

Diplomarbeit

**Atopische Dermatitis und Asthma bronchiale im
Kindesalter**

eingereicht von

Silvia Nesterski

Geb.Dat.: 13.03.1978

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Graz, am 13. März 2013

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes

Aus Gründen der leichten Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung - wie z.B. Patient/in - verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13. März 2013

Danksagungen

Ich möchte diese Arbeit zwei Menschen widmen, die mich in meinem Leben leider nur für kurze Zeit begleiten konnten. Und doch waren es diese beiden, die mich mit ihrer Liebe und Leidenschaft für die Medizin, ob sie es nun wollten oder nicht, maßgeblich beeinflusst haben. Meinem Großvater Franz Nesterski und meinem Vater Gerhard Nesterski. In meinem Herzen habe ich eure Liebe und Unterstützung immer bei mir getragen.

Ich möchte meiner Mutter Dorothea Nesterski, meiner Großmutter Elisabeth Nesterski und meinen Schwestern Isabella Kirchengast und Angelika Nesterski von ganzem Herzen für ihren unermüdlichen Glauben an mich und ihre uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen danken.

Außerdem gilt mein Dank all meinen Lieben, denen ich im Laufe meines Lebens begegnet bin. Karl Hellemann und Ilse Hellemann-Geschwinder, die mich und meine Familie als „Zweiteltern“ immer unterstützt haben und mir so gezeigt haben, dass Familie weit über Blutsverwandtschaft hinausgehen kann.

Ich bedanke mich bei Irene Kainberger, Eva Oswald und Marianne Wagner, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben und mich seit Jahren mit ihrer Freundschaft und Einzigartigkeit immer wieder aufs Neue beschenken.

Romana Supp, Martina Klammer, Sabine Schäfer, Nicole Pusterhofer, Barbara Jelosics, Marlene Strohmeier, Melanie Beierheimer, Christina Haring und Mie Kristin Vintland danke ich für ihre Freundschaft.

Zuletzt möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl für die Betreuung meiner Diplomarbeit und besonders für die gewährte Freiheit, ein selbstgewähltes Thema eigenverantwortlich wissenschaftlich bearbeiten zu dürfen, bedanken.

Vielen Dank, thank you very much, hvala lijepa, grazie mille!!!

Zusammenfassung

Hintergrund: Atopische Dermatitis und Asthma bronchiale zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Die Prävalenz von Asthma liegt bei Kindern zwischen 5 und 10 %, die der atopischen Dermatitis bewegt sich zwischen 15 und 30 %. Bei beiden Erkrankungen ist Atopie ein entscheidender Faktor in der Pathogenese. Unter Atopie versteht man die genetische Prädisposition auf einen Allergenkontakt mit einer vermehrten IgE-Produktion zu reagieren. In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass atopische Erkrankungen häufig miteinander assoziiert sind. Bis heute ist es jedoch umstritten, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale gibt.

Methode: Es handelt sich um eine Literaturrecherche. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der beiden Erkrankungen werden im allgemeinen Teil dieser Arbeit wiedergegeben. Im speziellen Teil findet man einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand den atopischen Marsch betreffend. Die Hypothese, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen der atopischen Dermatitis und Asthma bronchiale gibt wird anhand von ausgewählten Studien untermauert.

Ergebnisse: Anhand der vorliegenden Studien lässt sich ein direkter Zusammenhang zwischen einem spezifischen Barrieredefekt der Haut, der Manifestation von Atopischer Dermatitis und einer späteren Entwicklung von Asthma herstellen. Dabei spielen zwei Faktoren eine entscheidende Rolle: Eine Mutation des Filaggrin Gens, dessen Genprodukt, Filaggrin, erfüllt eine wichtige Funktion für die Integrität der Hautbarriere, und das Zytokin thymic stromal lymphopoeitin. Es wird bei einer Störung der Barrierefunktion vermehrt gebildet. Dabei dient es als Signal zur Initiierung einer systemischen Immunantwort auf Allergene. Einige Studien aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass die Theorie des atopischen Marsches nicht gänzlich von der Hand zu weisen ist.

Schlussfolgerung: Als kausal kann der Zusammenhang von atopischer Dermatitis und allergischem Asthma allein aufgrund der vorliegenden Arbeit, nicht bezeichnet werden. Allerdings bieten die hier aufgearbeiteten Theorien über Filaggrin und TSLP eine gute Grundlage für zukünftige Forschungen in Bezug auf neue Therapiekonzepte von atopischen Erkrankungen.

