenen Altersgruppen.

So treten im Säuglings- und Kleinkindalter die ersten ekzematösen Hautveränderungen gewöhnlich im Bereich der Wangen und der Kopfhaut auf. Bei vielen Kindern sind schon zuvor weißlich-gelbliche festhaftende Schuppen am Capillitium zu beobachten, die als Milchschorf bezeichnet werden. Die meisten

Kinder, die später an einem atopischen Ekzem erkranken, haben in der frühen Säuglingsperiode Milchschorf, umgekehrt bekommt nur ein Teil der Kinder mit Milchschorf später ein atopisches Ekzem. Neben flächigen Ekzemherden sind bei Säuglingen und Kleinkindern häufig auch erythematöse Papeln an Wangen, Kopfhaut oder Stirn zu beobachten.

Durch den starken Juckreiz und reaktives Kratzen können verkrustete Erosionen entstehen. Während der Kindheitsphase, die sich vom dritten Lebensjahr bis zur Pubertät erstreckt, werden die exsudativen Läsionen des Säuglings- und Kleinkindalters typischerweise von lichenifizierten Papeln und Plaques abgelöst. Diese sind bevorzugt symmetrisch in den Beugen und den distalen Anteilen der Gliedmaßen anzutreffen und repräsentieren ein eher chronisches Krankheitsstadium.

Im Erwachsenenalter, beginnend mit Eintritt der Pubertät, finden sich in der Regel trockene erythematöse Papeln und Plaques besonders in den Beugen, im Gesicht, an Hals, Oberarmen, Rücken und den Dorsalflächen der Hände und Füße (Akdis et al. 2006; Bieber 2008).

Patienten mit atopischem Ekzem haben einen erniedrigten Schwellenwert für Pruritus, was sich in einer Hyperreaktivität der Haut und Kratzen bei minimalen Stimuli wie bei Veränderung der Luftfeuchtigkeit, Schwitzen, niedrigen Konzentrationen von Irritantien oder rauen Kleidungsstücken äußert (Leung und Bieber 2003). Der chronische Verlauf, der Juckreiz, der sich üblicherweise nachts verstärkt und damit zu erheblichen Schlafstörungen führen kann, sowie die oft als entstellend empfundenen Hautveränderungen schränken die Lebensqualität der Betroffenen stark ein (Leo et al. 2004).

1.1.3 Assoziation mit Asthma bronchiale und Rhinoconjunctivitis allergica

Das atopische Ekzem ist in vielen Fällen vergesellschaftet mit den anderen Krankheitsbildern des atopischen Formenkreises, dem Asthma bronchiale und der Rhinoconjunctivitis allergica (Akdis et al. 2006), wobei die Patienten oftmals den so genannten „atopischen Marsch“ durchlaufen: Während die Kinder in den ersten Lebensjahren hauptsächlich an atopischem Ekzem leiden, können sich die Beschwerden mit zunehmendem Alter, häufig mit steigender Anzahl an Sensibilisierungen, von der Haut auf die Schleimhäute der Atemwege verschieben

(Spergel und Paller 2003) und sich als allergische Rhinoconjunctivitis und/oder Asthma bronchiale manifestieren. Diese Krankheitsbilder können entweder das atopische Ekzem komplett ablösen oder zusätzlich dazu auftreten, was in vielen Fällen den Krankheitsverlauf signifikant erschweren kann (Illi et al. 2004).

1.1.4 Pathophysiologie

Der genaue pathogenetische Mechanismus, der zu den Symptomen des atopischen Ekzems führt, ist bis heute ungeklärt, er scheint jedoch durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bestimmt zu sein.

Für die Entzündungsreaktion atopischer Haut typisch ist die Aktivierung von T-Lymphozyten, dendritischen Zellen, Makrophagen, Keratinozyten, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten (Akdis et al. 2006). Sie weist alle klassischen Merkmale einer akuten oder chronischen Ekzemreaktion auf und ist histopathologisch gekennzeichnet durch Spongiose, Ödem und Infiltration von Lymphozyten in die Epidermis und obere Dermis (Novak und Bieber 2005). In mikroskopischen Untersuchungen wurde auch in der nicht betroffenen Haut von Patienten mit atopischem Ekzem ein spärliches perivaskuläres T-Zell-Infiltrat nachgewiesen, das in normaler gesunder Haut nicht auftritt (Leung et al. 1983).

Mögliche Triggerfaktoren der Entzündungsreaktion sind Veränderungen der Immunitätslage durch psychosoziale Belastungen, Infekte oder hormonelle Schwankungen, der Kontakt mit Nahrungsmittel- und Aeroallergenen sowie die Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* und anderen Mikroorganismen. Außerdem spielen mechanische (z.B. durch raue Stoffe, Lufttrockenheit) oder chemische (z.B. durch Pflegeprodukte) Hautirritationen als auslösende oder verstärkende Faktoren eine wichtige Rolle (Akdis et al. 2006) **(Abbildung 1).**

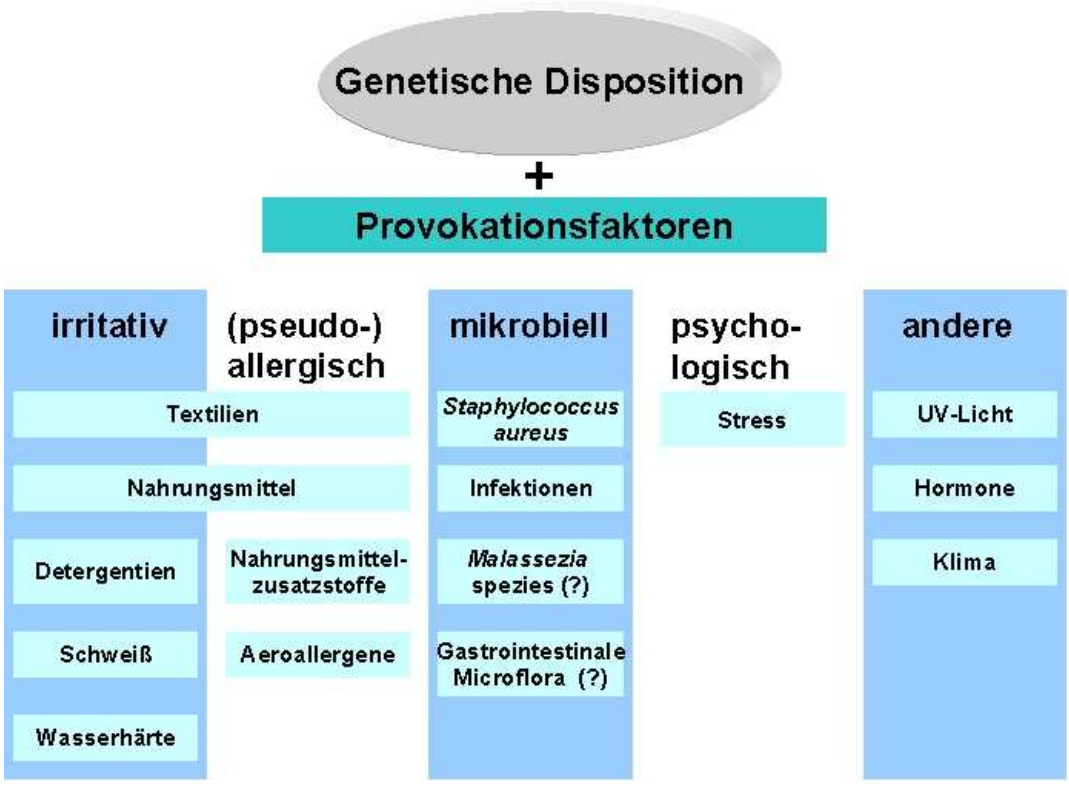


Abbildung 1: Einflussfaktoren des atopischen Ekzems

1.2 Genetik

1.2.1 Bekannte genetische Suszeptibilitätsfaktoren des atopischen Ekzems

Da beim Großteil der Patienten mit atopischem Ekzem eine positive Familienanamnese vorliegt, müssen erbliche Faktoren die Entstehung der Krankheit beeinflussen. Auch Asthma und allergische Rhinitis treten familiär gehäuft auf. Basierend auf Zwillings- und Familienstudien wird der genetische Anteil am Ekzemrisiko auf ca. 70%, der Umweltanteil auf 30% geschätzt (Morar et al. 2006; Brown und McLean 2009). Zwillingsstudien zeigen Übereinstimmungsraten von 0.72–0.86 bei monozygoten Zwillingen gegenüber 0.21–0.23 bei dizygoten Zwillingen (Brown und McLean 2009). Das Risiko an atopischem Ekzem zu erkranken verdoppelt sich, wenn eines der Elternteile an atopischem Ekzem leidet und verdreifacht sich, wenn beide Eltern betroffen sind (Aberg 1993; Schafer et al. 1999).

Am atopischen Ekzem als polygene komplexe Erkrankung sind eine Vielzahl von Genen beteiligt, die einzeln jeweils nur ein gering bis moderat erhöhtes Risiko mit sich bringen, und deren krankheitsrelevante Wirkung erst zutage tritt, wenn mehrere Genvarianten in bestimmten Kombinationen vorhanden sind oder zusätzlich bestimmte Risikofaktoren aus der Umwelt auftreten (Burton et al. 2005). Das atopische Ekzem resultiert also aus Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen und tritt im Zusammenhang mit zwei Hauptgruppen an Genen auf: Solche, die für epidermale oder andere epitheliale Strukturproteine kodieren und solche, die für wichtige Elemente des Immunsystems kodieren (Bieber 2008). Die bislang stärksten bekannten Risikofaktoren für das atopische Ekzem sind Mutationen im Filaggrin-Gen.

1.2.2 Bedeutung der Filaggrinmutationen

1.2.2.1 Häufigkeit von Filaggrinmutationen

2006 wurden Null-Mutationen im Filaggrin-Gen (*FLG*) als Ursache der Ichthyosis vulgaris (IV) identifiziert (Smith et al. 2006). Im Gegensatz zum atopischen Ekzem handelt es sich dabei um eine monogene Erkrankung. Der Erbgang ist autosomal-semidominant: sind beide Allele betroffen (Homozygotie), liegt eine klassische Ichthyosis vulgaris vor, Patienten mit Mutationen in einem Allel (Heterozygotie) weisen einen milden Phänotyp auf. Das kombinierte Auftreten von atopischer Diathese und Ichthyosis vulgaris ist in der klinischen Praxis altbekannt, so leiden 37-50% der IV-Patienten auch an einer atopischen Erkrankung (Wells und Kerr 1966; Kuokkanen 1969), und etwa 8% der Patienten mit atopischem Ekzem weisen zusätzlich klassische Anzeichen einer Ichthyose auf (Wells und Kerr 1966), (Tay et al. 1999). So war es naheliegend, *FLG* auch bei Patienten mit atopischem Ekzem zu untersuchen.

Filaggrinmutationen sind mit einer Trägerfrequenz von ungefähr 8% in der Gesamt-Bevölkerung und über 20% bei Patienten mit AE relativ häufig (Baurecht et al. 2007; Rodriguez et al. 2009). Liegt eine Mutation im Filaggrin-Gen vor, ist das Erkrankungsrisiko für atopisches Ekzem auf mehr als das Dreifache erhöht (Henderson et al. 2008; Weidinger et al. 2008; Weidinger et al. 2008). Insbesondere scheint ein erblich bedingter Mangel an Filaggrin zu schweren, sich früh manifestierenden Formen des atopischen Ekzems mit allergischen

Sensibilisierungen, hohem Gesamt-IgE und begleitendem Asthma (nicht aber Asthma per se) zu prädisponieren (Weidinger et al. 2006; Weidinger et al. 2007; Henderson et al. 2008; Weidinger et al. 2008). Zudem sind möglicherweise auch erworbene Störungen der Expression von Filaggrin, z.B. durch das Zytokinmilieu in läsionaler Haut (Howell et al. 2007), sowie dessen Prozessierung, z.B. durch Varianten in Genen des Filaggrin-Stoffwechselweges (Weidinger et al. 2008), mit dem atopischem Ekzem assoziiert.

1.2.2.2 Pathophysiologische Bedeutung von Filaggrin

Filaggrin (FLG, filament-aggregating protein) wird kodiert durch das *FLG*-Gen, das innerhalb des epidermalen Differenzierungskomplexes auf 1q21.3, einem spät in der epidermalen Differenzierung exprimierten Gen-Cluster, lokalisiert ist (Mischke et al. 1996) **(Abbildung 2)**. Das Pro-Protein Profilaggrin ist der Hauptbestandteil der Keratohyalin-Granula im Stratum granulosum der Epidermis. Bei der terminalen Differenzierung wird Profilaggrin proteolytisch in Filaggrin-Peptide gespalten, welche daraufhin das Keratin-Zytoskelett aggregieren und zur Bildung des sog. *Cornified Cell Envelope* beitragen (Smith et al. 2006) **(Abbildung 3)**. Filaggrin ist also wichtig für die korrekte Ausbildung des Stratum corneum (Steinert et al. 1981; Dale et al. 1985; Listwan und Rothnagel 2004) und spielt damit eine Schlüsselrolle für die Barrierefunktion der Haut **(Abbildung 4)**. Das Stratum corneum trägt zum Schutz gegen das Eindringen von Mikroben, Allergenen und Irritantien sowie gegen das Eindringen und Austreten von Wasser bei (Presland et al. 2004; Candi et al. 2005).

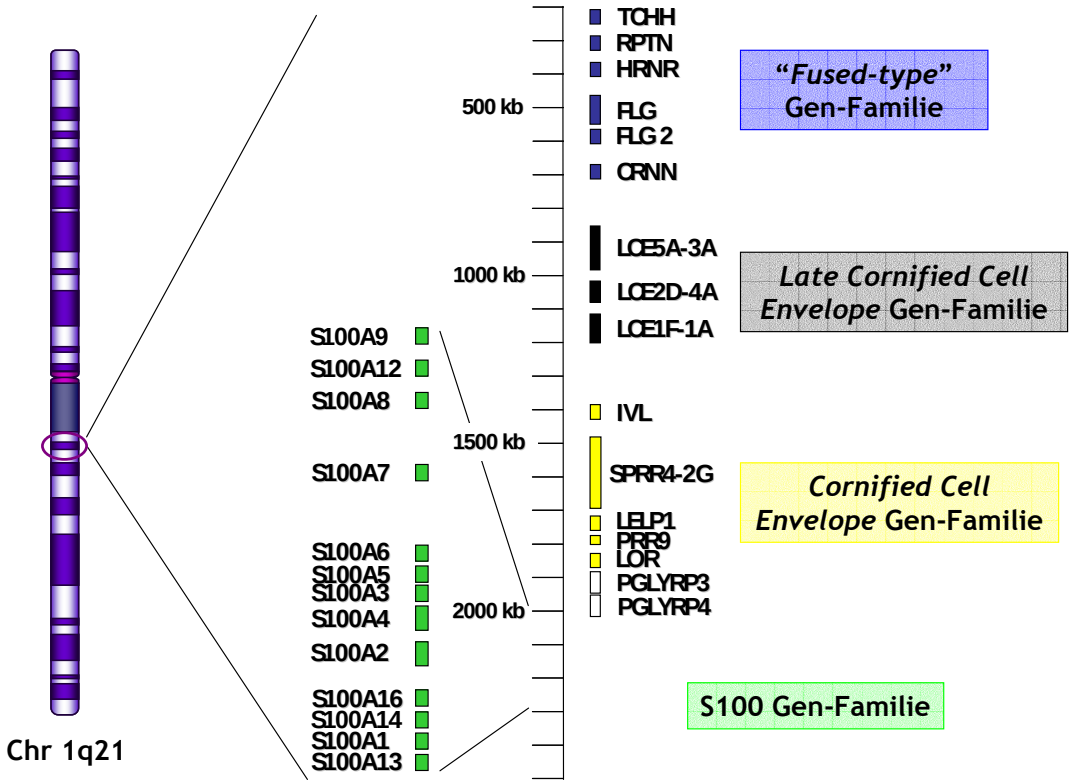


Abbildung 2: Lokalisation des Filaggrin-Gens auf Chromosom 1q21

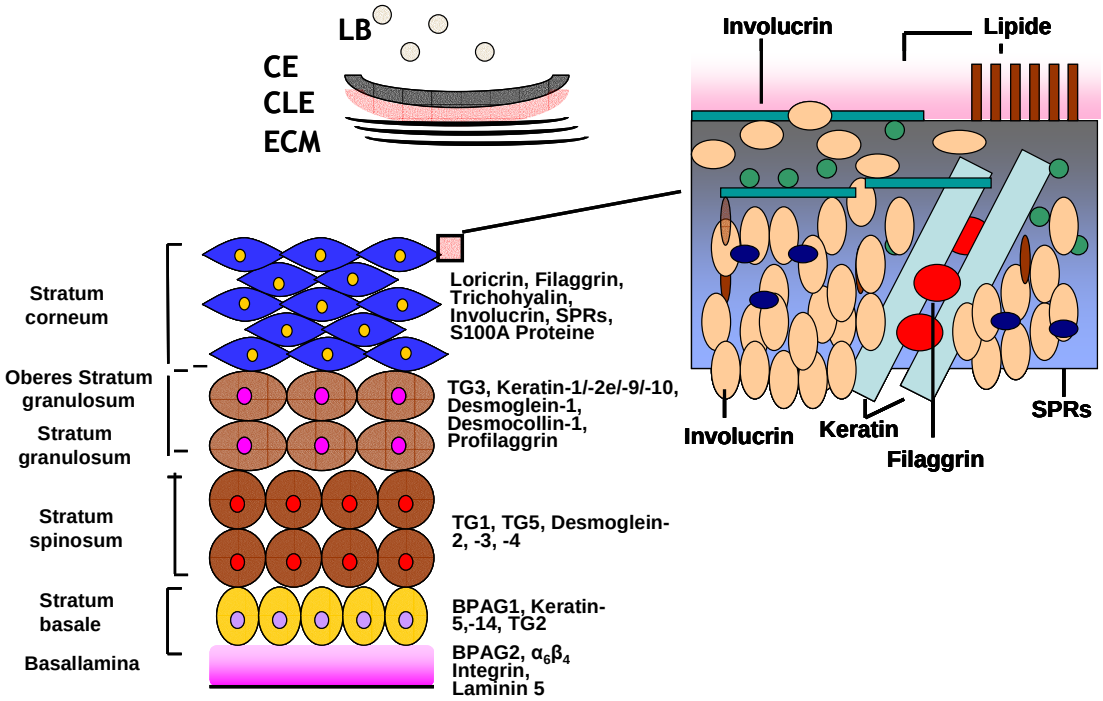


Abbildung 3: Der *Cornified Cell Envelope*

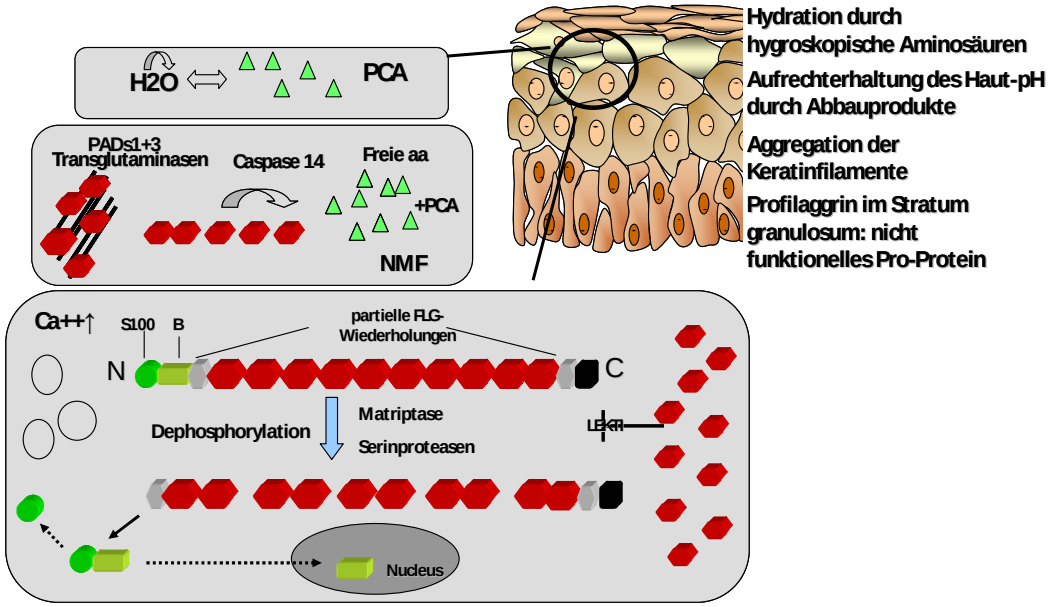


Abbildung 4: Filament aggregating protein – Filaggrin (modifiziert nach O'Regan 2008 (O'Regan et al. 2008))