Stichwörter: atopischer Marsch, atopische Dermatitis, allergisches Asthma, TSLP, Filaggrin, Ekzem

Abstract

Background: Atopic dermatitis and bronchial asthma are common chronic diseases in childhood. Both are affecting an increasing number of patients. The prevalence of asthma in children ranges between 5 and 10 %, the prevalence of atopic dermatitis varies between 15 and 30 %. In both conditions atopy is a critical factor in the pathogenesis. Atopy is a genetic predisposition, which includes the ability to produce IgE antibodies in response to common environmental allergens as house dust mite, grass pollen, and food allergens. Patients with one atopic disease are far more likely to develop another. Up to today it is unclear, whether there is a causal effect between atopic dermatitis and bronchial asthma or not.

Methods: The aim of this paper is to review literature concerning the hypothesis, whether there is a causal effect between atopic dermatitis and bronchial asthma or not. The general part of this thesis shows an overview of epidemiology, etiology and pathogenesis of both diseases.

Results: There is an association between a specific defect in the skin barrier function, the manifestation of atopic dermatitis and a subsequently development of bronchial asthma. Two factors are critical. The first one is a mutation in the filaggrin gene, which causes a dysfunction of the skin barrier. The other one is the cytokine thymic stromal lymphopoietin, which is increased at a disruption of the skin barrier function. This cytokine was identified as a signal for the initialization of a systemic allergic immune response, after a contact with allergens at a disturbed epidermal surface. Several studies, carried out the past few years, have shown, that the hypothesis of the atopic march is not completely to disqualify.

Conclusion: The association between atopic dermatitis and allergic asthma cannot be referred as causal, solely on the basis of this review. However, the worked up theories in this review, concerning filaggrin mutations and thymic stromal lymphopoietin, provide a good foundation for future research related to the treatment of atopic diseases.

Keywords: atopic march, atopic dermatitis, allergic asthma, TSLP, filaggrin, eczema

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VIII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XIII
TABELLENVERZEICHNIS	XIV
1 EINLEITUNG	1
2 ATOPISCHE DERMATITIS	2
2.1 DEFINITION	2
2.2 EPIDEMIOLOGIE	3
2.3 ÄTIOLOGIE	3
2.4 PATHOMECHANISMUS	3
2.4.1 Genetik	4
2.4.2 Neuroimmunologische Mechanismen	6
2.4.3 Die Epidermale Barriere	6
2.4.3.1 Dysfunktion der epidermalen Barriere	8
2.4.3.2 Filaggrin, ein Barriereprotein, und seine Bedeutung	10
2.4.3.2.1 Genstruktur von FLG	14
2.4.3.2.2 Filaggrin Mutationen und ihr Zusammenhang mit atopischer Dermatitis	14
2.4.4 Angeborenes Immunsystem	16
2.4.5 Erworbenes Immunsystem	17
2.4.5.1 T-Zellen	17
2.4.5.2 Stadien der allergischen Immunantwort	19
2.4.5.3 Das Th1/Th2 Konzept für die Atopische Dermatitis	19
2.4.5.4 Thymic stromal lymphopoeitin, ein systemisches Zytokin (TSLP)	20
2.4.5.4.1 Notch Signaltransduktion und die Produktion von TSLP	20
2.4.5.4.2 TSLP und seine Rolle bei der Entstehung von Atopischen Dermatitis	21
3 ASTHMA BRONCHIALE/ALLERGISCHES ASTHMA	22
3.1 EPIDEMIOLOGIE	22
3.2 ÄTIOLOGIE	23
3.3 PATHOGENESE	24
3.3.1 Dendritische Zellen und ihre Rolle in der Pathogenese	26
3.3.2 Das angeborene Immunsystem und seine Rolle bei der Entstehung von Asthma	27

3.3.3	<i>FLG und Asthma</i>	29
3.3.3.1	Dysfunktion der Hautbarriere: FLG-Mutation und Asthma bronchiale.....	29
4	METHODE	30
5	ERGEBNISSE	33
5.1	ATOPISCHER MARSCH.....	33
5.1.1	<i>Epidemiologie</i>	33
5.1.2	<i>FLG-Mutationen und ihre Rolle im Atopischen Marsch</i>	36
5.1.3	<i>TSLP und der atopische Marsch</i>	38
5.1.3.1	Studie von Demerhi, et al., 2009 über TSLP und die Entwicklung von Asthma aufgrund eines Barrieredefektes der Haut.....	38
5.1.3.2	Ein experimentelles Mausmodell für den atopischen Marsch von Leyva-Castillo im Jahr 2012 ...	39
5.1.3.3	Studie von Han, et al., 2012 mit einem Mausmodell ohne nachweisbares systemisches TSLP	40
5.2	EINE PROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON EKZEM, ASTHMA UND RHINITIS.....	41
5.2.1	<i>Beschreibung der Studienpopulation</i>	41
5.2.2	<i>Ergebnisse</i>	42
5.2.3	<i>Fazit der Studie</i>	42
6	DISKUSSION	43
	LITERATURVERZEICHNIS	48
	LEBENS LAUF	57