Filaggrinmutationen sind populationsspezifisch, d.h. einige der bis jetzt identifizierten Mutationen treten nur in Populationen mit europäischem Hintergrund auf, während andere *FLG*-Mutationen auf asiatische Kohorten beschränkt bleiben **(Abbildung 5)**. Es besteht eine starke Assoziation zwischen Filaggrin-Nullallelen und atopischem Ekzem sowie mit Asthma, allerdings nur, sofern es im Zusammenhang mit bestehendem oder zuvor manifestem atopischem Ekzem auftritt (Palmer et al. 2006). Diese Nullmutationen sind semidominant; sie führen bei heterozygoten Trägern zu verminderter und bei homozygoten oder compound heterozygoten Trägern zu einer komplett fehlenden Filaggrin-Expression (Smith et al. 2006). Die durch ein Filaggrin-Defizit hervorgerufene Barrierestörung führt zu ichthyosiformer Hauttrockenheit und prädisponiert auch unabhängig vom Auftreten eines atopischen Ekzems zu allergischer Sensibilisierung, Heuschnupfen, allergischem und chronisch-irritativem Kontaktekzem (Novak et al. 2008; Sergeant et al. 2008; Weidinger et al. 2008).

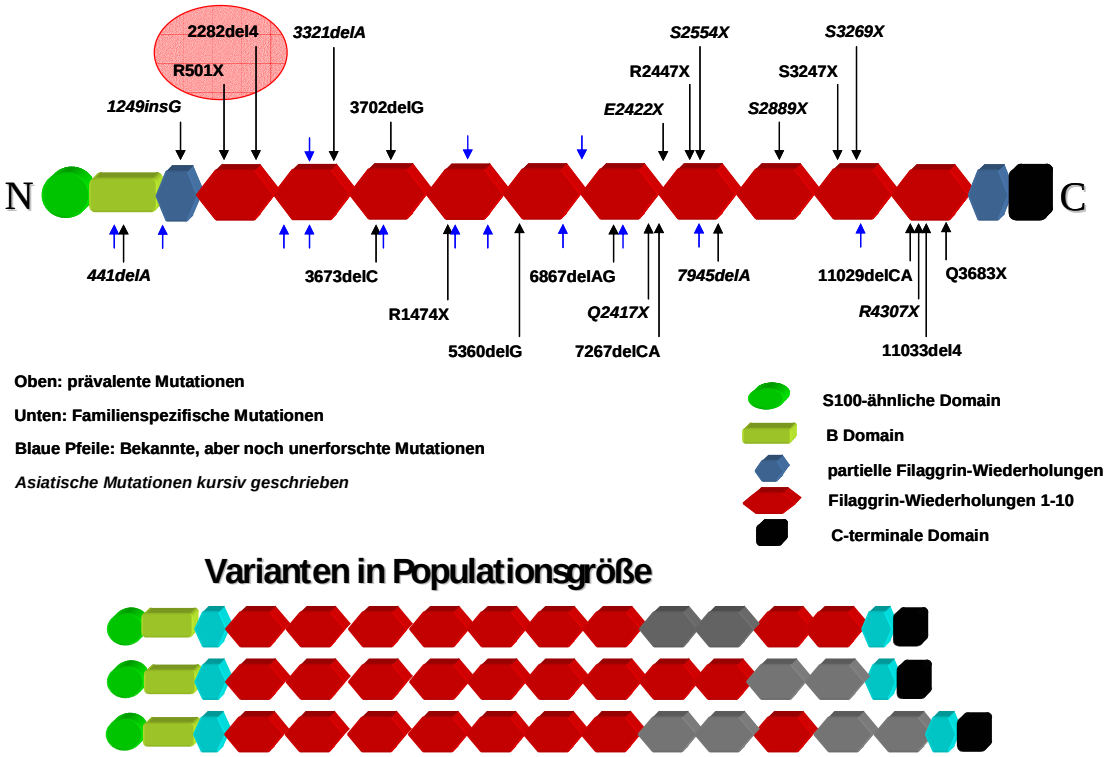


Abbildung 5: Das Filaggrin-Gen: Spektrum an Mutationen

1.3 Bedeutung von Nahrungsmittelallergien

1.3.1 Nahrungsmittelallergien

1.3.1.1 Definition

Als Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden durch Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel provozierbare Symptome verstanden. Man unterscheidet generell neben toxischen Reaktionen zwischen echten Nahrungsmittelallergien im Sinne einer allergischen Überempfindlichkeit und Nahrungsmittelintoleranzen, die auf einer nicht immunologisch vermittelten Überempfindlichkeit beruhen (Johansson et al. 2004). Als Nahrungsmittelallergie bezeichnet man objektivierbare und reproduzierbare Symptome, hervorgerufen durch die Exposition gegenüber einem bestimmten Stimulus in einer Dosis, die von gesunden Personen vertragen wird. Nahrungsmittelallergien beruhen auf immunologischen Mechanismen, die in der Regel mit der Bildung von allergenspezifischen Antikörpern (Immunglobulin E, IgE) assoziiert sind und auch anaphylaktische Reaktionen vom Soforttyp (Typ I-

Reaktionen) auslösen können. Allergene sind Antigene, welche die immunologisch ausgelöste Überempfindlichkeit stimulieren. Meist handelt es sich um Proteine, oft mit Kohlenhydratseitenkette.

Bei der deutlich selteneren nicht allergischen Hypersensitivität sind die immunologischen Mechanismen noch nicht exakt geklärt. Es handelt sich nicht um eine Antikörper-vermittelte Reaktion, sodass im Gegensatz zur echten Allergie bereits der Erstkontakt zu Symptomen führen kann. Klinisch wird auch der Begriff „Pseudo-Allergie“ verwendet, da das Erscheinungsbild dieser Reaktionen den allergischen Reaktionen gleicht. Auch hier können schwere Symptome auftreten, vorwiegend auf Lebensmittelzusatzstoffe, Salicylsäure, Aromastoffe und biogene Amine, allerdings besteht eine höhere Dosisabhängigkeit als bei echten Allergien (Ring 2005) **(Abbildung 6)**.

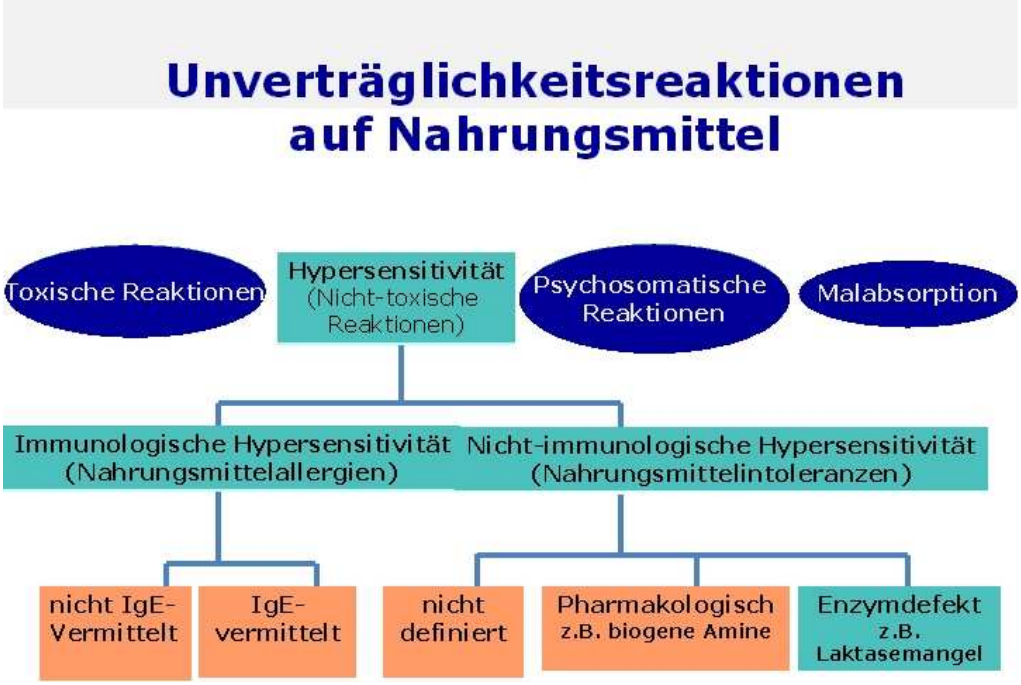


Abbildung 6: Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel (modifiziert nach Bruijnzeel-Koomen C. et al. 1995 (Bruijnzeel-Koomen et al. 1995))

1.3.1.2 Reaktionsmuster und Erscheinungsbild

Grundsätzlich lassen sich zwei allergische Reaktionsmuster auf Nahrungsmittel unterscheiden, die IgE-vermittelte Sofortreaktion und die Spätreaktion.

Die Symptome bei der Sofortreaktion umfassen Urticaria, Angioödem, bronchiale Obstruktion, Erbrechen und Durchfall bis hin zum anaphylaktischen Schock und treten in einem Zeitrahmen von sofort bis zwei Stunden nach Verzehr auf. Sie führen bei AE-Patienten aber nicht zwangsläufig zu einer Exazerbation des Ekzems.

Im Fall einer Spätreaktion kommt es erst mit deutlicher Verzögerung von 6-24 Stunden typischerweise zu einem Ekzemschub mit Verschlechterung bestehender Herde und/oder Ausweitung der befallenen Körperareale.

Beide Reaktionsmuster können entweder isoliert oder auch in Kombination auftreten (Breuer et al. 2003; Breuer et al. 2004; Werfel 2008).

Die Symptomatik ist altersabhängig, so überwiegen bei Kindern und Kleinkindern die kutanen und intestinalen Reaktionen, während sich bei Erwachsenen die IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie am häufigsten als „orales Allergiesyndrom“ (OAS) äußert (Burks 2003). Dieses beinhaltet Juckreiz und Schwellungen unterschiedlichen Schweregrades der Mundschleimhaut, Lippe und Zunge. Aber auch schwerwiegende systemische Reaktionen kommen vor (Burks und Ballmer-Weber 2006).

Durch Kontakt oder aerogen können Lebensmittel auch direkt allergische Reaktionen an der Haut auslösen. Man unterscheidet die Kontakt-Urticaria (Soforttyp) und die Kontaktdermatitis (Spättyp). In sehr seltenen Fällen kommt es zu schweren systemischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock durch Lebensmittel beim Zubereiten einer Speise.

1.3.1.3 Auslösende Nahrungsmittel

Obwohl grundsätzlich fast alle Lebensmittel im Einzelfall eine Nahrungsmittelallergie auslösen können, sind klinisch nur relativ wenige Lebensmittel bedeutsam. Im Kindesalter lassen sich insbesondere Allergien auf

Grundnahrungsmittel feststellen, im Erwachsenenalter sind diese trotz nachweisbarer Sensibilisierung seltener klinisch relevant. Dagegen nimmt die Häufigkeit von pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien in Form von Kreuzreaktionen mit steigendem Lebensalter zu, wenngleich auch diese in selteneren Fällen bei Kindern vorkommen (Breuer et al. 2004) **(Abbildung 7)**.

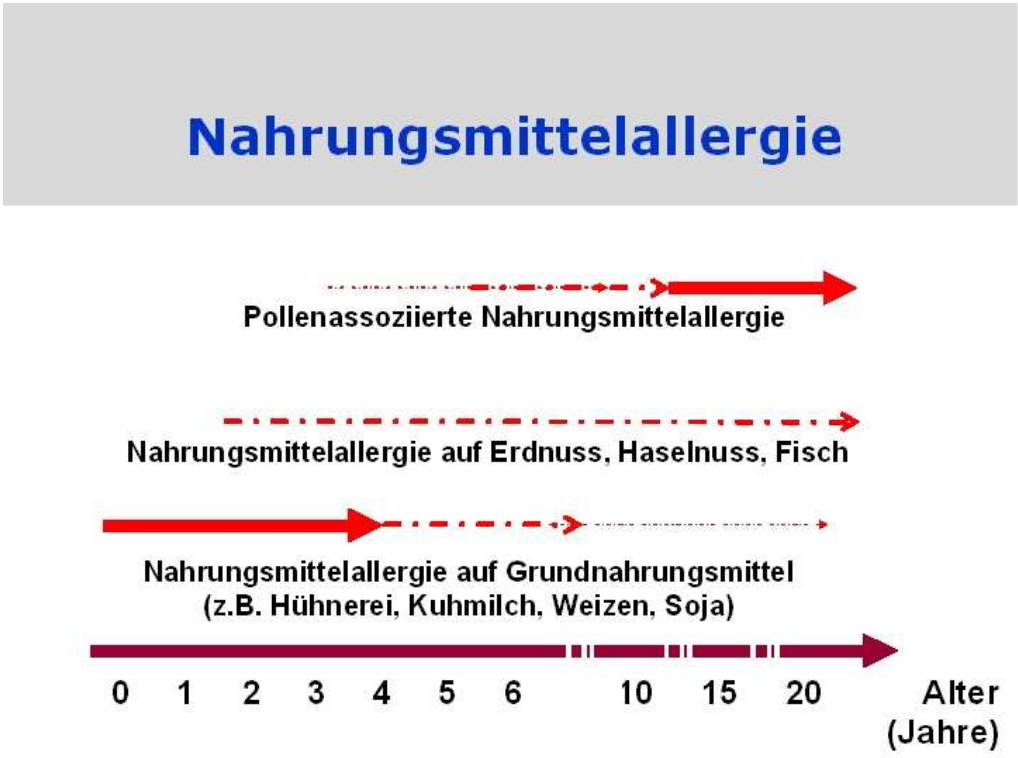


Abbildung 7: Altersbezogene Häufigkeit bestimmter Nahrungsmittel als Auslöser von Nahrungsmittelallergien

Als Auslöser einer Sofortreaktion und/oder einer Spätreaktion sind bei kleinen Kindern mit atopischem Ekzem als wichtigste Nahrungsmittelallergene Hühnerei und Kuhmilch zu nennen, gefolgt von Weizen, Sojabohne, Haselnuss und Fisch. In der Regel sind allerdings beim einzelnen Patienten nur ein bis zwei Nahrungsmittel individuell relevant (Burks et al. 1988; Sampson 1988; Lever et al. 1998; Niggemann et al. 1999; Wuthrich 1999; Burks 2003).

Bei Kindern im Allgemeinen stehen 75 % der lebensmittelallergischen Reaktionen in Zusammenhang mit dem Verzehr von Ei, Erdnuss, Kuhmilch, Fisch

und Nüssen, während etwa 50% derartiger Allergien bei Erwachsenen auf Früchte wie Kiwi, Banane, Apfel, Birne, Pflaume und Gemüse wie Karotte und Sellerie sowie bestimmte Nüsse und Erdnüsse zurückzuführen sind (Werfel et al. 2007).

1.3.1.4 Kreuzreaktionen

Kreuzreaktionen beruhen auf Strukturähnlichkeiten zwischen den allergenen Eiweißen verschiedener Lebensmittel oder zwischen Pollen- und Nahrungsmittelallergenen. Man geht davon aus, dass die primäre Sensibilisierung über das entsprechende Aeroallergen im Respirationstrakt erfolgt und die Nahrungsmittelallergie sekundär durch Kreuzreaktivität entsteht. Bei Kindern sind allerdings häufiger Kreuzreaktionen unter den Nahrungsmitteln, beispielsweise zwischen den verschiedenen Milchtypen, zu beobachten. Zu beachten ist, dass zahlreiche Kreuzallergene hitzelabil sind und daher nur bei Genuss in roher Form zu Symptomen führen.

Personen mit Überempfindlichkeit gegenüber Birkenpollen weisen beispielsweise in bis zu 80% der Fälle eine Kreuzreaktivität gegenüber Nahrungsmitteln wie Apfel, Kirsche, Paranuss, Sellerie, Haselnuss, Kiwi, Orange, Tomate, Karotte, Pfirsich (Osterballe et al. 2005; Burks und Ballmer-Weber 2006), teilweise auch gegenüber Soja auf.

Im Gegensatz zu Patienten mit Rhinoconjunctivitis allergica, bei denen das orale Allergiesyndrom auf kreuzreagierende Nahrungsmittel am häufigsten ist, können Patienten mit atopischem Ekzem mit einer Ekzemverschlechterung reagieren.

1.3.2 Unterscheidung Sensibilisierung von Allergie

Der Nachweis einer Allergie ist nur durch die positive Provokationstestung oder einen eindeutigen anamnestischen Zusammenhang zwischen der Allergenexposition und den Symptomen möglich. Ein Hauttest (Pricktest, Atopie-Patch-Test) oder Labortest (Bestimmung des spezifischen IgE gegenüber einzelnen Nahrungsmitteln) weist immer nur eine Sensibilisierung, d.h. eine pathologische Reaktion des Immunsystems nach. Von einer Allergie spricht man jedoch nur, wenn diese Immunreaktion auch zu Symptomen beim Patienten führt.