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
ϵ	Epsilon
2282del4, R2447X, R501X und S3247X	Mutationen des Filaggrin Gens
AD	Atopische Dermatitis
AK	Antikörper
AS	Aminosäure
APC	Antigen presenting cell
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
B-LPD	B-lymphoproliferative disease
ca.	Circa
Ca^{2+}	Kalzium
CCL17	CC-Chemokin Ligand 17
CCL22	CC-Chemokin Ligand 22
CD	Cluster of differentiation
CE	Cornified envelope
CI	Konfidenzintervall
CMA1	Human mastcell chymase gene
CNV	Copy of numbers variation
c11orf30	Chromosome 11 open reading frame 30
CSL	Protein im Notch-Signalweg
DC	Dendritic cell
DEFB1	Defensin β 1 gene
d.h.	Das heißt
DNA	Deoxyribonucleinacid
ECF-A	Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis
FLG	Filaggrin Gen
Fce	Membranrezeptor für den Immunglobulinisotyp IgE
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

GSTP1	Glutathione S-transferase pi gene
hBD-2	Human-Beta-Defensin-2
hBD-3	Human-Beta-Defensin-3
hCAP18	Human antimicrobial protein 18
HES1	Hairy and enhancer of split 1 gene
Ig	Immunglobulin
INF- γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
IL4RA	Interleukin 4 Rezeptor Gen
IL7R α	Interleukin 7 alpha Untereinheit des TSLP-Rezeptors
kb	Kilobase
kDa	Kilo Dalton
KLK7	Kalikrein related peptidase 7
LC	Langerhans Cell
LEKTI	Lymphoepithelial kazal type related inhibitor
LEP	Late envelope protein
LT	Leukotrien
MDC	Myeloide dendritische Zellen
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmol	Milli mol
mRNA	Messenger Ribonucleinacid
Msx2-Cre	Ist ein Transgen
Myc	Ist ein Gen, welches für das Protein C-Myc codiert; der Name kommt von Myelocytomatose
n	Größe der Stichprobe
NICD	Notch intracellular domain
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NOD1	Nucleotide-binding oligomerization domain 1 gene
OR	Odds Ratio
OVA	Ovalbumin
OX40	Kostimulatorisches Molekül
OX40L	Ligand von OX40
p	Signifikanzwert, p-value
PCR	Polymerase chain reaction

PG	Prostaglandin
RANTES	Regulated and normal T cell expressed and secreted, CCL5 gene
RBP-j	Recombining binding protein suppressor of hairless
SC	Stratum Corneum
SG	Stratum Granulosum
SPINK5	Serine peptidase inhibitor kazal type 5 gene
SPRR	Small proline rich region protein
TARC	Thymus and activation regulated chemokine; CCL17
TGF- β 1	Tumor Growth Faktor β 1
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TIM1	T cell immunoglobulin domain, mucin-like domain
TJ	Tight junction
TNF- β	Tumornekrosefaktor β
Treg-Zellen	Regulatorische T-Zellen
TSLP	Thymic stromal lymphopoeitin
TSLPRj	TSLP Rezeptor
UTR	Untranslated region
z. B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GENOTYP - PHÄNOTYP RELATION BEI ATOPISCHER DERMATITIS	5
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER EINZELNEN SCHICHTEN DER HAUT MIT SCHWERPUNKT AUF DIE BARRIERESTRUKTUREN STRATUM CORNEUM UND TIGHT JUNCTIONS.....	7
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER FOLGEN EINER DYSFUNKTION DER HAUTBARRIERE.....	9
ABBILDUNG 4: TERTIÄRSTRUKTUR DES PROTEINS FILAGGRIN.....	10
ABBILDUNG 5: DIAGRAMM DER FUNKTIONEN VON PROFILAGGRIN, FILAGGRIN UND DEN EINZELNEN AS.....	11
ABBILDUNG 6: FUNKTION VON FILAGGRIN ANHAND EINES VERGLEICHS VON GESUNDER HAUT UND HAUT MIT AD.	12
ABBILDUNG 7: DIAGRAMM DER GENSTRUKTUR VON FLG UND DEM GENPRODUKT PROFILAGGRIN.....	14
ABBILDUNG 8: LIGANDENBINDENDE REGION DES NOTCH-REZEPTORS.....	21
ABBILDUNG 9: DIE ROLLE VON TH2-ZELLEN BEI ALLERGISCHEM ASTHMA	25
ABBILDUNG 10: TH2-ZYTOKIN-PRODUKTION DURCH "ANGEBORENE HELFERZELLEN"	28