Die Diagnostik der Nahrungsmittelunverträglichkeit erfolgt daher in mehreren Schritten. Bei anaphylaktischen Sofortreaktionen ist der Zusammenhang meist leichter zu sehen. Wenn bei Spätreaktionen die Hautverschlechterung wiederholt zeitlich einem Nahrungsmittel zugeordnet werden kann und Allergietests eine entsprechende Sensibilisierung zeigen, ist die Diagnose ebenfalls relativ klar. Häufig jedoch ist die Diagnosestellung schwierig und zeitaufwändig, vor allem, wenn Spätreaktionen keinen klaren Hinweis auf ein Nahrungsmittel geben oder bei Pseudo-Allergien.

Erster und wichtigster Schritt der allergologischen Diagnostik ist die Anamnese, die das weitere diagnostische Vorgehen bestimmt.

Mit der In-vitro-Diagnostik wird der Nachweis von spezifischem IgE im Serum (Enzyme-linked Allergo-Sorbens Test, EAST) geführt. Bei unspezifischem Verdacht werden die für das jeweilige Alter häufigsten Allergene getestet. Der EAST weist mit 86% eine hohe Sensitivität auf, die Spezifität beträgt dagegen lediglich 29% (Niggemann et al. 2000; Niggemann et al. 2001). Damit zeigt ein erhöhtes spezifisches IgE eine Sensibilisierung auf ein Nahrungsmittel an, beweist jedoch nicht eine aktuelle Nahrungsmittelallergie.

Genauso wie beim EAST stellt ein positives Ergebnis im Hauttest (Pricktest) nur einen Hinweis auf eine mögliche Nahrungsmittelallergie dar (Sensitivität 83%, Spezifität 70%) (Niggemann et al. 2000; Niggemann et al. 2001), die durch orale Provokation oder eine eindeutige Anamnese bestätigt werden muss.

Der Goldstandard der Nahrungsmittelallergie-Diagnostik ist die doppelblinde placebokontrollierte orale Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). Sie soll entweder eine Nahrungsmittelallergie beweisen, um das jeweilige Nahrungsmittel zu eliminieren oder zeigen, dass ein bestimmtes Nahrungsmittel keinen Triggerfaktor darstellt und unnötige diätetische Einschränkungen unterlassen werden können. Bei diesem Testverfahren ist die Spezifität mit 95% am höchsten, während die Sensitivität bei 55% liegt (Niggemann et al. 2000; Niggemann et al. 2001). Patienten mit zweifelsfrei zuzuordnenden anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel werden in der Regel keiner Provokations-Testung unterzogen. Vor jeder Nahrungsmittelprovokation muss eine individuelle adaptierte Eliminationsdiät durchgeführt werden **(Abbildung 8)**.

Abbildung 8: Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

1.3.3 Bedeutung von Nahrungsmittelallergien bei Kindern mit atopischem Ekzem

Bei 20-30% der Patienten mit atopischem Ekzem werden keinerlei Sensibilisierungen auf Aero- und Nahrungsmittelallergene nachgewiesen. Das klinische Erscheinungsbild unterscheidet sich dabei nicht von Patienten mit relevanten Allergien (Schmid-Grendelmeier et al. 2001; Novak und Bieber 2003). Von den Patienten, die innerhalb der ersten zwei Lebensjahre an atopischem Ekzem erkranken, zeigen sogar mehr als 50% (noch) keinerlei Zeichen von IgE-vermittelten Sensibilisierungen, viele von ihnen werden aber im Krankheitsverlauf sensibilisiert (Bieber 2008). Also geht das atopische Ekzem zwar häufig mit Sensibilisierungen einher, diese sind aber keineswegs eine zwingende Voraussetzung für das Auftreten der Erkrankung.

Analog zum Asthma wird auch beim atopischen Ekzem eine mit Allergien und Sensibilisierungen assoziierte Form (extrinsisch) und eine ohne Allergien und Sensibilisierungen auftretende Variante (intrinsisch) unterschieden.

Treten bei Kindern mit atopischem Ekzem Nahrungsmittelallergien auf, handelt es sich meist um IgE-vermittelte Reaktionen. Vor allem im Kleinkindesalter können Nahrungsmittel ein wichtiger Triggerfaktor für Ekzemschübe, aber auch Sofort-Reaktionen sein.

Nahrungsmittelallergien könnten aber auch einen prognostischen Faktor für den Verlauf des atopischen Ekzems darstellen. So gibt es Hinweise, dass die Hühnereisensibilisierung in den ersten beiden Lebensjahren mit schwererem Ekzem, längerer Bestandsdauer und erhöhtem Risiko für die spätere Entwicklung eines Asthma bronchiale korreliert (Ricci et al. 2006).

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, bei an atopischem Ekzem erkrankten Kleinkindern Kriterien und Anhaltspunkte zu identifizieren, anhand derer einerseits der weitere Verlauf des Ekzems und andererseits die Wahrscheinlichkeit einer späteren Erkrankung an Asthma oder Rhinoconjunctivitis allergica vorausgesagt werden kann.

Bereits seit längerem ist die starke Assoziation von Nahrungsmittelallergien und -sensibilisierungen mit dem atopischen Ekzem bekannt. Erst in jüngerer Vergangenheit traten zudem Mutationen im Filaggrin-Gen als potenzieller Prädiktor für eine Persistenz des Ekzems bzw. die Ausbildung von Asthma in den Fokus des Interesses.

Diese beiden Faktoren und ihre Kombinationen hinsichtlich des Einflusses auf den weiteren Verlauf des atopischen Ekzems und auf verschiedene Neben- und Folgeerkrankungen zu untersuchen stand im Mittelpunkt unserer Studie. Außerdem sollte der Verlauf der Nahrungsmittelallergien an sich sowie das Spektrum der Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel- und Aeroallergene im Laufe der Kindheit dokumentiert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und -population

3.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie vergleicht eine Gruppe von Kindern mit atopischem Ekzem und mittels stationärer Provokationstestung nachgewiesener Nahrungsmittelallergie mit einer Kontrollgruppe von Kindern mit atopischem Ekzem ohne Nahrungsmittelallergie (kein anamnestischer Hinweis, spezifisches IgE gegenüber Nahrungsmitteln nicht erhöht) hinsichtlich des Verlaufs des atopischen Ekzems und der Entwicklung von Asthma.

Hierzu wurden für die Rekrutierung der Probanden aus den Archiven der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein die Patientenakten beschafft. Dies geschah im Falle der Gruppe mit Nahrungsmittelallergien anhand von Listen mit Patienten, die zur stationären Provokationstestung in der Klinik vorstellig geworden waren. Für die Kontrollgruppe wurden Kinder mit AE aus demselben Behandlungszeitraum ohne Hinweis auf Nahrungsmittelallergie anhand der EAST-Befunde herausgesucht.

Daraufhin wurden die Eltern der betroffenen Kinder telefonisch kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie motiviert. Im Falle einer Einwilligung wurde ihnen ein Selbstausfüllfragebogen mit Fragen bezüglich der Krankengeschichte des jeweiligen Kindes zugeschickt und es wurde ein Termin für eine Nachuntersuchung vereinbart, zu dem der ausgefüllte Fragebogen mitzubringen war. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden eventuelle Fragen im Selbstausfüllfragebogen geklärt, die Kinder dermatologisch anhand eines standardisierten Untersucherbogens untersucht und eine Blutprobe gewonnen, um Allergen-spezifische IgE-Antikörper nachzuweisen sowie eine Filaggrintypisierung vornehmen zu können. Von insgesamt 122 ausgewählten Kindern, die alle Kriterien erfüllten und deren Eltern wir telefonisch erreichen konnten, nahmen schließlich 65 in vollem Umfang an der Studie teil (53,3%).

3.1.2 Studienpopulation

Die Gruppe der Probanden mit atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergie wurde nach strengen Kriterien ausgewählt. Als wichtigste Voraussetzung musste bei allen eine Allergie auf mindestens ein Nahrungsmittelallergen durch eine unter Leitung von Frau Dipl. oec. troph. Kugler im Hause durchgeführte stationäre Provokationstestung nachgewiesen sein. Es kamen zudem nur Kinder in die Studie, bei denen die Erstmanifestation der Erkrankung in den ersten zwei Lebensjahren auftrat, und die in diesem Zeitraum erstmalig in unserer Klinik vorstellig geworden waren. Zusätzlich musste ein Blutallergietest (EAST) aus dieser Zeit vorliegen. Aufgrund der verschiedenen populationsspezifischen Mutationen des Filaggrin-Gens wurden nur Europäer in die Kohorte aufgenommen. Um eine Aussage hinsichtlich der Entwicklung von Asthma treffen zu können, wurden nur Kinder des Geburtsjahrgangs 2002 und älter ausgewählt.

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden soweit möglich bezüglich Alter und Schweregrad des Ekzems gematcht. Sowohl die Erstmanifestation des Ekzems als auch die Erstvorstellung an unserer Klinik sollte vor dem abgeschlossenen zweiten Lebensjahr stattgefunden haben und auch hier musste aus dieser Zeit ein EAST vorliegen. Für die Kontrollgruppe durften im EAST keine Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene nachgewiesen worden sein. Zusätzlich durften keine anamnestischen Anhaltspunkte auf irgendwie geartete Unverträglichkeiten auf Nahrungsmittel vorliegen, wobei diese Informationen aus den Einträgen der Patientenakte gezogen wurden. Die Probanden sollten darüber hinaus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen mindestens sechs Jahre alt sein, um das Auftreten von Asthma ausreichend zu erfassen.

3.1.3 Datenerhebung mittels Selbstausfüllfragebogen

Nach telefonischer Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde den Eltern per Post ein Fragebogen zugeschickt. Auf elf Seiten wurden 32 Fragen, einige davon mit Unterfragen, zur allgemeinen und speziellen Krankengeschichte des erkrankten Kindes gestellt. Der Fragebogen wurde basierend auf den Erkenntnissen aus der

ISAAC- und MIRIAM-Studie entwickelt (Asher und Weiland 1998; Mohrenschlager et al. 2007).

So wurden zunächst die persönlichen Grunddaten des Kindes erhoben, darauf folgten einige Fragen bezüglich des Vorliegens und gegebenenfalls der Therapie von Asthma, Rhinoconjunctivitis allergica, atopischem Ekzem und Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Einige Fragen befassten sich mit dem Stillverhalten der Mutter und der Nahrungszusammensetzung des Kindes, andere mit dessen Lebensgewohnheiten und der Exposition gegenüber Umweltallergenen. Schließlich wurden das Vorhandensein von Erkrankungen des allergischen Formenkreises in der nahen Verwandtschaft sowie der Impfstatus des Kindes eruiert.

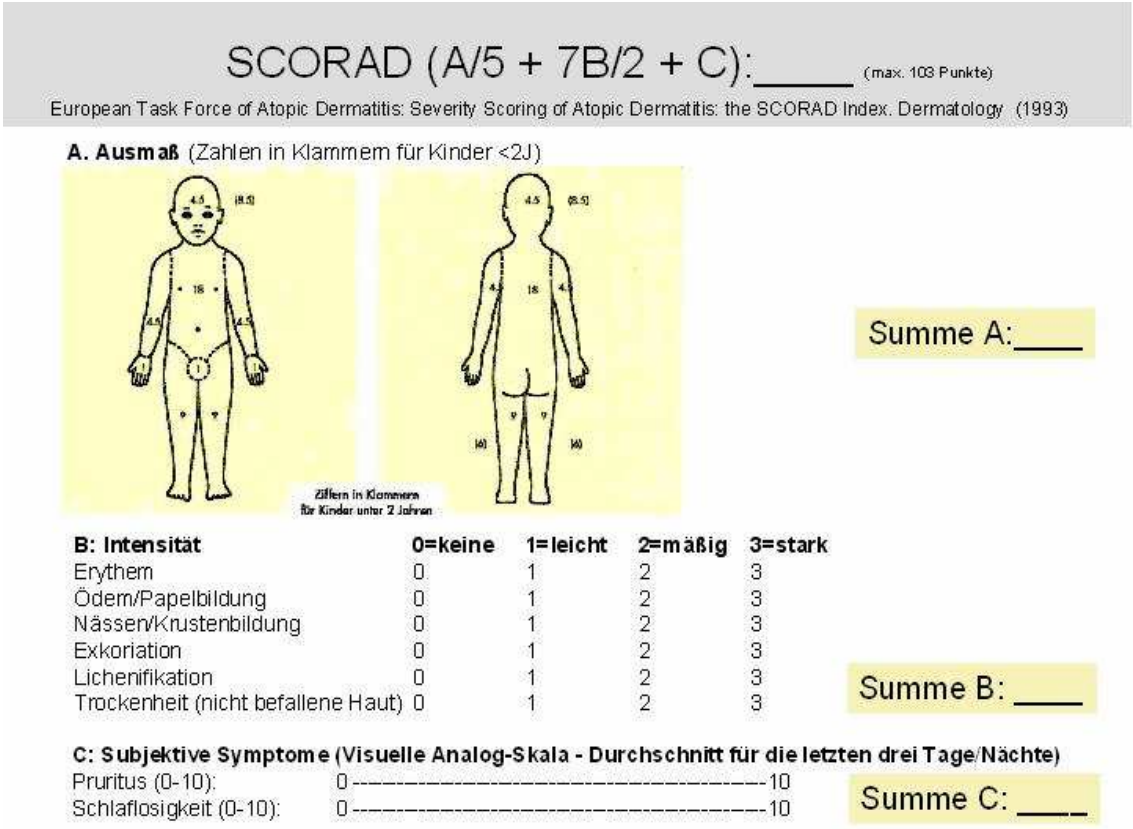
*Der Fragebogen ist im **Anhang 10.1** im Wortlaut dargestellt.*

3.1.4 Klinische Untersuchung

Die Nachuntersuchungen der Kinder fanden im Zeitraum von Mai bis Oktober 2009 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein unter der Aufsicht der Betreuer PD Dr. med. Christina Schnopp oder Prof. Dr. med. Stephan Weidinger statt und dauerten jeweils zwischen 30 und 45 Minuten. Hierbei wurde der klinische Befund in Form eines standardisierten Untersucherbogens festgehalten, wobei jeweils der aktuelle Hautbefund den Befunden bei der Erstvorstellung gegenübergestellt wurde. Im Einzelnen wurden das Vorhandensein und gegebenenfalls der Typ des Ekzems (generalisiert, lokalisiert, Beugen, nummulär), der Schweregrad anhand der Investigator's global assessment (IGA)-Skala sowie der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) (Kunz et al. 1997) zur Quantifizierung der Ausdehnung, der Intensität und der subjektiven Symptome erhoben. Dabei ist der objektive SCORAD der Gesamt-SCORAD minus die Summe der subjektiven Symptome (Juckreiz und Schlaflosigkeit auf einer visuellen Analog-Skala von 1-10). Der Maximalwert des SCORAD liegt bei 103 Punkten, der Maximalwert des objektiven SCORAD bei 83 Punkten. Ein Ekzem mit einem SCORAD bis 20 gilt als leicht, zwischen 20 und 40 als mittelschwer und ab einem SCORAD von 40 oder mehr spricht man von einer schweren Ausprägung **(Abbildung 9)**. Die Werte bei der Erstvorstellung wurden dabei soweit möglich aus den Einträgen der Patientenakte rekonstruiert und auf den Bogen übertragen.

Schließlich wurden noch die Kriterien nach Hanifin und Rajka überprüft, ein Kriterienkatalog, nach dem bei Vorhandensein von mindestens drei der vier Major-Kriterien (Juckreiz, typische Morphologie und alterstypisches Verteilungsmuster, chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf, positive Eigen- oder Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen) plus mindestens drei der Minor-Kriterien die Diagnose „Atopisches Ekzem“ gestellt werden kann (Hanifin 1999).

*Der Untersucherbogen ist im **Anhang 10.2** im Wortlaut dargestellt.*



SCORAD (A/5 + 7B/2 + C):_____ (max. 103 Punkte)

European Task Force of Atopic Dermatitis: Severity Scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD Index. Dermatology (1993)

A. Ausmaß (Zahlen in Klammern für Kinder <2J)

Ziffern in Klammern für Kinder unter 2 Jahren

Summe A:____

B: Intensität	**0=keine**	**1=leicht**	**2=mäßig**	**3=stark**
Erythem	0	1	2	3
Ödem/Papelbildung	0	1	2	3
Nässen/Krustenbildung	0	1	2	3
Exkoriation	0	1	2	3
Lichenifikation	0	1	2	3
Trockenheit (nicht befallene Haut)	0	1	2	3

Summe B: ____

C: Subjektive Symptome (Visuelle Analog-Skala - Durchschnitt für die letzten drei Tage/Nächte)

Pruritus (0-10): 0----------10

Schlaflosigkeit (0-10): 0----------10

Summe C: ____

Abbildung 9: Der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

3.1.5 Gewinnung von Blutproben

Am Ende der Nachuntersuchung wurden, die Mitarbeit des Kindes und die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern vorausgesetzt, die Kinder in eine Studie zur Genetik allergischer Erkrankungen (GENEVA) eingeschlossen. Es wurden ihnen 2 Blutproben abgenommen (Serum und EDTA-Blut), um IgE-Antikörper zu bestimmen sowie DNA für genetische Analysen zu gewinnen.

3.2 Labormethoden und –bestimmungen

3.2.1 Bestimmung von IgE-Antikörpern

Aus einer der beiden Blutproben wurde nach Gerinnung durch Zentrifugation der Serumanteil gewonnen, um darin mittels CAP-FEIA (Pharmacia, Uppsala, Schweden) das Gesamt-IgE sowie die spezifischen IgE-Werte für bestimmte Nahrungsmittelallergene (Hühnerei, Kuhmilch, α-Lactalbumin, β-Lactoglobulin, Erdnuss, Sojabohne, Weizen, Dorsch und Kasein) und Aeroallergene (gemischte Gräserpollen, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Birkenpollen, Beifußpollen, Katzenschuppen, Hundeschuppen und Cladosporium herbarum) zu ermitteln.

3.2.2 DNA-Isolierung

Aus dem EDTA-Blut wurde genomische DNA nach einem Standardverfahren extrahiert, indem die zellulären Proteine durch Dehydratisierung ausgesalzt und anschließend die DNA mittels einer saturierten NaCl-Lösung ausgefällt wurden (Miller et al. 1988).

3.2.3 Filaggrintypisierung

Die DNA-Proben wurden für die Filaggrin-Nullallele R501X, 2282del4, R2447X und S3247X mittels *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of flight mass*

spectrometry (MALDI-TOF MS) und der iPlex^{TM} GOLD Methode (Sequenom, San Diego, CA, USA) genotypisiert. Alle PCR- und Extensionsreaktionen wurden mit der MassARRAY AssayDesigner Software (Typer 4.0.20) designed. Alle Bedingungen für die Vervielfältigungs- und Extensionsreaktionen erfolgten nach Anleitung des Herstellers (www.sequenom.com) und einem bereits publizierten Protokoll (Weidinger et al. 2006). Die Analyse der Primer-Extensionsprodukte wurde von einem Bruker Autoflex Massenspektrometer (Bruker Daltonics, Billerica, USA) durchgeführt, die der resultierenden Massenspektren geschah mittels der SpectroTYPER RT 3.4 Software. Die Primer für die Genotypisierung waren ACGTTGGATGCTGGAGGAAGACAAGGATCG, ACGTTGGATGATGGTGTCCTGACCCTCTTG und ATGCCTGGAGCTGTCTC (Extensionsprimer) für R501X und ACGTTGGATGCAGTGAGGGACATTCAGAAG, ACGTTGGATGGTGGCTCTGCTGATGGTGA und AAGACTCAGACACACAGT (Extensionsprimer) für 2282del4.