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ANTIMIKROBIELLE PEPTIDE 16

TABELLE 2: FORMEN VON ASTHMA UND DEREN URSACHEN. 23

TABELLE 3: ÜBERBLICK VON FÜNF STUDIEN ÜBER DEN ATOPISCHEN MARSCH 34

TABELLE 4: STUDIEN ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON FLG-MUTATIONEN UND DEN EINZELNEN SCHRITTEN DES ATOPISCHEN
MARSCHES. 37

1 Einleitung

Die folgende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob es zwischen atopischer Dermatitis (AD) und Asthma bronchiale im Kindesalter einen Zusammenhang gibt.

Die AD ist eine der häufigsten allergisch entzündlichen Hauterkrankungen mit einer hohen Prävalenz bei Säuglingen und Kindern. In 45 % der Fälle beginnt die Erkrankung im Laufe der ersten sechs Lebensmonate. 50 % der Patienten mit AD entwickeln zu einem späteren Zeitpunkt Asthma und 2/3 der Patienten bekommen allergische Rhinitis. (Han, et al., 2012)

Das Auftreten von AD, Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen in chronologischer Abfolge ist als sogenannter atopischer Marsch bekannt. (Brown & McLean, 2012), (Hahn & Bacharier, 2005)

Um einen Überblick über die beiden Erkrankungen zu bekommen, werden einleitend Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese vorgestellt.

Im Methodenteil wird die durchgeführte Literaturrecherche dokumentiert.

Anschließend wird im Kapitel „Ergebnisse“ mit Hilfe von unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen die Theorie des atopischen Marsches erläutert. Zusätzlich wird die Hypothese, dass es einen Zusammenhang in der Ätiologie von atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale im Kindesalter gibt, anhand ausgewählter Studien untermauert.

Im Kapitel „Diskussion“ werden die Schlüsse, die sich aus der Literaturrecherche ergeben, aufgezeigt. Zusätzlich werden wichtige Fragen für die Zukunft bezüglich des Verständnisses atopischer Erkrankungen gestellt und diskutiert.

2 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis wird in der Literatur auch als atopisches Ekzem bezeichnet. Sie zählt zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Wie bei allen dieser Krankheiten spielt auch bei der atopischen Dermatitis die Atopie eine wesentliche Rolle. Darunter versteht man die Prädisposition zur Produktion von Immunglobulin E (IgE) nach Kontakt mit Allergenen. Das sind Umweltstoffe, die eigentlich harmlos sind, also für Gesunde keine Antigeneigenschaften besitzen. (Bieber, 2010) Bei IgE handelt es sich, wie bei allen Immunglobulinen, um y-förmige Glykoproteine. IgE besteht aus 2 identischen leichten Ketten und 2 identischen schweren ϵ -Ketten. Die physiologische Rolle von IgE ist bis heute unbekannt. IgE kann bei Gesunden nur in Spuren im Serum nachgewiesen werden. Dieser Antikörper (AK) wird nur in geringen Mengen gebildet und sofort an Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten über ihre $Fc\epsilon$ -Rezeptoren gebunden. IgE spielt vor allem im Rahmen von allergischen Reaktionen, aber auch bei parasitären Erkrankungen, eine wichtige Rolle. (Horn, et al., 2005), (Kayser, et al., 2005)

2.1 Definition

Die atopische Dermatitis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die eine immer größere Anzahl an Patienten betrifft. Sie ist durch ein Erythem, starken Juckreiz, eine Störung der Barrierefunktion und eine Immundysfunktion, die zu einer IgE-Sensibilisierung führt, gekennzeichnet. (Hogan, et al., 2012)

Es handelt sich um eine komplexe genetische Erkrankung, bei der sowohl Interaktionen zwischen verschiedenen Genen, als auch ein Wechselspiel von Genen und Umwelteinflüssen eine Rolle spielen. (Boguniewicz & Leung, 2011), (Bieber, 2010)

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von AD beträgt 15 – 30 % bei Kindern und 2 - 10 % bei Erwachsenen. Die Inzidenz der atopischen Dermatitis ist in den letzten drei Jahrzehnten von 2 auf 3 % angestiegen. Die Prävalenz für AD in der Kindheit liegt laut Studien aus Japan zwischen 11 und 25 %. Bei 3- bis 5- jährigen Kindern in Neuseeland zeigte sich eine Prävalenz von 15,8 %. Unter den 5- bis 9-Jährigen liegt die Prävalenz sogar bei 17,2 %. (Bieber, 2010), (Hogan, et al., 2012)

2.3 Ätiologie

Die genaue Ätiologie dieser Erkrankung ist weitgehend unbekannt. Patienten mit atopischer Dermatitis sind Träger von genetischen Risikofaktoren, die die Barrierefunktion ihrer Haut und ihre Immunreaktionen negativ beeinflussen. Genetische Faktoren alleine sind für die Entstehung dieser Erkrankung nicht verantwortlich, vielmehr hat sich herausgestellt, dass diese mit umweltbedingten Auslösern interagieren. (Boguniewicz & Leung, 2011)

2.4 Pathomechanismus

Im folgenden Kapitel werden die Faktoren, die für die Pathogenese der AD von Bedeutung sind, im Einzelnen vorgestellt. Dazu zählen genetische Faktoren, neuroimmunologische Mechanismen, eine Dysfunktion der epidermalen Barriere, sowie Komponenten des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

2.4.1 Genetik

Die Rolle von genetischen Faktoren bei der Entstehung von AD wird durch Zwillingsstudien gut erklärt. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen (0,77) ist höher als bei polyzygoten Zwillingen (0,15). Das heißt, bei eineiigen Zwillingen ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Zwilling betroffen ist, wenn auch der andere Zwilling erkrankt ist, höher als bei zweieiigen Zwillingen. Außerdem stellt eine positive Familienanamnese, vor allem der Eltern, den größten Risikofaktor für AD dar. Wenn ein Elternteil betroffen ist, verdoppelt sich das Risiko, wenn beide Elternteile betroffen sind, verdreifacht es sich. (Bieber, 2010)

Die bis heute identifizierten Gene, die für die Pathophysiologie der AD relevant sind, codieren entweder für Proteine der epidermalen Barriere oder für Proteine des Immunsystems. (Boguniewicz & Leung, 2010), (Bieber, 2010)

Es wurden 13 Gene (FLG, IL4, IL4RA, SPINK5, CMA1, IL13, RANTES, CD14, DEFB1, GSTP1, IL18, NOD1, TIM1) in mindestens einer anderen unabhängigen Studie mit dem Gen für das Strukturprotein Filaggrin in Verbindung gebracht. Mutationen des Filaggrin Gens (FLG) sind mit atopischer Dermatitis in einer hohen Anzahl von Studien assoziiert. (Boguniewicz & Leung, 2011)

Bei FLG-Mutationen wird ein vermehrtes Auftreten von AD und anderen atopischen Erkrankungen beobachtet. Es handelt sich vor allem um „loss of function“-Mutationen. Dabei wird das Genprodukt, also das Protein, durch die Mutation funktionslos. Ist der Funktionsverlust vollständig, so spricht man von einem Nullallel oder einer Nullmutation. Diese Mutationen beziehen sich auf die Auswirkungen auf den Organismus. Der Genotyp beeinflusst den Phänotyp. (Bieber, 2010), (Marenholz, et al., 2006)