3.3 Statistische Analyse

Die deskriptive statistische Auswertung für die qualitativen und quantitativen Werte sind als Durchschnitt ± Standardabweichung und als relative Häufigkeit bzw. absolute Zahlen angegeben. Für den Vergleich der Basisdaten der verschiedenen Gruppen wurden Standardtests wie der t-Test oder der Fishers exact Test verwendet, für den Vergleich der Daten aus den Nachuntersuchungen ist das relative Risiko mit 95% Konfidenzintervallen angegeben.

Um die Vorhersage eines Merkmals durch Risikofaktoren und deren Kombinationen zu bewerten, werden Standardmaßgrößen von diagnostischen Tests wie Sensitivität, Spezifität und diagnostisches Wahrscheinlichkeitsverhältnis angegeben. Die positiven und negativen Vorhersagewerte mit 95% Konfidenzintervallen wurden für verschiedene mögliche Anteile der Krankheit in Populationen berechnet. Die statistischen Analysen wurden mittels der Software R2.12.0 durchgeführt.

Hinsichtlich des *FLG*-Mutationsstatus wurde ein „kombinierter Genotyp“ gebildet, d.h. Vorhandensein einer *FLG*-Mutation ja/nein (Weidinger et al. 2008).

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

An dieser Studie nahmen insgesamt 65 Kinder teil, die alle in den ersten beiden Lebensjahren an atopischem Ekzem litten. Das Kollektiv bestand aus 42 Jungen und 23 Mädchen. Das durchschnittliche Alter der Kinder bei Erstvorstellung in der Klinik betrug 1,1 Jahre. 20 der 65 Kinder trugen eine *FLG*-Mutation; davon waren 17 heterozygot und die verbleibenden drei compound heterozygot. Der mediane objektive SCORAD aller Kinder betrug 22.

Im Rahmen der initialen Abklärung der Provokationsfaktoren in unserer Klinik war bei 38 Patienten eine Nahrungsmittelallergie mittels DBPCFC diagnostiziert worden. 23 Probanden dienten als Kontrollgruppe, bei ihnen wurde eine Nahrungsmittelallergie anamnestisch, laborchemisch und ggf. durch Provokation ausgeschlossen. Die übrigen vier Kinder konnten aus verschiedenen Gründen nicht zweifelsfrei einer der beiden Gruppen zugeordnet werden, sie werden allerdings in den Betrachtungen 4.3 bis 4.6 mit berücksichtigt.

Bei insgesamt 38 Kindern berichteten die Eltern zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung von zusätzlichen Erkrankungen (58,5%). So gaben sie in 26 Fällen auf dem Fragebogen an, ihr Kind leide zusätzlich zum atopischen Ekzem an „Bronchitis“, eine Mittelohrentzündung sei bei 20, Adenoide bei sieben Kindern als Begleiterkrankung bereits aufgetreten.

4.1.1 Allgemeine Beschreibung der Gruppe von AE-Patienten mit Nahrungsmittelallergie

4.1.1.1 Bei Erstvorstellung

Die Gruppe der Kinder mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie bestand aus 38 Kindern und setzte sich zusammen aus 30 Jungen und acht Mädchen. Sie hatten ein medianes Alter bei Erstmanifestation des atopischen Ekzems von zwei Monaten und ein medianes Alter bei Erstvorstellung in unserer Klinik von einem Jahr.

Der durchschnittliche objektive SCORAD-Wert bei der Erstvorstellung betrug 28,2, gegenüber einem durchschnittlichen Gesamt-SCORAD von 34,5, was einem mittelschweren bis schweren Ekzem entspricht.

Die Mehrzahl der Kinder mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie litt bei Erstvorstellung an einem generalisierten (n=17, 44,7%) bzw. einem disseminierten Ekzem (n=15, 39,5%). Weitere zwei Patienten wiesen Beugenekzeme (5,3%), drei ein lokalisiertes (7,9%) und einer ein nummuläres Ekzem auf (2,6%).

Zehn dieser AE-Patienten mit Nahrungsmittelallergie wurden bei der Filaggrintypisierung als Träger einer oder mehrerer der Mutationen R501X, 2282del4, R2447X oder S3247X identifiziert, was einem Anteil von 26,3% entspricht.

4.1.1.2 Bei Nachuntersuchung

Die Wiedervorstellung der Patienten mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie für diese Studie fand im Durchschnitt 6,7 Jahre nach der Erstuntersuchung statt. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug das Durchschnittsalter der Patienten 7,5 Jahre, bei 23 von ihnen war das atopische Ekzem noch immer vorhanden, was 60,5% entspricht. Diese Patienten mit persistierendem Ekzem wiesen einen durchschnittlichen objektiven SCORAD von 25,3 und einen Gesamt-SCORAD von 29,5, also ein Ekzem mittelschwerer Ausprägung, auf.

Hinsichtlich des Ekzemtyps zeigten zwölf von ihnen Beugenekzeme (52,2%), sieben eine lokalisierte (30,4%) und vier eine disseminierte Form (17,4%).

18 Probanden (47,4%) hatten in der Zwischenzeit Asthma entwickelt, während 16 (42,1%) bei der Nachuntersuchung angaben, unter Rhinoconjunctivitis allergica zu leiden. Dabei hatten 15 einen saisonalen (93,7%) und lediglich einer einen perennialen Typ (6,3%), im Durchschnitt hatten die Heuschnupfen-Symptome im Alter von 5,2 Jahren begonnen.

4.1.2 Allgemeine Beschreibung der Gruppe von AE-Patienten ohne Nahrungsmittelallergie

4.1.2.1 Bei Erstvorstellung

Als Kontrolle ohne Nahrungsmittelallergien bei Erstvorstellung diente eine Gruppe von 23 Kindern, bestehend aus acht Jungen und 15 Mädchen. Ihr medianes Alter beim ersten Auftreten der Erkrankung war drei Monate, und bei der Erstvorstellung in der Klinik zwei Jahre.

Bei der Erstvorstellung ergab sich in dieser Gruppe ein durchschnittlicher objektiver SCORAD von 21,9 sowie ein Gesamt-SCORAD von 27,1, was einem mittelschweren atopischen Ekzem entspricht.

Die meisten Kinder dieser Gruppe wiesen Beugenekzeme (n=10, 43,5%) oder disseminierte Ekzeme (n=8, 34,8%) auf, gefolgt von lokalisierten (n=3, 13,0%) und nummulären Ekzemen (n=2, 8,7%).

Die Genotypisierung der Kinder ohne Nachweis einer Nahrungsmittelallergie ergab, dass acht der Kinder Träger von Filaggrinmutationen sind (34,8%).

4.1.2.2 Bei Nachuntersuchung

Bei der erneuten Untersuchung für unsere Studie, die im Schnitt 7,4 Jahre nach der Erstvorstellung durchgeführt wurde, waren die Kinder der Kontrollgruppe im Durchschnitt 8,8 Jahre alt. Das Ekzem war bei 16 Probanden persistent (69,6%) und mit einem durchschnittlichen objektiven SCORAD von 19,2 und einem durchschnittlichen Gesamt-SCORAD von 23,0 leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Von diesen 16 Kindern litt der Großteil an Beugenekzemen (n=10, 62,5%), drei an einem lokalisierten, zwei an einem nummulären und eines an einem disseminierten Ekzem.

Zu diesem Zeitpunkt litten sechs Kinder unter Asthma (26,1%) und zehn unter Rhinoconjunctivitis allergica (43,5%), wobei hier eine Verteilung von neun auf den saisonalen Typ (90%) und einem auf den perennialen Typ (10%) vorlag. Im Durchschnitt trat die Rhinoconjunctivitis im Alter von 6,7 Jahren auf **(Tabelle 1)**.

	NM-Allergie bei Erstvorstellung	Keine NM-Allergie bei Erstvorstellung
Geschlecht (m/w)	30/8	8/15
Medianes Alter Erstmanifestation AE	2 Monate	3 Monate
Medianes Alter Erstvorstellung (min/max)	1 (≥ 0/2) Jahre	2 (≥ 0/5) Jahre
Durchschnittsalter Nachuntersuchung (SD)	7,5 (2,3) Jahre	8,8 (2,5) Jahre
Träger von FLG-Mutationen (%)	10 (26,3)	8 (34,8)
Durchschnittl. SCORAD Erstvorstellung (Gesamt (SD) / objektiv (SD))	34,5 (18,7) / 28,2 (15,0)	27,1 (8,4) / 21,9 (6,7)
AE persistent bei Nachuntersuchung (%)	23 (60,5)	16 (69,6)
Durchschnittl. SCORAD Nachuntersuchung (bei persistierendem AE) (sub (SD)/ob (SD))	29,5 (14,3) / 25,3 (11,8)	23,0 (9,5) / 19,2 (7,5)
Asthma bei Nachuntersuchung (%)	18 (47,4)	6 (26,1)
Rhinoconjunctivitis bei Nachuntersuchung (%)	16 (42,1)	10 (43,5)

Tabelle 1: Allgemeine Beschreibung des Patientengutes

4.2 Sensibilisierungsmuster

4.2.1 AE-Patienten mit Nahrungsmittelallergie

4.2.1.1 Bei Erstvorstellung

Die Probanden mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie wiesen bei der Eingangsuntersuchung einen medianen Gesamt-IgE-Wert von 226,5 kU/l auf (min. 4,62 kU/l, max. 19196 kU/l). Dabei zeigte sich auf die Aeroallergenmischung Sx1 ein medianer IgE-Wert von ≤0,1 kU/l und auf die Nahrungsmittelmischung Fx5 ein medianer IgE-Wert von 8,89 kU/l.

4.2.1.2 Bei Nachuntersuchung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug das Gesamt-IgE im Median 714,5 kU/l (min. 4,66 kU/l, max. 8263 kU/l); es wurde ein medianer IgE-Wert auf die Aeroallergenmischung Sx1 von 71,4 kU/l sowie auf die

Nahrungsmittelallergenmischung Fx5 von 3,91 kU/l ermittelt. Zwei Probanden (5,3%) wiesen keinerlei Sensibilisierungen mehr auf, weitere zwei (5,3%) reagierten lediglich auf ein einziges der getesteten Allergene. Dagegen wurden bei der überwiegenden Mehrheit, nämlich 34 der getesteten Personen (89,5%), Sensibilisierungen auf mehr als ein Allergen ermittelt. Eine Sensibilisierung auf Aeroallergene zeigte sich bei 36 Probanden, was einem Anteil von 94,7% entspricht.

Insgesamt ergab sich bei den Patienten dieser Gruppe eine mediane Anzahl von Sensibilisierungen auf Allergene mit einer EAST-Klasse ≥1 von zehn, das häufigste Allergen, auf das positiv getestet wurde, war Hühnerei.

4.2.2 AE-Patienten ohne Nahrungsmittelallergie

4.2.2.1 Bei Erstvorstellung

Der mediane Wert des Gesamt-IgE betrug 24,4 kU/l (min. 4,73 kU/l, max. 1513 kU/l), hier wurde sowohl auf die Allergenmischung Sx1 (Aeroallergene) als auch auf Fx5 (Nahrungsmittelallergene) ein medianer IgE-Wert von ≤0,1 kU/l festgestellt.

4.2.2.2 Bei Nachuntersuchung

Der Wert des Gesamt-IgE lag bei der Nachuntersuchung im Median bei 223 kU/l (min. 14,3 kU/l, max. 1699 kU/l), der mediane IgE-Wert für Sx1 bei 5,81 kU/l und der für Fx5 bei ≤0,1 kU/l. Es zeigte sich, dass von den 23 Kindern in der Kontrollgruppe sechs gegen keines der getesteten Allergene sensibilisiert war (26,1%), bei drei von ihnen wurde gegen ein einziges Allergen positiv getestet (13,0%), während 14 multiple Sensibilisierungen aufwiesen (60,9%). 15 Kinder zeigten Sensibilisierungen gegenüber inhalativen Allergenen (65,2%).

In dieser Gruppe betrug die mediane Anzahl der Allergene, auf die die Probanden mit EAST-Klasse 1 oder höher sensibilisiert waren, zwei, wobei hier das häufigste Allergen Birkenpollen war **(Tabelle 2)**.

	NM-Allergie bei Erstvorstellung	Keine NM-Allergie bei Erstvorstellung
Medianes Gesamt-IgE Erstvorstellung (min/max)	226,5 (4,62 / 19196 kU/l)	24,4 (4,73 / 1513 kU/l)
Medianes IgE Sx1 Erstvorstellung (min/max)	≤ 0,1 (≤ 0,1 / ≥ 100 kU/l)	≤ 0,1 (≤ 0,1 / 31 kU/l)
Medianes IgE Fx5 Erstvorstellung (min/max)	8,89 (0,39/≥ 100 kU/l)	≤ 0,1 (≤ 0,1/0,66 kU/l)
Medianes Gesamt-IgE Nachuntersuchung (min/max)	714,5 (4,66 / 8263 kU/l)	223 (14,3 / 1699 kU/l)
Medianes IgE Sx1 Nachuntersuchung (min/max)	71,4 (≤ 0,1/≥ 100 kU/l)	5,81 (≤ 0,1/89,9 kU/l)
Medianes IgE Fx5 Nachuntersuchung (min/max)	3,91 (≤ 0,1/≥ 100 kU/l)	≤ 0,1 (≤ 0,1/1,3 kU/l)
Gegen kein Allergen sensibilisiert bei Nachuntersuchung (%)	2 (5,3)	6 (26,1)
Gegen ein einziges Allergen sensibilisiert bei Nachuntersuchung (%)	2 (5,3)	3 (13,0)
Multiple Sensibilisierungen (>1) bei Nachuntersuchung (%)	34 (89,5)	14 (60,9)
Mediane Anzahl der Sensibilisierungen (Allergene mit EAST-Klasse ≥1) bei Nachuntersuchung (min/max)	10 (0/21)	2 (0/12)
Häufigste Sensibilisierung bei Nachuntersuchung	Hühnerei	Birkenpollen

Tabelle 2: Sensibilisierungsmuster

4.3 Bedeutung von Filaggrinmutationen

In diesem Abschnitt werden nun nicht die Kinder mit Nahrungsmittelallergie denjenigen ohne Nahrungsmittelallergie gegenübergestellt, sondern die 20 Träger von Mutationen im Filaggrin-Gen mit den 45 Patienten verglichen, bei denen keine Filaggrinmutationen nachweisbar waren.

Wie in Kapitel 4.1 ausgeführt war bei zehn von 38 (26,3%) der Kinder mit Nahrungsmittelallergie und bei acht von 23 (34,8%) der Kinder ohne Nahrungsmittelallergie Filaggrinmutationen nachweisbar. Von den insgesamt 20 Kindern mit Filaggrinmutationen waren 17 heterozygot und drei compound heterozygot, wobei die compound heterozygoten Probanden alle in der Gruppe mit Nahrungsmittelallergie waren.

4.3.1 Gruppe der Patienten mit Filaggrinmutationen

4.3.1.1 Bei Erstvorstellung

Der Schweregrad des Ekzems wurde innerhalb dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit einem durchschnittlichen objektiven SCORAD von 31,0 und einem Gesamt-SCORAD von 38,3 als mittelschwer bis schwer festgehalten. Von den 20 Kindern hatten je sechs ein generalisiertes bzw. ein Beugenekzem (24%), fünf ein disseminiertes (20%) und vier ein lokalisiertes Ekzem (16%).

Der mediane Gesamt-IgE-Wert betrug 124,5 kU/l (min. 4,73 kU/l, max. 2246 kU/l), bei zehn der Kinder konnte eine Allergie auf Nahrungsmittel nachgewiesen werden (55,1%).

4.3.1.2 Bei Nachuntersuchung

Bei Wiedervorstellung war das Ekzem bei 14 Probanden persistent (70%), der durchschnittliche objektive SCORAD betrug 34,4, bei einem Gesamt-SCORAD von 43,1. Die Ausprägung des Ekzems war also weiterhin mittelschwer bis schwer. Mit zehn von 14 Kindern litten nun die meisten der Kinder an Beugenekzemen (71,4%), nur wenige an einem disseminierten (n=2, 14,3%), lokalisierten (n=1, 7,1%) oder prurigoformen atopischen Ekzem (n=1, 7,1%).

Sechs der 20 Kinder mit Filaggrinmutationen hatten in der Zwischenzeit Asthma entwickelt (30,0%), wobei das mediane Alter des ersten Auftretens der Erkrankung bei vier Jahren lag. Eine Rhinitis hatten zwölf Kinder (60,0%), hier lag das mediane Alter des Erkrankungsbeginns bei sechs Jahren. Elf dieser zwölf hatten den saisonalen Typ (91,7%), nur einer den perennialen (8,3%).

Inzwischen lag der Median des Gesamt-IgE bei 337 kU/l (min. 14,3 kU/l, max. 1495 kU/l). Sieben Patienten zeigten eine persistierende Nahrungsmittelallergie (46,7%), 17 hatten zusätzlich Sensibilisierungen auf Aeroallergene (85%).

4.3.2 Gruppe der Patienten ohne Filaggrinmutationen

4.3.2.1 Bei Erstvorstellung

Für diese Gruppe wurde bei der Erstuntersuchung ein durchschnittlicher objektiver SCORAD von 23,2 und ein durchschnittlicher Gesamt-SCORAD von 29,9 erfasst, was einem mittelschweren Ekzem entspricht. Die meisten der Probanden hatten ein disseminiertes atopisches Ekzem (n=19, 42,2%), gefolgt vom generalisierten Typ (n=12, 26,7%), den Beugenekzemen (n=7, 15,5%), der lokalisierten (n=4, 8,9%) und der nummulären Form (n=3, 6,7%). Es ergab sich ein medianer IgE-Wert von 103 kU/l (min. 4,62 kU/l, max. 19196 kU/l), 28 der Kinder ohne Nachweise einer Filaggrinmutation hatten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine nachgewiesene Nahrungsmittelallergie (65,1%).

4.3.2.2 Bei Nachuntersuchung

28 von 45 Kindern ohne Nachweis von Filaggrinmutationen zeigten bei der Nachuntersuchung immer noch klinische Zeichen eines atopischen Ekzems (62,2%), das im Durchschnitt mittelschwere Ekzem entsprach einem objektiven SCORAD von 26,5 und einem Gesamt-SCORAD von 32,5. 13 von ihnen wiesen Beugenekzeme auf (46,4%), neun ein lokalisiertes (32,1%), drei ein disseminiertes (10,7%), zwei ein nummuläres Ekzem (7,1%) und ein Kind litt an einer anderen Form des atopischen Ekzems (3,6%).