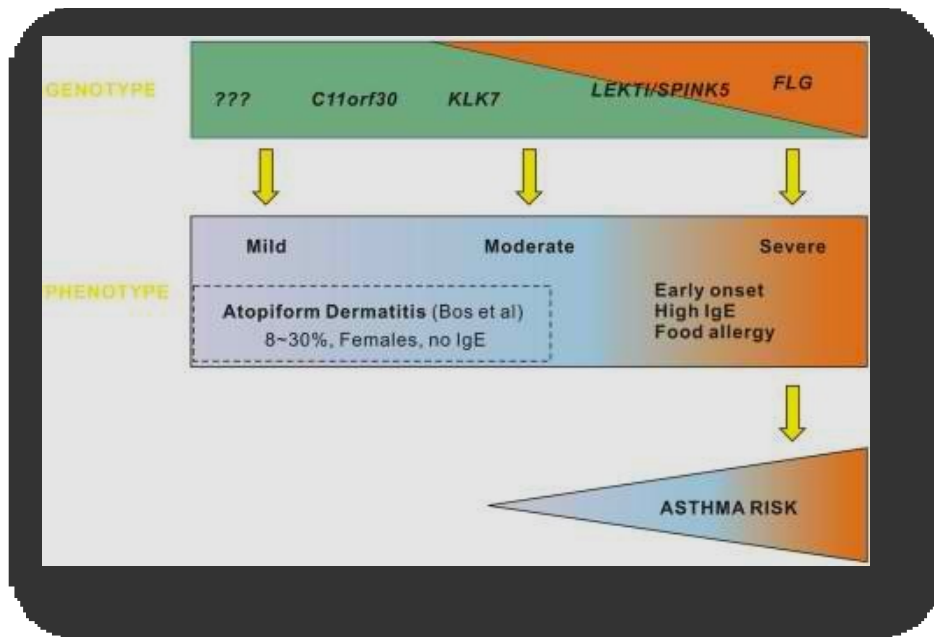


Abbildung 1: Genotyp - Phänotyp Relation bei atopischer Dermatitis
 chromosome 11 open reading frame 30 (c11orf30), kalikrein related peptidase 7 (KLK7) und serine
 peptidase inhibitor kazal type 5 (SPINK5), auch bekannt als lymphoepithelial kazal type related in-
 hibitor (LEKTI), Filaggrin Gen (FLG) (Bieber, 2010)

In Abbildung 1 sind mögliche Genotyp/Phänotyp-Relationen dargestellt. Besonders wichtig ist hier eine Art von Genotyp/Phänotyp Verhältnis, bei dem Patienten eine Mutation des FLG aufweisen, an einer schweren Form von AD leiden und ein stark erhöhtes Risiko haben an allergischem Asthma zu erkranken. Mutationen der anderen angeführten Gene, „chromosome 11 open reading frame 30“ (c11orf30), „kalikrein related peptidase 7“ (KLK7) und „serine peptidase inhibitor kazal type 5“ (SPINK5) auch bekannt als „lymphoepithelial kazal type related inhibitor“ (LEKTI), werden vor allem bei milden bis moderaten Formen der AD gefunden. (Bieber, 2010)

2.4.2 Neuroimmunologische Mechanismen

Neuropeptide und Neurotrophin vermitteln Vasodilatation, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Drüsensekretion. Zusätzlich besitzen sie die Fähigkeit die T-Zell-Aktivierung zu regulieren. Man findet sie im Blut und an den epidermalen Nervenendigungen in enger Beziehung zu Mastzellen oder epidermalen Langerhans Zellen (LC). Neuropeptide und Neurotrophin sind das Bindeglied zwischen Immunsystem und Nervensystem. Bei Patienten mit AD wurden erhöhte Spiegel von „nerve growth factor“ und „substance P“ im Plasma gefunden, was positiv mit der Aktivität der Erkrankung korrelierte. (Bieber, 2010) „Substance P“ ist ein Neuropeptid und besteht aus 11 Aminosäuren. Es dient als Neurotransmitter bei Schmerzrezeptoren und den schmerzleitenden C-Fasern. In Zusammenhang mit AD spielt es als Modulator von Entzündungen eine Rolle. Es bewirkt eine Erweiterung der Blutgefäße und steigert die Permeabilität der Gefäßwand. Außerdem bewirkt es die Einwanderung von Leukozyten. (Horn, et al., 2005)

2.4.3 Die Epidermale Barriere

Die Epidermis besitzt zwei wichtige Barrierestrukturen: Das Stratum Corneum (SC), die oberste Schicht der Haut, und die Tight junctions (TJ), Zellkontakte mit Verschmelzung der jeweils äußersten Schichten der Zellmembran.

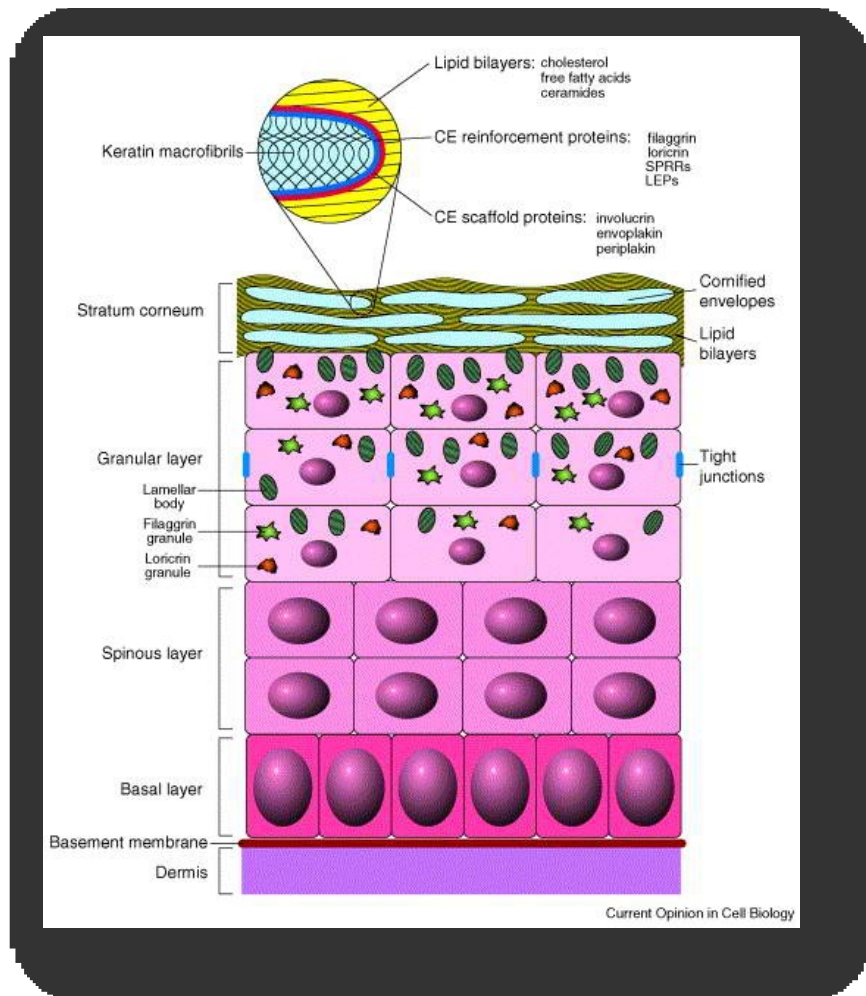


Abbildung 2: Schematische Darstellung der einzelnen Schichten der Haut mit Schwerpunkt auf die Barrierestrukturen Stratum Corneum und Tight junctions. Cornified envelope (CE), late envelope proteins (LEPs), small proline-rich region proteins (SPRRs) (Segre, 2003)

Das Hauptaugenmerk der Abbildung 2 liegt in der Darstellung von zwei wichtigen epidermalen Barrierestrukturen, dem SC und den TJs. Zusätzlich gibt die Abbildung einen groben Überblick über die einzelnen Schichten der Haut.

- Dermis
- Basalmembran
- Stratum basale
- Stratum spinosum
- Stratum granulosum
- SC

Das SC besteht aus proteinreichen Korneozyten und einer interzellulären Lipid Domäne. Der Einschub der Abbildung zeigt den Aufbau eines Korneozyten mit der ihn umgebenden Lipid Domäne. Die Lipiddoppelschicht bildet das Gerüst, also die Grundlage des SCs, und die Strukturproteine der Korneozyten sind das verstärkende Element. Bei den Lipiden handelt es sich um Cholesterin, Fettsäuren und Ceramide. Die Korneozyten bestehen aus Keratinfilamenten und einer Reihe von Strukturproteinen wie Filaggrin, Loricrin, „late envelope proteins“ (LEPs), „small proline-rich region proteins“ (SPRRs) sowie Involucrin, Envoplakin und Periplakin. Für die Pathogenese von AD ist vor allem das Strukturprotein Filaggrin von Bedeutung. Die Tight junctions (TJs) befinden sich im Stratum granulosum (SG). In der Abbildung sind sie blau dargestellt. Sie enthalten integrale Transmembranproteine und dichten den Interzellularraum zwischen den Keratinozyten im SG ab. TJ stellen nicht nur eine physikalische Barriere dar, sondern besitzen auch eine Selektivität in der Durchlässigkeit für Ionen und Moleküle abhängig von deren Größe. So wird eine dynamische Regulierung der Stoffe ermöglicht. (Benedetto, et al., 2012), (Segre, 2003)

2.4.3.1 Dysfunktion der epidermalen Barriere

Eine Dysfunktion der Hautbarriere stellt einen bedeutenden Faktor in der Entwicklung der atopischen Dermatitis dar. Genetisch bedingte Störungen der Barrierefunktion der Haut erhöhen das Risiko einer Sensibilisierung für Allergene, was wiederum zur IgE-Produktion führt und zur Verschlechterung von allergischen Erkrankungen beiträgt. (Takai & Ikeda, 2011), (Benedetto, et al., 2012).