Bis zur Nacherhebung hatten in dieser Gruppe 18 Patienten Asthma entwickelt (40,0%), das mediane Alter bei Beginn der asthmatischen Symptome lag hier wie in der Gruppe der Kinder mit Filaggrinmutationen bei vier Jahren. 16 Kinder zeigten nun eine Rhinitis (35,6%), die im Median mit fünf Jahren begonnen hatte. Es entfielen auf den saisonalen Typ 15 (93,7%) und auf den perennialen Typ 1 (6,3%).

Die Messung des Gesamt-IgE-Spiegels ergab einen medianen Wert von 445 kU/l (min. 4,66 kU/l, max. 8263 kU/l). 18 Kinder hatten eine persistierende Nahrungsmittelallergie (43,9%) und 38 zeigten Sensibilisierungen auf Aeroallergene (84,4%) **(Tabelle 3)**.

	FLG-Mutation (n=20)	Keine FLG-Mutation (n=45)
Durchschnittl. SCORAD Erstvorstellung (Gesamt (SD) / objektiv (SD))	38,3 (12,9) / 31,0 (9,4)	29,0 (16,4) / 23,6 (13,5)
Medianes Gesamt-IgE Erstvorstellung (min/max)	124,5 (4,73 / 2246 kU/l)	103 (4,62 / 19196 kU/l)
NM-Allergie bei Erstvorstellung (%)	10 (55,6)	28 (65,1)
Persistierendes AE bei Nachuntersuchung (%)	14 (70,0)	28 (62,2)
Durchschnittl. SCORAD Nachuntersuchung (falls AE persistent) (Gesamt (SD) / objektiv (SD))	43,1 (11,6) / 34,4 (8,3)	32,5 (17,1) / 26,5 (14,5)
Asthma bei Nachuntersuchung (%)	6 (30,0)	18 (40,0)
Medianes Alter Erstmanifestation Asthma (falls Asthma bei Nachuntersuchung) (min/max)	4 (3/6)	4 (1/10)
Rhinoconjunctivitis bei Nachuntersuchung (%)	12 (60,0)	16 (35,6)
Medianes Alter Erstmanifestation Rhinoconjunctivitis (min/max)	6 (2/10)	5 (2/11)
Medianes Gesamt-IgE Nachuntersuchung (min/max)	337 (14,3 / 1495 kU/l)	445 (4,66 / 8263 kU/l)
Persistierende NM-Allergie bei Nachuntersuchung (%)	7 (46,7)	18 (44,0)
Allergie auf Aeroallergene bei Nachuntersuchung (%)	17 (85,0)	38 (84,4)

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten mit und ohne Filaggrinmutationen

4.4 Prognosefaktoren für eine spätere Asthmaerkrankung

Insgesamt waren von den 65 Kindern in unserem Gesamtkollektiv bis zur Nachuntersuchung 24 an Asthma erkrankt, was einem Prozentsatz von 36,9% entspricht.

20 Kinder wurden als Träger von Filaggrinmutationen in Zusammenhang mit atopischem Ekzem erfasst (30,8%). Von diesen 20 hatten sechs zum Zeitpunkt der Nachkontrolle eine Asthmaerkrankung ausgebildet (30%). Im Vergleich dazu war dies bei 18 der 45 Kinder ohne Filaggrinmutationen der Fall (40%).

Von 38 Kindern mit gesicherter Diagnose einer Nahrungsmittelallergie bei Erstvorstellung (62,3%), war bei 18 bis zur Nachuntersuchung Asthma diagnostiziert worden (47,4%). In der Kontrollgruppe ohne Nahrungsmittelallergie traf das auf sechs der 23 Probanden zu (26,1%).

Zehn Patienten mit atopischem Ekzem wiesen bei der Eingangsuntersuchung sowohl eine Nahrungsmittelallergie als auch mindestens eine Filaggrin-Mutation auf (16,4%). Innerhalb dieser Untergruppe waren die Kinder beim Nachuntersuchungstermin in Durchschnitt 8,3 Jahre alt, das Beobachtungsintervall zwischen Erst- und Nachuntersuchung lag hier durchschnittlich bei 7,6 Jahren. Von diesen 10 Probanden waren bei der Nacherhebung wiederum vier von Asthma betroffen (40%).

4.5 Prognosefaktoren für eine Persistenz des Ekzems

Wie bereits oben dargestellt, zeigten bei der Erstuntersuchung von 65 Probanden mit atopischem Ekzem 20 das Merkmal „Filaggrinmutation“ (30,8%), 38 das Merkmal „Nahrungsmittelallergie“ (62,3%) und zehn die Kombination beider Merkmale (16,4%).

Bezogen auf die Gesamtkohorte von 65 war das Ekzem bei 42 Kindern zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung persistierend, das entspricht einem Anteil von 64,6%.

Von den Trägern von Filaggrinmutationen wiesen bei der Nachkontrolle 14 ein persistierendes atopisches Ekzem auf (70%), von den 45 Probanden ohne diese Mutationen waren es 28 (62,2%).

Bei den Nahrungsmittelallergikern war das Ekzem bei 23 noch immer vorhanden (60,5%), im Gegensatz zu 16 in der Kontrollgruppe ohne Nahrungsmittelallergien (69,6%).

Von den Kindern mit Filaggrinmutation und nachgewiesener Nahrungsmittelallergie litten bei der Nachuntersuchung noch acht Kinder an atopischem Ekzem (80%).

Unter der Annahme, dass bei 7-10-jährigen Kindern mit frühem Ekzembeginn das Ekzem bei 30% persistiert, lag der positive prädiktive Wert für die Kombination aus Nahrungsmittelallergie und Nachweis einer Filaggrinmutation bezüglich der Persistenz des Ekzems bei 49.1%.

4.6 Verlauf der Nahrungsmittelallergien

4.6.1 Bei Erstvorstellung

4.6.1.1 Art der Nahrungsmittel

Von den insgesamt 65 Kindern in unserer Kohorte wurde bei der Eingangsuntersuchung bei 24 eine Allergie auf Kuhmilch (36,9%), bei 29 eine Allergie auf Hühnerei (45,3%), bei sieben eine Erdnussallergie (13,0%) und bei fünf eine Allergie auf ein anderes Nahrungsmittel (Weizen, Soja, Fisch bzw. Schalentiere) festgestellt (8,5%).

Kombinationen von mehreren Allergien kamen mehrfach vor. So trat mit 17 Fällen besonders häufig die Kuhmilchallergie in Verbindung mit einer Allergie auf Hühnerei auf. Von den sieben Erdnussallergikern litten fünf zusätzlich an einer Kuhmilch- sowie einer Hühnereiallergie.

4.6.1.2 Reaktionsmuster

Hinsichtlich des Reaktionsmusters manifestierte sich die Nahrungsmittelallergie bei 13 Patienten mit vorwiegend gastrointestinalen Symptomen. Diese traten in vier Fällen als Manifestation einer Kuhmilchallergie und in zehn als Manifestation einer Hühnereiallergie auf. Dagegen reagierte keines der auf Erdnuss allergischen Kinder mit Symptomen des Magen-Darm-Trakts.

Hautsymptome zeigten 36 unserer Probanden, wobei sie bei 25 im Kontext einer Milchallergie, bei 23 im Kontext einer Hühnereiallergie und bei fünf im Kontext einer Erdnussallergie beobachtet werden konnten.

Bei acht Kindern äußerte sich die Allergie am Respirationstrakt, dies war bei zwei Kindern die Reaktion auf Gabe von Kuhmilch, bei drei auf Gabe von Hühnerei und bei drei auf Gabe von Erdnuss.

Zwei Kinder reagierten anaphylaktisch mit Kreislaufreaktion auf die Gabe des betreffenden Nahrungsmittels, dieses war in einem Fall Hühnerei und im anderen Fall Erdnuss.

Bei einem Kind wurden andersartige Symptome als Manifestation der Allergie beobachtet, es handelte sich um eine Hühnereiallergie.

Es kamen auch Reaktionen an verschiedenen Organsystemen vor. So reagierten zwölf der 38 Probanden (31,6%) mit Manifestationen an mehr als einem Organsystem, bezogen auf ein bestimmtes Nahrungsmittelallergen. Betrachtet man die allergischen Reaktionen der Kinder mit Bezug auf alle getesteten Nahrungsmittelallergene, so traten in 15 von 38 Fällen (39,5%) Symptome an mehreren Organsystemen auf.

4.6.2 Bei Nachuntersuchung

4.6.2.1 Art der Nahrungsmittel

Zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung hatten 25 von ursprünglich 38 Kindern eine noch immer bestehende Nahrungsmittelallergie, was 71,4% innerhalb der Gruppe mit Nahrungsmittelallergie bei Erstvorstellung und 44,6% aller Probanden entspricht. Davon zeigten acht weiterhin allergische Reaktionen auf Kuhmilch (33,3% der Kuhmilchallergiker bei Erstvorstellung; 12,3% von allen), 19 auf Hühnerei (65,5% der Hühnereiallergiker bei Erstvorstellung; 29,7% von allen) und fünf auf Erdnuss (83,3% der Erdnussallergiker bei Erstvorstellung; 9,8% von allen). Am häufigsten persistierte die Erdnussallergie, gefolgt von der Allergie auf Hühnerei und auf Kuhmilch.

4.6.2.2 Reaktionsmuster

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung stellte sich das Reaktionsmuster folgendermaßen dar: Von allen Kindern, bei denen bei Erstvorstellung eine Nahrungsmittelallergie bestätigt worden war, reagierten zum Zeitpunkt der Nacherhebung neun mit Symptomen des Magen-Darm-Trakts, 16 mit Hautsymptomen, fünf mit Lungensymptomen und zwei anaphylaktisch (mit Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems).

5. Diskussion

5.1 Charakteristika der Studienpopulation

5.1.1 Bei Erstvorstellung

Der Vergleich der Patienten in der Gruppe mit im Rahmen der Erstvorstellung nachgewiesener Nahrungsmittelallergie und der Gruppe ohne Nahrungsmittelallergie zeigt zu Beginn der Studie einige Unterschiede.

Obwohl das Alter bei Erstmanifestation des Ekzems in beiden Gruppen vergleichbar war, wurden die Patienten der Kontrollgruppe ohne Nahrungsmittelallergien im Durchschnitt etwas später erstmalig in unserer Klinik vorgestellt, was vermutlich auf den insgesamt geringeren Schweregrad in dieser Gruppe zurückzuführen ist. Die Geschlechterverteilung unterschied sich in beiden Gruppen erheblich, so waren die Jungen in der Gruppe der Nahrungsmittelallergiker stark in der Überzahl und in der Kontrollgruppe deutlich in der Unterzahl. Die Datenlage in der Literatur zeigt, dass sich die Jungen hinsichtlich einer Nahrungsmittelallergie gerade im Kindesalter in den meisten Studien in der Mehrzahl befinden, wobei sich dieses Verhältnis nach der Pubertät zu Lasten der Mädchen umkehrt. So fielen in einer israelischen Studie von 1999 die spezifischen IgE-Werte auf Nahrungsmittel- sowie Aeroallergene bei Jungen unter 20 Jahren signifikant höher aus als bei Mädchen dieser Altersgruppe (Kornizky et al. 1999). Die errechnete Prävalenz der Erdnussallergie in einer populationsbezogenen Studie in Großbritannien zeigte in der Gruppe bis 14 Jahren ebenfalls eine Mehrheit auf Seiten der Jungen, in allen anderen Altersgruppen überwogen hingegen die Frauen (Emmett et al. 1999).

Der Schweregrad des atopischen Ekzems lag bei den Kindern mit Nahrungsmittelallergie erwartungsgemäß höher (SCORAD 34,5 zu 27,1). Dies entspricht früheren Veröffentlichungen, die ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, dass frühe Sensibilisierungen bei Kindern mit einem schwerer ausgeprägten Ekzem assoziiert sind, insbesondere dann, wenn diese über einen längeren Zeitraum hinweg persistieren (Illi et al. 2004; Park et al. 2006; Eller et al. 2010). Hinsichtlich des Ekzemtyps wiesen die meisten Probanden mit Nahrungsmittelallergie dem Säuglings- bzw. Kleinkindalter entsprechend die generalisierte oder die disseminierte

Form auf. In der Kontrollgruppe dominierten die Beugenekzeme vor den disseminierten; auffällig war hier, dass bei keinem einzigen Kind der Kontrollgruppe die generalisierte Form diagnostiziert wurde. Diese Verteilung der Ekzemtypen spiegelt auch der geringere Schweregrad des Ekzems in der Kontrollgruppe wider.

5.1.2 Bei Nachuntersuchung

Als sich die jungen Patienten für diese Studie wieder vorstellten, stellten wir fest, dass hinsichtlich der Persistenz des Ekzems kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Nahrungsmittelallergie und der Kontrollgruppe bestand, allerdings war die Ausprägung bei den Kindern in der Nahrungsmittelallergiegruppe im Vergleich stärker. Da die Compliance der telefonisch kontaktierten Eltern der betroffenen Kinder, an dieser Studie mitzuwirken, mit 53,3% insgesamt eher gering war, sind Verzerrungen zwischen den Gruppen nicht ausgeschlossen. Dies kann daran liegen, dass die Eltern derjenigen Kinder, deren Ekzem und/oder allergische Symptome transient waren, durch den fehlenden Leidensdruck naturgemäß weniger Interesse an einer Teilnahme hatten. Da der Wohnort vieler der Familien weit entfernt vom Untersuchungsort lag, könnte aber auch der hohe Aufwand unabhängig von einer Persistenz der Beschwerden der Hauptgrund für eine Nicht-Teilnahme gewesen sein.

Es war in beiden Gruppen übereinstimmend erwartungsgemäß eine eindeutige Entwicklung hin zu den Beugenekzemen (52% bzw. 62%) zu verzeichnen. Diese Tendenz deckt sich mit Beobachtungen von Eller et al. aus dem Jahr 2009, die bei den Kindern ihrer Kohorte bis zum Alter von sechs Jahren mit über 70% ebenfalls einen starken Trend hin zu den Beugenekzemen feststellten (Eller et al. 2010).
Die Genotypisierung, die im Rahmen der Wiedervorstellung durchgeführt wurde, ergab, dass in unserem Patientenkollektiv heterozygote Mutationen im Filaggrin-Gen unter den ursprünglich auf Nahrungsmittel allergischen Kindern prozentual nicht signifikant häufiger waren als innerhalb der Kontrollgruppe (26,3% versus 34,8%). Homozygote Filaggrinmutationen waren nicht nachweisbar. Interessanterweise traten jedoch die drei Fälle einer compound heterozygoten Ausprägungsform, also die Kombination der Punktmutation R501X und der Deletion 2282del4, allesamt innerhalb der Nahrungsmittelallergikergruppe auf. Weidinger et al. fanden bei einer Kohorte von 3099 deutschen Kindern mit und ohne AE, die für eine

Querschnittsstudie rekrutiert worden waren, für die Mutationen R501X, 2282del4, R2447X, and S3247X eine kombinierte Häufigkeit von 7,4%. Die Häufigkeit dieser Mutationen innerhalb der Gruppe von AE-Patienten lag mit 38,5% in etwa im Bereich unserer Ergebnisse (Weidinger et al. 2008).

Während der Anteil der Kinder, die in der Zwischenzeit an Asthma erkrankt waren, in der Gruppe der Kinder mit Nahrungsmittelallergien mit 47% beinahe doppelt so hoch ausfiel wie in der Kontrollgruppe (26%), hielten sich die prozentualen Werte hinsichtlich der Ausbildung von Rhinoconjunctivitis allergica in beiden Gruppen die Waage. Hier wurde von den Eltern jeweils fast ausschließlich der saisonale Heuschnupfentyp angegeben. Daten aus der Geburtskohortenstudie MAS bestätigen, dass Kinder mit Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel- und/oder Aeroallergene innerhalb der ersten drei Lebensjahre ein signifikant höheres Risiko für eine Asthmaerkrankung bis zum Alter von sieben Jahren tragen, sofern die Sensibilisierungen bis zu diesem Zeitpunkt persistieren und eine familiäre Vorbelastung hinsichtlich Asthma oder Atopie vorliegt (Illi et al. 2001; Nickel et al. 2002).

5.2 Sensibilisierungsmuster

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war das Gesamt-IgE in beiden Gruppen angestiegen, es war im Median bei den Nahrungsmittelallergikern weiterhin erheblich höher ($p < 0.05$). Innerhalb der Gruppe der Nahrungsmittelallergiker war das spezifische IgE auf die Aeroallergenmischung Sx1 gestiegen, während es auf die Nahrungsmittelmischung Fx5 etwas gesunken war. Die EAST-Befunde der Kontrollprobanden zeigten im Vergleich zu den Ausgangswerten eine leichte Zunahme des spezifischen IgE im Sx1 und konstant niedrige Werte im Fx5. Nur in einem Fall gaben Eltern aus der Gruppe der Kinder ohne Nahrungsmittelallergie bei der Nachuntersuchung an, dass ihr Kind in der Zwischenzeit eine Allergie auf ein Grundnahrungsmittel entwickelt habe (Milch).

Beide Gruppen zusammengenommen, waren bei 13,1% der Kinder keinerlei spezifische Sensibilisierungen festzustellen, was verglichen mit den Ergebnissen von Eller et al. die in ihrer Studie bei 53% der sechsjährigen Kinder mit atopischen Ekzem keine Sensibilisierungen vorfanden (Eller et al. 2010), ein niedriger Wert ist. Die von

uns untersuchte Patientengruppe zeichnet sich jedoch durch eine frühe Manifestation des Ekzems und mittelschwere bis schwere Ausprägung aus. Diese Merkmale korrelieren allgemein mit höheren Sensibilisierungsraten, wie auch Hill et al. 2008 in einer internationalen Studie bestätigten (Hill et al. 2008).

Kinder ohne jegliche spezifische Sensibilisierungen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren in der Kontrollgruppe bei weitem stärker vertreten als in der Nahrungsmittelallergiegruppe, wohingegen fast jedes der ursprünglich auf Nahrungsmittel allergischen Kinder bei der Nachuntersuchung auch Sensibilisierungen gegenüber Aeroallergenen aufwies. Dagegen waren nur zwei Drittel der Kontrollen inzwischen auf Aeroallergene sensibilisiert. Auch die Anzahl der Allergene, auf die die Probanden sensibilisiert waren, war in der Nahrungsmittelallergiegruppe höher: Hier waren es im Median zehn, mit Hühnerei als häufigstem Allergen, im Gegensatz zu zwei bei den Kontrollen und Birkenpollen als Hauptallergen.

5.3 Bedeutung von Filaggrinmutationen

Unter den von uns als Träger von Filaggrinmutationen identifizierten Kindern kamen erwartungsgemäß am häufigsten die Deletion 2282del4 bzw. die Punktmutation R501X in heterozygoter Form vor. Dabei handelt es sich um die in Europa häufigsten Filaggrinmutationen (Osawa et al. 2011). Deutlich weniger oft fanden wir die compound heterozygote Form bzw. eine der seltenen Mutationen (R2447X bzw. S3247X). Verschiedene Studien unterstreichen die Häufigkeit der Varianten R501X und 2282del4 mit einer geschätzten kombinierten Allelfrequenz von ungefähr 6% (Baurecht et al. 2007; Rodriguez et al. 2009). Die Genotypisierung der bereits erwähnten Kohorte aus der ISAAC II-Studie ergab Trägerfrequenzen von 4,6% für 2282del4 und 1,9% für R501X, während lediglich 0,1% der getesteten Kinder compound heterozygot waren; die seltenen Varianten waren nur bei 0,7% (R2447X) bzw. 0,2% (S3247X) der Probanden vorhanden (Weidinger et al. 2008). Dies deckt sich mit unseren Werten, wobei aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie die statistische Aussagekraft sicherlich begrenzt ist.

5.3.1 Einfluss von Filaggrinmutationen auf den Ekzemtyp

Bei der Erstuntersuchung waren die Ekzemtypen „generalisiert“, „Beugenekzem“, „disseminiert“ und „lokalisiert“ innerhalb der Gruppe mit Filaggrinmutationen ähnlich oft vertreten. Dagegen trat bei den Probanden ohne Filaggrinmutationen am häufigsten das disseminierte Ekzem auf, gefolgt vom generalisierten.

In beiden Gruppen dominierten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung die Beugenekzeme.

5.3.2 Einfluss von Filaggrinmutationen auf den Schweregrad des Ekzems

In der initialen Untersuchung war das atopische Ekzem bei den Kindern mit Filaggrinmutationen im Durchschnitt erheblich schwerer ausgeprägt (SCORAD 38,2 zu 29,0), ebenso in der Nachuntersuchung (SCORAD 43,1 zu 32,5). Auch Flohr et al. stellten 2010 in ihrer Kohorte fest, dass die Träger von Filaggrinmutationen ein schwereres Ekzem entwickeln, das darüber hinaus auch früher auftritt (Flohr et al. 2010). Zusätzlich entwickelten in unserem Kollektiv diejenigen Kinder, deren Ekzem über diesen Zeitraum persistierte, unabhängig vom Filaggrintyp, einen höheren Schweregrad als bei der Erstvorstellung.

Die Verschlechterung des Hautzustands zwischen Erstvorstellung und Nachuntersuchung gemessen am SCORAD war daher in beiden Gruppen ähnlich stark ausgeprägt.

5.3.3 Einfluss von Filaggrinmutationen auf die Persistenz des Ekzems

Das Vorhandensein einer Filaggrinmutation erhöhte in unserer Patientenpruppe das Risiko für eine Persistenz des Ekzems leicht, aber nicht signifikant. In der vorliegenden Untersuchung hatte das Merkmal „Filaggrinmutation“ damit keinen entscheidenden Einfluss auf die Persistenz des

Ekzems. Um diesen Aspekt ausreichend untersuchen zu können, sind Longitudinalstudien mit höheren Fallzahlen notwendig.

5.3.4 Einfluss von Filaggrinmutationen auf Nahrungsmittelallergien und Sensibilisierungen

Der mediane Gesamt-IgE-Spiegel war bei der Erstuntersuchung innerhalb der Gruppe mit Filaggrinmutationen etwas höher. Dagegen waren nachgewiesene Nahrungsmittelallergien in unserer Kohorte bei den Kindern mit *FLG*-Mutationen nicht häufiger als bei denjenigen ohne *FLG*-Mutation (55% zu 65%).

Zum Zeitpunkt der Nacherhebung waren die medianen Werte des Gesamt-IgE in beiden Gruppen erheblich angestiegen, die Sensibilisierungen auf Aeroallergene waren vergleichbar hoch. Auch hinsichtlich der Persistenzrate der initial diagnostizierten Nahrungsmittelallergien war bei Betrachtung der beiden Gruppen kein Unterschied auszumachen. Diese Ergebnisse passen zu einer Arbeit von Schuttelaar et al., die in ihrem Patientengut zeigten, dass Filaggrinmutationen ebenfalls weder im ersten Lebensjahr noch im Alter von acht Jahren signifikant mit Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel- und/oder Aeroallergene assoziiert sind (Schuttelaar et al. 2009). Weidinger et al. hatten dagegen eine Korrelation zwischen Filaggrinmutationen, frühem Krankheitsbeginn und Sensibilisierungen („extrinsic type“) gefunden (Weidinger et al. 2007). Allerdings ist die von uns untersuchte Patientengruppe zu klein, um diesbezüglich eine gesicherte Aussage zu treffen.

5.3.5 Einfluss von Filaggrinmutationen auf die Entwicklung von Asthma bronchiale und Rhinoconjuncitivitis allergica

Wir konnten in unserer Kohorte in Bezug auf die Entwicklung von Asthma keinen nennenswerten Unterschied zwischen der Gruppe mit (Asthma bei 30%) und der Gruppe ohne Filaggrinmutationen (Asthma bei 40%) feststellen. Das Alter des ersten Auftretens von asthmatischen Symptomen war ebenfalls übereinstimmend. Im Gegensatz dazu ermittelten van den Oord et al. in einer Studie von 2009 ein um das fast dreifache erhöhtes Risiko für Kinder mit atopischem Ekzem und Filaggrinmutationen, später Asthma zu entwickeln (van den Oord und Sheikh 2009).

Allerdings fanden wir innerhalb der Gruppe mit Filaggrinmutationen eine eindeutige Häufung von Kindern, die in der Zwischenzeit Heuschnupfen vom saisonalen Typ ausgebildet hatten (60% zu 36%). Dies wiederum korreliert mit Ergebnissen von van den Oord (van den Oord und Sheikh 2009), wenngleich das relative Risiko in unserer Kohorte etwas niedriger war. Die ersten Symptome waren bei den Kindern mit Filaggrinmutation tendenziell etwas später zu beobachten.

5.4 Prognosefaktoren für die Entwicklung von Asthma bronchiale

Ein frühes atopisches Ekzem stellt neben der positiven Familienanamnese einen der wichtigsten Risikofaktoren für die spätere Entwicklung einer Asthmaerkrankung dar. Es wäre zum Zwecke zielgerichteter Präventionsmaßnahmen gegen eine spätere Asthmaerkrankung wünschenswert, geeignete diagnostische Methoden und verlässliche Biomarker zur Früherkennung der gefährdeten Kinder zu identifizieren.

Von unserem Gesamtkollektiv hatten bis zum Zeitpunkt der Nacherhebung 36,9% asthmatische Symptome entwickelt.

Das Vorhandensein von Mutationen im Filaggrin-Gen war in unserem Patientenkollektiv nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Asthma während des Beobachtungsintervalls assoziiert (30% gegenüber 40% ohne Filaggrinmutationen). Aufgrund unserer Daten scheint eine Filaggrintypisierung zur Identifikation von Risikopatienten für späteres Asthma bei Kindern mit atopischem Ekzem nicht hilfreich. Im Gegensatz dazu errechneten Marenholz et al. in einer retrospektiven Untersuchung von Daten aus der MAS-Studie für Kinder mit atopischem Ekzem, die gleichzeitig Träger von Filaggrinmutationen sind, eine Erkrankungsrate von 45,9% bis zum Alter von 13 Jahren (Marenholz et al. 2009). Auch van den Oord et al. errechneten eine Odds Ratio von 2,73 in Fall-Kontroll-Studien für die Assoziation zwischen Filaggrinmutationen und Asthma bei Patienten mit atopischem Ekzem (van den Oord und Sheikh 2009).

Dagegen hatte sich bei den Kindern mit bei Eingangsuntersuchung diagnostizierter Nahrungsmittelallergie mit 47,4% gegenüber 26,1% bei Patienten ohne Nahrungsmittelallergien deutlich häufiger Asthma entwickelt ($p < 0.05$). Somit

ist eine manifeste Nahrungsmittelallergie bei frühem atopischen Ekzem in unserer Untersuchung als starker Prädiktor für späteres Asthma einzustufen. Dies entspricht den Ergebnissen von Marenholz et al., die für diese Subgruppe einen Wert von 54,9% erhielten (Marenholz et al. 2009). In einer Publikation von Brockow et al. von 2009 wird das Risiko von Kindern mit frühen Nahrungsmittelsensibilisierungen, bis zum Alter von 6 Jahren Asthma zu entwickeln, mit 11% gegenüber 3% bei Kindern ohne Sensibilisierung auf Nahrungsmittel angegeben (Brockow et al. 2009). Allerdings wurde hier eine Geburtskohorte betrachtet, die sowohl Kinder mit als auch ohne atopischem Ekzem enthielt, daher die deutlich niedrigeren Werte.

Die Kombination der beiden Merkmale „Filaggrinmutation“ und „Nahrungsmittelallergie“, die in unserem Kollektiv 10 Probanden aufwiesen, führte interessanterweise zu keiner signifikant erhöhten Rate an Asthmaerkrankungen (40% gegenüber 36,4% in der Vergleichsgruppe) im Beobachtungszeitraum (im Durchschnitt 7,6 Jahre; durchschnittliches Alter bei der Nachuntersuchung 8,3 Jahre). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu von Marenholz et al. veröffentlichten Berechnungen, wonach bei Kleinkindern mit atopischem Ekzem und einer Nahrungsmittelallergie beim Vorliegen von Filaggrinmutationen mit einem positiven Vorhersagewert von 100% eine spätere Asthmaerkrankung prognostiziert werden könne (Marenholz et al. 2009). Trotz des vergleichsweise kürzeren Beobachtungsintervalls in unserer Studie und der noch zu erwartenden leichten Steigung der Werte für die Asthmainzidenz können wir diese Ergebnisse mit unseren Zahlen nicht bestätigen.

5.5 Prognosefaktoren für eine Persistenz des Ekzems

Bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Probanden war das atopische Ekzem in 64,6% der Fälle persistent. Ricci et al. fanden in einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum eine Persistenzrate von 48% (Ricci et al. 2010), in einer Untersuchung von Illi et al. zeigten 56,7% der Kinder mit frühem AE bis zum Alter von 7 Jahren ein persistierendes oder zumindest intermittierendes Ekzem (Illi et al. 2004).

In unserem Patientenkollektiv war weder bei den Kindern mit Filaggrinmutationen (70% zu 62,2% ohne *FLG*-Mutation) noch bei denen mit

Nahrungsmittelallergien (60,5% zu 69,6% ohne NM-Allergie) eine deutliche Erhöhung der Persistenzrate festzustellen, beide Kriterien stellen für sich somit keine brauchbaren Prognosefaktoren dar. In einer Studie von Barker et al. lag der prozentuale Anteil von Patienten mit Filaggrinmutationen innerhalb der Gruppe der Patienten mit bis zum Erwachsenenalter persistierendem Ekzem dagegen bei 42% (Barker et al. 2007).

Dagegen scheint die Kombination von Nahrungsmittelallergien und *FLG*-Mutationen, mit der Einschränkung der eher geringen Fallzahlen in dieser Studie, durchaus eine Rolle spielen zu können (80% zu 62% ohne die Kombination).

5.6 Verlauf der Nahrungsmittelallergien

5.6.1 Art der Nahrungsmittel

Die von den Eltern anamnestisch als Auslöser der allergischen Reaktionen ihrer Kinder angegebenen und im Rahmen der doppelblind placebo-kontrollierten Provokationstestung verifizierten Nahrungsmittel waren in den meisten Fällen Hühnerei, dicht gefolgt von Kuhmilch, erst mit großem Abstand folgten Erdnuss und sonstige Nahrungsmittel wie Weizen, Soja oder Fisch. Besonders häufig trat die Kombination einer Kuhmilchallergie mit einer gleichzeitigen Hühnereiallergie auf. Diese Kombination wiesen beispielsweise auch fünf der sieben Erdnussallergiker zusätzlich auf. Niggemann et al. erhielten bei Provokationstestungen innerhalb ihrer Gruppe von Kindern mit atopischem Ekzem und Nahrungsmittelallergie auf Hühnerei in 70% positive Reaktionen, gefolgt von Kuhmilch mit 51%, Weizen (44%) und Soja (16%) (Niggemann et al. 1999). Eine australische Studie von Osborne et al., in der die Häufigkeit von Allergien auf bestimmte Nahrungsmittel ebenfalls durch Provokationstestungen ermittelt wurde, ergab übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, dass bei ihren Patienten eine Hühnereiallergie fast dreimal so oft vorlag wie eine Erdnussallergie. Auf Kuhmilch als Allergen wurde hier allerdings nicht per Provokation getestet (Osborne et al. 2011).

Die allgemeine Persistenzrate der Nahrungsmittelallergien bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach durchschnittlich 6,7 Jahren betrug 71,4%, wobei die Allergien auf Kuhmilch am häufigsten bereits vergangen waren (Persistenz 33,3%), während die Erdnussallergien die stärkste Tendenz zur Persistenz hatten (83,3%).

Ältere Studien hatten eine Persistenz der Kuhmilchallergie von 13% bis zum Alter von drei Jahren gefunden (Bishop et al. 1990; Host und Halken 1990), aktuellere Veröffentlichungen jedoch zeigten ähnlich hohe Persistenzraten von 88% zum Zeitpunkt der Einschulung (Skripak et al. 2007) bzw. bis zu 63% bis zum Alter von acht Jahren (Santos et al. 2010). Alle Vergleichswerte müssen in Relation zu den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen und ursprünglichen Zusammensetzung der Gruppe gesehen werden.

5.6.2 Reaktionsmuster

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, also im Kleinkindalter, manifestierte sich die Nahrungsmittelallergie in der großen Mehrzahl der Fälle in Form von Hautsymptomen. Haut- und Lungensymptome traten im Kontext einer Kuhmilch- und einer Hühnereiallergie ähnlich oft auf, wohingegen Symptome des Gastrointestinaltrakts am häufigsten mit einer Hühnereiallergie assoziiert wurden. Die zwei Fälle von anaphylaktischen Reaktionen wurden in je einem Fall von Hühnerei- und Erdnussallergen ausgelöst. Reaktionen an mehr als einem Organsystem wurden, bezogen auf ein bestimmtes Nahrungsmittelallergen, in 31,6% und, bezogen auf alle getesteten Nahrungsmittelallergene, in 39,5% der Fälle registriert. Santos et al. ermittelten 2010 in einer Studie, die wiederum Probanden mit und ohne atopisches Ekzem beinhaltete, bezogen auf Kuhmilch als auslösendes Allergen in 51% der Fälle Symptome an mehr als einem Organsystem (Santos et al. 2010).

Bei den Patienten mit persistierender Nahrungsmittelallergie waren weiterhin Hautsymptome am häufigsten, in zwei Fällen wurde von Anaphylaxie berichtet. Interessanterweise lagen bei der Wiedervorstellung der Patienten im Vergleich zur Eingangsuntersuchung prozentual häufiger Manifestationen an mehreren Organsystemen vor (40% bezogen auf ein bestimmtes Allergen bzw. 52% bezogen auf alle getesteten).

Zusammenfassend hatten Kinder mit atopischem Ekzem in den ersten beiden Lebensjahren und nachgewiesener Nahrungsmittelallergie gegenüber Kindern mit AE ohne Nahrungsmittelallergie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Ausweitung des Sensibilisierungsspektrums sowie respiratorische allergische Erkrankungen (RCA, Asthma bronchiale). Dagegen war der Nachweis von Filaggrinmutationen in unserem

Patientengut nicht mit einem höheren Asthmarisiko assoziiert. Patienten mit Mutationen im Filaggringen litten jedoch im Durchschnitt an einem schwereren Ekzem.

6. Zusammenfassung

Das früh auftretende atopische Ekzem ist häufig mit Nahrungsmittelsensibilisierungen, Nahrungsmittelallergien und später mit Asthma assoziiert. Vor kurzem wurde berichtet, dass das Vorhandensein von Nullmutationen im Filaggrin-Gen bei Kleinkindern mit atopischem Ekzem und Nahrungsmittelsensibilisierungen eine spätere Asthmaerkrankung mit einer Spezifität und einem positiven Vorhersagewert von 100% prognostiziert.

Um den Vorhersagewert von frühem atopischem Ekzem, Nahrungsmittelsensibilisierungen bzw. –allergien, den häufigsten Filaggrinmutationen und deren Kombinationen hinsichtlich der Persistenz des Ekzems und des Auftretens von Asthmaerkrankungen in der Kindheit zu bewerten, haben wir in einer Pilotstudie eine Kohorte von 65 Kindern mit früh aufgetretenem Ekzem untersucht, von denen 38 eine durch doppelblind placebokontrollierte Provokationstestung diagnostizierte Nahrungsmittelallergie aufwiesen. Alle Kinder wurden bei Erstvorstellung in der Klinik für Dermatologie und Allergologie (Durchschnittsalter 1 Jahr) und bei einer für diese Studie durchgeführten Nacherhebung (Durchschnittsalter 8 Jahre) untersucht. Hierbei wurden neben dem klinischen Befund auch das Sensibilisierungsmuster und der Filaggrinstatus der Kinder ermittelt.

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab, dass eine nachgewiesene Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit atopischem Ekzem hinsichtlich der Persistenz des Ekzems kein relevanter Faktor war. Dagegen waren spätere Asthmaerkrankungen bei den Kindern mit Nahrungsmittelallergie etwa doppelt so häufig, außerdem zeigten diese ein deutlich höheres Risiko einer Ausweitung des Sensibilisierungsspektrums in der weiteren Kindheit.

Bei denjenigen Kindern unserer Kohorte, die Mutationen im Filaggrin-Gen aufwiesen, war das Ekzem im Durchschnitt deutlich schwerer, *FLG*-Mutationen stellten jedoch weder für die Persistenz des Ekzems noch für eine spätere Asthmaerkrankung einen Risikofaktor dar. Zudem waren Filaggrinmutationen nicht signifikant mit Nahrungsmittelallergien assoziiert.

Somit lässt sich festhalten, dass in unserem Patientenkollektiv Filaggrinmutationen keinen brauchbaren Prognosefaktor für eine Asthmaerkrankung darstellten, wohl aber eine manifeste Nahrungsmittelallergie.

Eine Persistenz des Ekzems kann weder durch Erhebung des Filaggrinstatus des Kindes noch durch die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie per se zuverlässig prognostiziert werden, allerdings scheint die Kombination der Merkmale Filaggrinmutation plus Nahrungsmittelallergie das Risiko dafür zu erhöhen.

7. Literaturverzeichnis

Aberg, N. (1993). "Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors." Clin Exp Allergy **23**(10): 829-834.

Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., Hamid, Q., Kapp, A., Leung, D. Y., Lipozencic, J., Luger, T. A., Muraro, A., Novak, N., Platts-Mills, T. A., Rosenwasser, L., Scheynius, A., Simons, F. E., Spergel, J., Turjanmaa, K., Wahn, U., Weidinger, S., Werfel, T., Zuberbier, T. (2006). "Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 152-169.

Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., Williams, H. (2006). "Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys." Lancet **368**(9537): 733-743.

Asher, M. I. and Weiland, S. K. (1998). "The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee." Clin Exp Allergy **28 Suppl 5**: 52-66; discussion 90-51.

Barker, J. N., Palmer, C. N., Zhao, Y., Liao, H., Hull, P. R., Lee, S. P., Allen, M. H., Meggitt, S. J., Reynolds, N. J., Trembath, R. C., McLean, W. H. (2007). "Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood." J Invest Dermatol **127**(3): 564-567.

Baurecht, H., Irvine, A. D., Novak, N., Illig, T., Bühler, B., Ring, J., Wagenpfeil, S., Weidinger, S. (2007). "Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data." J Allergy Clin Immunol **120**(6): 1406-1412.

Bieber, T. (2008). "Atopic dermatitis." N Engl J Med **358**(14): 1483-1494.

Bishop, J. M., Hill, D. J., Hosking, C. S. (1990). "Natural history of cow milk allergy: clinical outcome." J Pediatr **116**(6): 862-867.

Breuer, K., Heratizadeh, A., Wulf, A., Baumann, U., Constien, A., Tetau, D., Kapp, A., Werfel, T. (2004). "Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis." Clin Exp Allergy **34**(5): 817-824.

Breuer, K., Kapp, A., Werfel, T. (2003). "[The impact of food allergy in patients with atopic dermatitis]." Hautarzt **54**(2): 121-129.

Brockow, I., Zutavern, A., Hoffmann, U., Grübl, A., von Berg, A., Koletzko, S., Filipiak, B., Bauer, C. P., Wichmann, H. E., Reinhardt, D., Berdel, D., Krämer, U., Heinrich, J. (2009). "Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study." J Investig Allergol Clin Immunol **19**(3): 180-187.

Brown, S. J. and McLean, W. H. (2009). "Eczema genetics: current state of knowledge and future goals." J Invest Dermatol **129**(3): 543-552.

Bruijnzeel-Koomen, C., Ortolani, C., Aas, K., Bindslev-Jensen, C., Björkstén, B., Moneret-Vautrin, D., Wüthrich, B. (1995). "Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee." Allergy **50**(8): 623-635.

Burks, A. W., Mallory, S. B., Williams, L. W., Shirrell, M. A. (1988). "Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions." J Pediatr **113**(3): 447-451.
Burks, W. (2003). "Skin manifestations of food allergy." Pediatrics **111**(6 Pt 3): 1617-1624.
Burks, W. and Ballmer-Weber, B. K. (2006). "Food allergy." Mol Nutr Food Res **50**(7): 595-603.
Burton, P. R., Tobin, M. D., Hopper, J. L. (2005). "Key concepts in genetic epidemiology." Lancet **366**(9489): 941-951.
Candi, E., Schmidt, R., Melino, G. (2005). "The cornified envelope: a model of cell death in the skin." Nat Rev Mol Cell Biol **6**(4): 328-340.
Dale, B. A., Resing, K. A., Lonsdale-Eccles, J. D. (1985). "Filaggrin: a keratin filament associated protein." Ann N Y Acad Sci **455**: 330-342.
Eller, E., Kjaer, H. F., Høst, A., Andersen, K. E., Bindslev-Jensen, C. (2010). "Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort." Pediatr Allergy Immunol **21**(2 Pt 1): 307-314.
Emmett, S. E., Angus, F. J., Fry, J. S., Lee, P. N. (1999). "Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members." Allergy **54**(4): 380-385.
Flohr, C., England, K., Radulovic, S., McLean, W. H., Campbel, L. E., Barker, J., Perkin, M., Lack, G. (2010). "Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age." Br J Dermatol **163**(6): 1333-1336.
Hanifin, J. M. (1999). "Diagnostic criteria for atopic dermatitis: consider the context." Arch Dermatol **135**(12): 1551.
Henderson, J., Northstone, K., Lee, S. P., Liao, H., Zhao, Y., Pembrey, M., Mukhopadhyay, S., Smith, G. D., Palmer, C. N., McLean, W. H., Irvine, A. D. (2008). "The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study." J Allergy Clin Immunol **121**(4): 872-877 e879.
Hill, D. J., Hosking, C. S., de Benedictis, F. M., Oranje, A. P., Diepgen, T. L., Bauchau, V. (2008). "Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study." Clin Exp Allergy **38**(1): 161-168.
Host, A. and Halken, S. (1990). "A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction." Allergy **45**(8): 587-596.
Howell, M. D., Kim, B. E., Gao, P., Grant, A. V., Boguniewicz, M., Debenedetto, A., Schneider, L., Beck, L. A., Barnes, K. C., Leung, D. Y. (2007). "Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression." J Allergy Clin Immunol **120**(1): 150-155.
Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Grüber, C., Niggemann, B., Wahn, U. (2004). "The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma." J Allergy Clin Immunol **113**(5): 925-931.
Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Niggemann, B., Sommerfeld, C., Wahn, U. (2001). "The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood." J Allergy Clin Immunol **108**(5): 709-714.
Johansson, S. G., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., Motala, C., Ortega Martell, J. A., Platts-Mills, T. A., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P., Williams, H. C. (2004). "Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003." J Allergy Clin Immunol **113**(5): 832-836.

Kay, J., Gawkrodger, D. J., Mortimer, M. J., Jaron, A. G. (1994). "The prevalence of childhood atopic eczema in a general population." J Am Acad Dermatol **30**(1): 35-39.
Kornizky, Y., Topilsky, M., Fireman, E., Kivity, S., Kivity, S. (1999). "Specific IgE antibodies to aeroallergens and food among Israelis." Ann Allergy Asthma Immunol **83**(2): 149-152.
Kunz, B., Oranje, A. P., Labrèze, L., Stalder, J. F., Ring, J., Taïeb, A. (1997). "Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis." Dermatology **195**(1): 10-19.
Kuokkanen, K. (1969). "Ichthyosis vulgaris. A clinical and histopathological study of patients and their close relatives in the autosomal dominant and sex-linked forms of the disease." Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) **62**: 1-72.
Leo, H. L., Bender, B. G., Leung, S. B., Tran, Z. V., Leung, D. Y. (2004). "Effect of pimecrolimus cream 1% on skin condition and sleep disturbance in children with atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **114**(3): 691-693.
Leung, D. Y., Bhan, A. K., Schneeberger, E. E., Geha, R. S. (1983). "Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies." J Allergy Clin Immunol **71**(1 Pt 1): 47-56.
Leung, D. Y. and Bieber, T. (2003). "Atopic dermatitis." Lancet **361**(9352): 151-160.
Lever, R., MacDonald, C., Waugh, P., Aitchison, T. (1998). "Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs." Pediatr Allergy Immunol **9**(1): 13-19.
Listwan, P. and Rothnagel, J. A. (2004). "Keratin bundling proteins." Methods Cell Biol **78**: 817-827.
Marenholz, I., Kerscher, T., Bauerfeind, A., Esparza-Gordillo, J., Nickel, R., Keil, T., Lau, S., Rohde, K., Wahn, U., Lee, Y. A. (2009). "An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma." J Allergy Clin Immunol **123**(4): 911-916.
Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F. (1988). "A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells." Nucleic Acids Res **16**(3): 1215.
Mischke, D., Korge, B. P., Marenholz, I., Volz, A., Ziegler, A. (1996). "Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21." J Invest Dermatol **106**(5): 989-992.
Möhrenschlager, M., Haberl, V. M., Krämer, U., Behrendt, H., Ring, J. (2007). "Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study." Pediatr Allergy Immunol **18**(1): 5-9.
Morar, N., Willis-Owen, S. A., Moffatt, M. F., Cookson, W. O. (2006). "The genetics of atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 24-34; quiz 35-26.
Nickel, R., Lau, S., Niggemann, B., Grüber, C., von Mutius, E., Illi, S., Kulig, M., Wahn, U. (2002). "Messages from the German Multicentre Allergy Study." Pediatr Allergy Immunol **13 Suppl 15**: 7-10.
Niggemann, B., Reibel, S., Roehr, C. C., Felger, D., Ziegert, M., Sommerfeld, C., Wahn, U. (2001). "Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **108**(6): 1053-1058.
Niggemann, B., Reibel, S., Wahn, U. (2000). "The atopy patch test (APT)-- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis." Allergy **55**(3): 281-285.

Niggemann, B., Sielaff, B., Beyer, K., Binder, C., Wahn, U. (1999). "Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis." Clin Exp Allergy **29**(1): 91-96.
Novak, N., Baurecht, H., Schäfer, T., Rodriguez, E., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Heinrich, J., Behrendt, H., Ring, J., Wichmann, E., Illig, T., Weidinger, S. (2008). "Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel." J Invest Dermatol **128**(6): 1430-1435.
Novak, N. and Bieber, T. (2003). "Allergic and nonallergic forms of atopic diseases." J Allergy Clin Immunol **112**(2): 252-262.
Novak, N. and Bieber, T. (2005). "[Pathogenesis of atopic eczema]." J Dtsch Dermatol Ges **3**(12): 994-1004; quiz 1005-1006.
O'Regan, G. M., Sandilands, A., McLean, W. H., Irvine, A. D. (2008). "Filaggrin in atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **122**(4): 689-693.
Osawa, R., Akiyama, M., Shimizu, H. (2011). "Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders." Allergol Int **60**(1): 1-9.
Osborne, N. J., Koplin, J. J., Martin, P. E., Gurrin, L. C., Lowe, A. J., Matheson, M. C., Ponsonby, A. L., Wake, M., Tang, M. L., Dharmage, S. C., Allen, K. J. (2011). "Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants." J Allergy Clin Immunol **127**(3): 668-676 e661-662.
Osterballe, M., Hansen, T. K., Mortz, C. G., Høst, A., Bindslev-Jensen, C. (2005). "The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults." Pediatr Allergy Immunol **16**(7): 567-573.
Palmer, C. N., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. P., Goudie, D. R., Sandilands, A., Campbell, L. E., Smith, F. J., O'Regan, G. M., Watson, R. M., Cecil, J. E., Bale, S. J., Compton, J. G., DiGiovanna, J. J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Sergeant, A., Munro, C. S., El Houate, B., McElreavey, K., Halkjaer, L. B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S., McLean, W. H. (2006). "Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis." Nat Genet **38**(4): 441-446.
Park, J. H., Choi, Y. L., Namkung, J. H., Kim, W. S., Lee, J. H., Park, H. J., Lee, E. S., Yang, J. M. (2006). "Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables." Br J Dermatol **155**(4): 778-783.
Presland, R. B., Coulombe, P. A., Eckert, R. L., Mao-Qiang, M., Feingold, K. R., Elias, P. M. (2004). "Barrier function in transgenic mice overexpressing K16, involucrin, and filaggrin in the suprabasal epidermis." J Invest Dermatol **123**(3): 603-606.
Ricci, G., Patrizi, A., Baldi, E., Menna, G., Tabanelli, M., Masi, M. (2006). "Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases." J Am Acad Dermatol **55**(5): 765-771.
Ricci, G., Patrizi, A., Giannetti, A., Dondi, A., Bendandi, B., Masi, M. (2010). "Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study." Clin Mol Allergy **8**: 8.
Ring, J. (2005). Angewandte Allergologie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
Rodriguez, E., Baurecht, H., Herberich, E., Wagenpfeil, S., Brown, S. J., Cordell, H.J., Irvine, A. D., Weidinger, S. (2009). "Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease." J Allergy Clin Immunol **123**(6): 1361-1370 e1367.

Sampson, H. A. (1988). "Jerome Glaser lectureship. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **81**(4): 635-645.
Santos, A., Dias, A., Pinheiro, J. A. (2010). "Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy." Pediatr Allergy Immunol **21**(8): 1127-1134.
Schafer, T., Kramer, U., Dockery, D., Vieluf, D., Behrendt, H., Ring, J. (1999). "What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany." Allergy Asthma Proc **20**(1): 23-27.
Schmid-Grendelmeier, P., Simon, D., Simon, H. U., Akdis, C. A., Wüthrich, B. (2001). "Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis)." Allergy **56**(9): 841-849.
Schuttelaar, M. L., Kerkhof, M., Jonkman, M. F., Koppelman, G. H., Brunekreef, B., de Jongste, J. C., Wijga, A., McLean, W. H., Postma, D. S. (2009). "Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure." Allergy.
Sergeant, A., Campbell, L. E., Hull, P. R., Porter, M., Palmer, C. N., Smith, F. J., McLean, W. H., Munro, C. S. (2008). "Heterozygous Null Alleles in Filaggrin Contribute to Clinical Dry Skin in Young Adults and the Elderly." J Invest Dermatol.
Skripak, J. M., Matsui, E. C., Mudd, K., Wood, R. A. (2007). "The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy." J Allergy Clin Immunol **120**(5): 1172-1177.
Smith, F. J., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Sandilands, A., Campbell, L. E., Zhao, Y., Liao, H., Evans, A. T., Goudie, D. R., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Munro, C. S., Sergeant, A., O'Regan, G., Bale, S. J., Compton, J. G., DiGiovanna, J. J., Presland, R. B., Fleckman, P., McLean, W. H. (2006). "Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris." Nat Genet **38**(3): 337-342.
Spergel, J. M. and Paller, A. S. (2003). "Atopic dermatitis and the atopic march." J Allergy Clin Immunol **112**(6 Suppl): S118-127.
Steinert, P. M., Cantieri, J. S., Teller D. C., Lonsdale-Eccles, J. D., Dale, B. A. (1981). "Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments." Proc Natl Acad Sci U S A **78**(7): 4097-4101.
Tay, Y. K., Khoo, B. P., Goh, C. L. (1999). "The epidemiology of atopic dermatitis at a tertiary referral skin center in Singapore." Asian Pac J Allergy Immunol **17**(3): 137-141.
Taylor, B., Wadsworth, J., Wadsworth, M., Peckham, C. (1984). "Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war." Lancet **2**(8414): 1255-1257.
van den Oord, R. A. and Sheikh, A. (2009). "Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis." BMJ **339**: b2433.
Weidinger, S., Baurecht, H., Wagenpfeil, S., Henderson, J., Novak, N., Sandilands, A., Chen, H., Rodriguez, E., O'Regan, G. M., Watson, R., Liao, H., Zhao, Y., Barker, J. N., Allen, M., Reynolds, N., Meggitt, S., Northstone, K., Smith, G. D., Strobl, C., Stahl, C., Kneib, T., Klopp, N., Bieber, T., Behrendt, H., Palmer, C.N., Wichmann, H. E., Ring, J., Illig, T., McLean, W. H., Irvine, A. D. (2008). "Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk." J Allergy Clin Immunol **122**(3): 560-568 e564.

Weidinger, S., Illig, T., Baurecht, H., Irvine, A. D., Rodriguez, E., Diaz-Lacava, A., Klopp, N., Wagenpfeil, S., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. P., Palmer, C. N., Jenneck, C., Maintz, L., Hagemann, T., Behrendt, H., Ring, J., Nothen, M. M., McLean, W. H., Novak, N. (2006). "Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 214-219.

Weidinger, S., O'Sullivan, M., Illig, T., Baurecht, H., Depner, M., Rodriguez, E., Ruether, A., Klopp, N., Vogelberg, C., Weiland, S. K., McLean, W. H., von Mutius, E., Irvine, A. D., Kabesch, M. (2008). "Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children." J Allergy Clin Immunol.

Weidinger, S., O'Sullivan, M., Illig, T., Baurecht, H., Depner, M., Rodriguez, E., Ruether, A., Klopp, N., Vogelberg, C., Weiland, S. K., McLean, W. H., von Mutius, E., Irvine, A. D., Kabesch, M. (2008). "Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children." J Allergy Clin Immunol **121**(5): 1203-1209 e1201.

Weidinger, S., Rodriguez, E., Stahl, C., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Illig, T., Novak, N. (2007). "Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis." J Invest Dermatol **127**(3): 724-726.

Wells, R. S. and Kerr, C. B. (1966). "Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population." Br Med J **1**(5493): 947-950.

Werfel, T. (2008). "Food allergy." J Dtsch Dermatol Ges **6**(7): 573-583.

Werfel, T., Ballmer-Weber, B., Eigenmann, P. A., Niggemann, B., Rancé, F., Turjanmaa, K., Worm, M. (2007). "Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN." Allergy **62**(7): 723-728.

Williams, H. and Flohr, C. (2006). "How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **118**(1): 209-213.

Wuthrich, B. (1999). "Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis." Ann Allergy Asthma Immunol **83**(5): 464-470.

8. Abkürzungsverzeichnis

AE	Atopisches Ekzem
FLG	Filaggrin
IV	Ichthyosis vulgaris
IgE	Immunglobulin E
OAS	Orales Allergiesyndrom
EAST	Enzyme-linked Allergo-Sorbens Test
DBPCFC	Double blind placebo controlled food challenge
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
MIRIAM	Multi-center International Study on Risk Assessment of Indoor and Outdoor Air Pollution on Allergy and Eczema Morbidity
IGA	Investigator's global assessment
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
GENEVA	Genetic Evaluation of Atopy
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
CAP-FEIA	CAP-Fluoroenzymeimmunoassay
MALDI-TOF MS	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of flight mass spectrometry
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
MAS	Multicenter Allergy Study
NM	Nahrungsmittel
RCA	Rhinoconjunctivitis allergica

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Einflussfaktoren des atopischen Ekzems 7
Abbildung 2: Lokalisation des Filaggrin-Gens auf Chromosom 1q21 10
Abbildung 3: Der *Cornified Cell Envelope* 10
Abbildung 4: Filament aggregating protein – Filaggrin (modifiziert nach O'Regan 2008 (O'Regan et al. 2008)) 11
Abbildung 5: Das Filaggrin-Gen: Spektrum an Mutationen 12
Abbildung 6: Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel (modifiziert nach Bruijnzeel-Koomen C. et al. 1995 (Bruijnzeel-Koomen et al. 1995)) 13
Abbildung 7: Altersbezogene Häufigkeit bestimmter Allergene als Auslöser von Nahrungsmittelallergien 15
Abbildung 8: Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie 18
Abbildung 9: Der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)……..... 24

Tabelle 1: Allgemeine Beschreibung des Patientengutes 30
Tabelle 2: Sensibilisierungsmuster 32
Tabelle 3: Charakteristika der Patienten mit und ohne Filaggrinmutationen 35

10. Anhang

10.1 Selbstausfüllfragebogen

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring
Biedersteinerstr. 29 - 80802 München

Selbstausfüllfragebogen

Name und Geburtsdatum des Kindes:_______________________________________

✂ -

(wird vom Behandler abgetrennt)

ID-Nummer: |___|___| |___|___| |___|___|___|___|

1	**Geburtsdatum des Kindes**	Tag Monat Jahr |___|___| . |___|___| . |___|___|
2	**Geschlecht**	Männlich ❑ Weiblich ❑
3	**Wer füllt den Fragebogen aus?**	Vater ❑ Mutter ❑ andere Person ❑
4	**Bitte geben Sie aktuelles Gewicht und Größe des Kindes an** (ohne Schuhe, leicht bekleidet)	_______ kg _______ cm
5	**Besonderheiten bei Geburt** (Frühgeburt, Kaiserschnitt, etc.)?	______________________
6	**Wieviele Wochen wurde Ihr Kind gestillt?** **a) Wieviele Wochen davon wurde es voll (ausschließlich) gestillt?**	_______ Wochen _______ Monate _______ Wochen _______ Monate

7	**Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Asthma?**	Ja ❑ Nein ❑ *(Wenn NEIN, bitte weiter bei Frage 8)*	
	Wenn JA, dann: **a) Wurde das Asthma von einem Arzt diagnostiziert?**	Ja ❑ Nein ❑	
	b) In welchem Alter des Kindes trat das Asthma (die typischen Beschwerden) zum ersten Mal auf?	Mit _____ Jahren	
	c) Besteht das Asthma weiterhin? *Wenn NEIN*, seit welchem Alter ist das Kind beschwerdefrei?	Ja ❑ Nein ❑ _____ Jahre (Alter)	
	d) Benötigt Ihr Kind wegen des Asthmas eine Dauertherapie?	Ja ❑ Nein ❑	
	e) Ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten wegen Asthma behandelt worden? *Wenn JA*, bitte Medikamente angeben:	Ja ❑ Nein ❑ _____ _____ _____	
	f) Welches sind die Auslöser von Asthmaanfällen bei Ihrem Kind?	Infekt Anstrengung Allergene (Tierhaare, Pollen, Hausstaubmilben, andere) Nahrungsmittel Andere Auslöser: _____ _____ _____	❑ ❑ ❑ ❑ ❑

8	**Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Heuschnupfen?**	Ja ❑ Nein ❑ *(Wenn NEIN, bitte weiter bei Frage 9)*	
	Wenn JA, dann: **a) in welchem Alter des Kindes trat der Heuschnupfen zum ersten Mal auf?**	Mit _____ Jahren	
	b) Besteht der Heuschnupfen weiterhin? *Wenn NEIN*, seit welchem Alter ist das Kind beschwerdefrei?	Ja ❑ Nein ❑ _____ Jahre (Alter)	
	c) In welchen Monaten treten die Heuschnupfenbeschwerden auf?	Ganzjährig Bestimmte Monate	❑ ❑ ➥ Welche? _____ _____
	d) Ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten wegen Heuschnupfen behandelt worden? *Wenn JA*, bitte Medikamente angeben:	Ja ❑ Nein ❑ _	
	e) Wurde/wird bei Ihrem Kind wegen Heuschnupfen eine Hyposensibilisierung durchgeführt? *Wenn JA*, welche Art der Hyposensibilisierung?	Ja ❑ Nein ❑ _	

9	**Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis)?**	Ja ❑ Nein ❑ *(Wenn NEIN, bitte weiter bei Frage 10)*
	Wenn JA, dann: **a) In welchem Alter des Kindes trat die Neurodermitis zum ersten Mal auf?**	Mit _____ Monaten, _____ Jahren
	b) Besteht die Neurodermitis weiterhin? *Wenn NEIN*, seit welchem Alter ist das Kind beschwerdefrei?	Ja ❑ Nein ❑ _____ Jahre (Alter)
	Wenn JA, ist eine regelmäßige Behandlung mit folgenden Mitteln notwendig?	Basispflege ❑ Kortison äußerlich ❑ Andere Wirkstoffe äußerlich: Pimecrolimus (Elidel) ❑ Tacrolimus (Protopic) ❑ Andere ❑ ➥ Welche? _ Systemische (innerliche) Therapie ❑ ➥ Welche? _ Antihistaminika (Cetirizin, Fenistil, andere) ❑ Alternative Behandlung (Globuli etc.) ❑
	c) Ist Ihr Kind in den letzten 12 Monaten wegen Neurodermitis behandelt worden? *Wenn JA*, bitte Medikamente angeben:	Ja ❑ Nein ❑ _

	d) Musste Ihr Kind in den vergangenen Jahren wegen der Neurodermitis stationär behandelt werden? *Wenn JA*, wie oft und wie lange?	Ja ❑ Nein ❑ _	
	e) Musste Ihr Kind in den vergangenen Jahren wegen der Neurodermitis eine Kurmaßnahme durchführen? *Wenn JA*, wie oft und wie lange jeweils?	Ja ❑ Nein ❑ _	
10	**Hat ein Arzt bei Ihrem Kind in den vergangenen Jahren eine der folgenden Krankheiten festgestellt?**	Bronchitis Mittelohrentzündung Polypen (Adenoide) Wurmerkrankungen Nahrungsmittelallergie Diabetes Chron.-entzündliche Darmerkrankung ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) Sonstige (bitte nennen) _	❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑
11	**Hat ein Arzt bei Ihrem Kind jemals eine Nahrungsmittelallergie oder –unverträglichkeit diagnostiziert?**	Ja ❑ Nein ❑	
	Wenn JA, dann: **a) Wie ist diese diagnostiziert worden?**	Bluttest Hauttest Auslassversuch Belastung (Provokation)	❑ ❑ ❑ ❑

	b) Bei welchen Nahrungsmitteln?	_ _	
	c) Wie reagiert Ihr Kind auf die Nahrungsmittel?	Nahrungsmittel: _ Magen-Darm-Trakt (Durchfall, Erbrechen, Bauchweh) Haut (Quaddeln, Ekzem) Lunge (Luftnot, Asthma) Kreislaufkollaps Nahrungsmittel: _ Magen-Darm-Trakt (Durchfall, Erbrechen, Bauchweh) Haut (Quaddeln, Ekzem) Lunge (Luftnot, Asthma) Kreislaufkollaps Nahrungsmittel: _ Magen-Darm-Trakt (Durchfall, Erbrechen, Bauchweh) Haut (Quaddeln, Ekzem) Lunge (Luftnot, Asthma) Kreislaufkollaps	❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑
12	**In welchem Lebensmonat haben Sie mit der Beikost begonnen?**	_____ . Lebensmonat	
13	**Welche Lebensmittel wurden zuerst eingeführt?**	1. _ 2. _ 3. _	

14	**Hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr oder im zweiten Lebenshalbjahr folgende Nahrungsmittel bekommen?**	Kuhmilch Weizen / Dinkel Hühnerei Fisch	Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑	
15	**Welchen Muttermilchersatz haben Sie ihrem Kind gegeben?**	Kuhmilchbasis Sojabasis HA-Nahrung Extensivhydrolysat (z.B. Neocate)		❑ ❑ ❑ ❑
16	**Wurden während der Schwangerschaft und in der Stillzeit Milchsäurebakterien (Probiotika) eingenommen?**	Ja ❑ Nein ❑		
17	**Nimmt ihr Kind regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel ein?** *Wenn JA*, welche?	Ja ❑ Nein ❑ _		
18	**Hat ein Arzt bei Ihrem Kind jemals eine der folgenden Allergien festgestellt?**	Pollen Hausstaubmilben Tierhaare Schimmelpilze Insektengift mit Allgemeinreaktion Kontakt Sonstige	Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑ Ja ❑ Nein ❑	
19	**Während einer normalen Woche: Wie viele Stunden pro Tag (24 Stunden) verbringt Ihr Kind vor einem Bildschirm?** (Fernseher, Computer, Gameboy)		Sommer	Winter
		Weniger als 1 Std./Tag 1 bis 2 Std./Tag 3 bis 4 Std./Tag 5 Std. oder mehr	❑ ❑ ❑ ❑	❑ ❑ ❑ ❑

20	**Ist Ihr Kind aktives Mitglied in einem Sportverein / einer Sport-AG?** *Wenn JA*, welche Sportart betreibt Ihr Kind?	Ja ❑ Nein ❑ _		
21	**Wie viele Stunden in einer normalen Woche (7 Tage) ist Ihr Kind körperlich aktiv?** *Bitte jeweils die Anzahl der Stunden pro Woche für Sommer und Winter eintragen!*	leichte körperliche Aktivität (ohne Schwitzen, normale Atmung, z.B. Gehen)	Sommer _ _ _ _ _	Winter _ _ _ _ _
		mittelschwere körperliche Aktivität (etwas Schwitzen, leicht erhöhte Atmung z.B. Radfahren, Schwimmen, Skaten)	_ _ _ _ _	_ _ _ _ _
		schwere körperliche Aktivität (viel Schwitzen, schnelle Atmung, z.B. Ballspiele, Training	_ _ _ _ _	_ _ _ _ _
22	**Wie viele Stunden hält sich Ihr Kind an einem Werktag durchschnittlich draußen auf?**	Sommer _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Winter _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
23	**Hatte Ihr Kind seit der Geburt regelmäßig Kontakt zu Tieren?** *Wenn JA*, zu welchen Tieren in welchen Lebensjahren Ihres Kindes?	Ja ❑ Nein ❑		
24	**Hat Ihr Kind vor dem 3. Lebensjahr eine Gemeinschaftseinrichtung besucht?** (Kinderkrippe oder Tagesmutter mit drei oder mehr Kindern)	Ja ❑ Nein ❑		

25	**Wieviele Geschwister hat Ihr Kind?** **a) Wieviele davon sind älter als das betroffene Kind?**	_____ _____
26	**Wieviele Personen leben in ihrem Haushalt?**	_____
27	**Hatte eines der leiblichen Geschwister jemals eine der folgenden Krankheiten?** - Asthma - Heuschnupfen - Neurodermitis	Geburtsdatum _____ / Geschlecht _____ Asthma ❑ Heuschnupfen ❑ Neurodermitis ❑ Geburtsdatum _____ / Geschlecht _____ Asthma ❑ Heuschnupfen ❑ Neurodermitis ❑ Geburtsdatum _____ / Geschlecht _____ Asthma ❑ Heuschnupfen ❑ Neurodermitis ❑
28	**Hatte Mutter oder Vater des Kindes jemals eine der folgenden Krankheiten?** - Asthma - Heuschnupfen - Neurodermitis	**Mutter:** Geburtsdatum _____ Asthma ❑ Heuschnupfen ❑ Neurodermitis ❑ **Vater:** Geburtsdatum _____ Asthma ❑ Heuschnupfen ❑ Neurodermitis ❑

29	**Ist Ihr Kind nach den gängigen Empfehlungen (STIKO) geimpft worden?**	Ja ❑ Nein ❑	
	Wenn NEIN:	a) gar nicht	❑
		b) Folgende Impfungen wurden nicht durchgeführt: _ Aus welchem Grund? _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	❑
		c) nach verändertem Schema (später, Mehrfachimpfungen einzeln)	❑
		d) Kind wurde wegen der Neurodermitis nicht nach dem üblichen Schema geimpft	❑
		e) Kind wurde aus anderen Gründen nicht nach Schema geimpft	❑
		f) Kinderarzt hat verändertes Impfschema empfohlen	❑
		g) Eltern wollten verändertes Impfschema	❑
30	**Ist ihr Kind geimpft worden gegen:**	MMR Influenza Gelbfieber Windpocken	❑ ❑ ❑ ❑
	Gab es dabei Probleme? *Wenn JA,* welche?	Ja ❑ Nein ❑ _	

<table>
<tr><td>31</td><td>Wurde eine Vitamin-K-Prophylaxe durchgeführt?

(evtl. aus dem Vorsorgeheft übertragen)</td><td colspan="2">Ja ❑ Nein ❑</td></tr>
<tr><td rowspan="4">32</td><td rowspan="4">Wurden Vitamin-D-Präparate gegeben?

Wenn JA, welche (z.B. Vigantoletten) und in welchem Lebensalter?</td><td colspan="2">Ja ❑ Nein ❑</td></tr>
<tr><td>Präparat</td><td>Lebensalter</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
</table>

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Patienten, die zur Nachuntersuchung kommen, bitten wir, diesen Fragebogen sowie das Vorsorgeheft mitzubringen!

10.2 Untersucherbogen

UNTERSUCHER BOGEN

ID-Nr. _____

1.1 Untersucherinitialien |___|___|

1.2 Untersuchungsdatum |___|___|.|___|___|.200|___|

2.1 Geschlecht männlich □ weiblich □

Aufkleber

2.2 Geburtsdatum |___|___|.|___|___|.|___|___||___|___|
Tag Monat Jahr

3 GIBT ES FRAGEN/UNKLARHEITEN IM SAB?

Interview durch den Untersucher

4.1 Alter bei Erstvorstellung, Alter bei erstmaligen Auftreten der HV (aus der Akte) ?
_____Monate bzw. _____Jahre

5.1 Ekzemtyp bei Erstmanifestation ?

Generalisiert	1
Dissemeniert	2
Beugenekzeme	3
Lokalisiert (Wo?)_____	4
Nummulär	5
Prurigoform	6
„weepy“	7
Andere/nicht klassifizierbar: _____	8

5.2. Schweregrad bei Erstvorstellung

IGA	0	totally clear
	1	almost clear
	2	mild
	3	moderate
	4	severe
	5	very severe

SCORAD bei Erstvorstellung_____

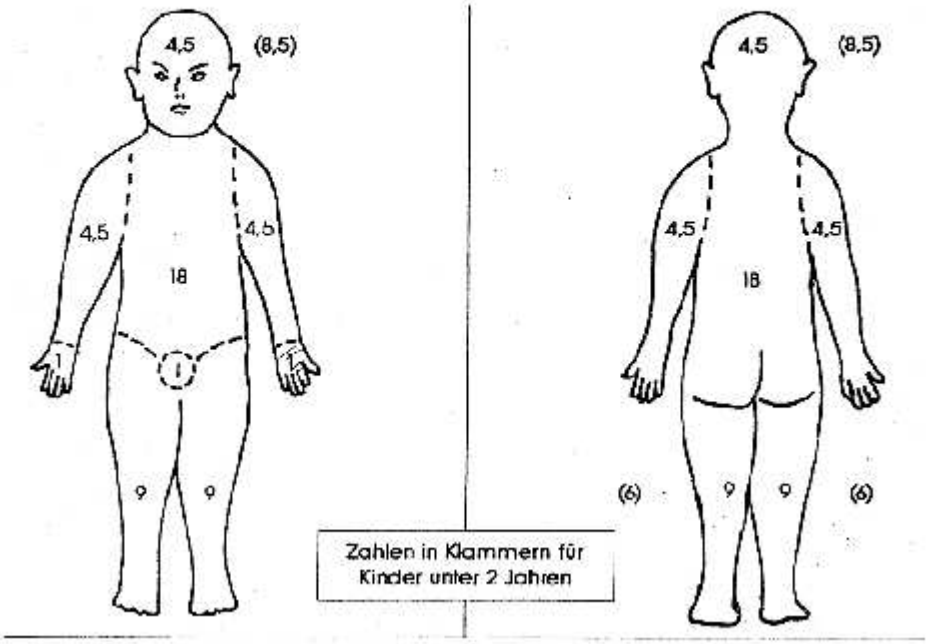
6.1. Ekzemtyp aktuell, falls Ekzem weiter bestehend

	Generalisiert	1
	Dissemeniert	2
	Beugenekzeme	3
	Lokalisiert (Wo?)_____	4
	Nummulär	5
	Prurigoform	6
	„weepy“	7
Andere/nicht klassifizierbar: _____		8

6.2. Schweregrad aktuell

IGA	0	totally clear
	1	almost clear
	2	mild
	3	moderate
	4	severe
	5	very severe

SCORAD



A: **AUSDEHNUNG** in %	/ 100

B: **INTENSITÄT**		
Kriterien	Intensität	
Erythem		Intensität Ekzem-Morphe
Ödem/Papeln o. Infiltr.		(repräsentatives Areal)
Nässen/Krusten		0 = keine
Exkoriation		1 = schwach
Lichenifikation		2 = mäßig
Trockenheit Trockenheit wird an nicht betroffenen Arealen beurteilt		3 = ausgeprägt

C: **SUBJEKTIVE SYMPTOME** Visuelle Analog-Skala
JUCKREIZ (0 - 10)
SCHLAFVERLUST (0 - 10)

SCORAD = A/5 + 7B/2 + C =

Hanifin und Rajka-Kriterien/Stigmata

MAJOR

- ☐ Juckreiz
- ☐ (alters-) typische Morphologie und Verteilung
- ☐ chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf
- ☐ positive Eigen- oder Familien-anamnese bezüglich Atopie (Asthma, allergische Rhino-konjunktivitis, atopisches Ekzem)

MINOR

- ☐ Hauttrockenheit
- ☐ Ichthyose
- ☐ palmare Hyperlinearität (I-Hände)
- ☐ Denny-Morgan-Falte
- ☐ Pityriasis alba
- ☐ Gesichtsblässe/-rötung
- ☐ periorbitale Schatten (halonierte Augen)
- ☐ Keratosis pilaris
- ☐ unspezifische Hand-und Fußekzeme
- ☐ Mamillenekzem
- ☐ Cheilitis
- ☐ weißer Dermographismus
- ☐ Beginn in frühem Lebensalter
- ☐ Juckreiz durch Schwitzen
- ☐ Wollunverträglichkeit
- ☐ Typ-I-Sensibilisierungen
- ☐ erhöhtes Serum-IgE
- ☐ Nahrungsmittelunverträglichkeit
- ☐ Beeinflussung durch Umweltfaktoren und emotionale Faktoren
- ☐ erhöhte Suszeptibilität für bakterielle und virale Hautinfektionen (S.aureus, Herpes simplex)
- ☐ vordere Halsfalten
- ☐ perifollikuläre Akzentuierung
- ☐ rezidiv. Konjunktivitis
- ☐ Keratokonus
- ☐ anteriorer subkapsulärer Katarakt

Einverständniserklärung: ☐**ja** ☐ **nein**
Blutentnahme : ☐**ja** ☐**nein**

11. Danksagung

Prof. Dr. med Stephan Weidinger und
PD Dr. med Christina Schnopp
für die Überlassung des interessanten Themas sowie die stets kompetente und vor allem freundschaftliche Betreuung und Unterstützung

Dipl. oec. troph. Claudia Kugler
für die Hilfe bei der Patientenauswahl und bei Fragen zu Provokationstestungen

Aline Naumann
für die Beratung beim Anfertigen der statistischen Berechnungen

Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring
für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik durchzuführen

und natürlich meinen Eltern
Maria Sedlmeier und
Dr. Franz Sedlmeier
dafür, dass sie mir ein langes Studium und eine gute Ausbildung ermöglicht haben und für die moralische Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit

und meiner lieben Freundin
Dr. Eva-Maria Linsenmeyer
für die ständige Motivation und Unterstützung

sowie natürlich allen kleinen Patienten und deren Eltern, ohne deren Kooperation die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.