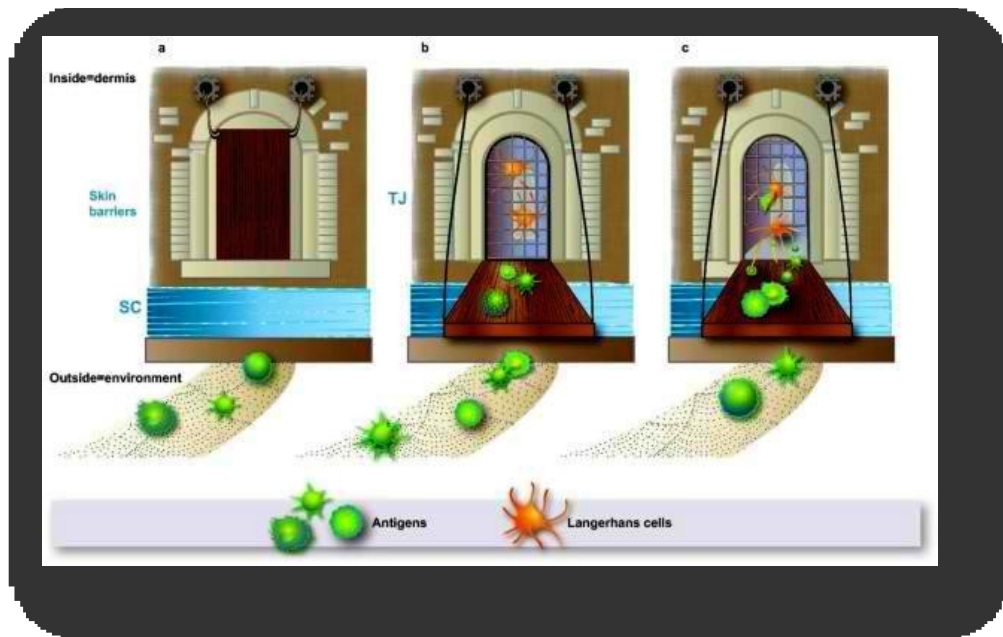


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Folgen einer Dysfunktion der Hautbarriere. Stratum corneum (SC), Tight junction (TJ) (Benedetto, et al., 2012)

Bei der epikutanen Sensibilisierung wird das Antigen von einer antigen-präsentierenden Zelle (APC) wie einer dendritische Zelle (DC) oder einer LC der Haut aufgenommen. Die DCs und LCs befinden sich unterhalb der TJ. Deshalb reagiert die Haut bei intakter Barriere nicht auf Antigene aus der Umwelt. Wenn das SC verletzt ist und die TJ aufgrund einer Barrieredysfunktion aufgelöst sind, können die DCs und LCs Antigene aufnehmen und eine adaptive Immunantwort auslösen. Dieses doppelte Barriersystem ist eine Erklärung dafür, warum wir auf die vielen Antigene, mit denen unsere Haut täglich in Kontakt kommt, nicht reagieren und so die Haut im Normalfall frei von Entzündungen bleibt. (Benedetto, et al., 2012)

Durch die Störung in der Barrierefunktion kommt es zusätzlich zu einem vermehrten Wasserverlust. Die Xerodermie, die Hauttrockenheit, ist eines der Hauptkennzeichen der AD. Dadurch wird wiederum ein vermehrtes Eindringen von Allergenen, Bakterien und Viren durch die Haut begünstigt. Als Ursache kommt unter anderem eine Mutation des FLG in Frage. (Bieber, 2010) „Loss of function“-Mutationen und Nullmutationen werden ursächlich mit einem Barrieredefekt in Zusammenhang gebracht. Sie gelten als wichtige Risikofaktoren in der Entwicklung der AD. (Takai & Ikeda, 2011)

FLG-Mutationen sind assoziiert mit:

- schweren Verläufen von AD
- AD im Säuglingsalter
- einem Anstieg der systemischen Sensibilisierung
- einem erhöhten Risiko für Asthma (Takai & Ikeda, 2011)

2.4.3.2 Filaggrin, ein Barriereprotein, und seine Bedeutung



Abbildung 4: Tertiärstruktur des Proteins Filaggrin. (USCN LIFE SCIENCE, 2006)

In den Keratohyalin granula der Keratinozyten wird Profilaggrin als Vorstufe von Filaggrin im SG gebildet und gespeichert. Profilaggrin ist ein großes ($> 400\text{kDa}$) Polypeptid. Es gehört zur S100 Familie der S100 Ca^{2+} bindenden Proteinen. Ca^{2+} ist der Cofaktor dieses Proteins. Profilaggrin wird schnell dephosphoryliert und mit Hilfe von Proteasen in einzelne Filaggrinmoleküle gespalten. Letztendlich wird Filaggrin an der Hautoberfläche in seine einzelnen Bestandteile, eine Mischung aus hygroskopischen Aminosäuren (AS) in einer geschätzten Konzentration von 100 mmol, zerlegt. (Benedetto, et al., 2012), (Gruber, et al., 2011), (Scharschmidt, et al., 2009), (Candi, et al., 2005), (Rawlings & Harding, 2004), (Kezic, et al., 2008), (Kim & Leung, 2012)

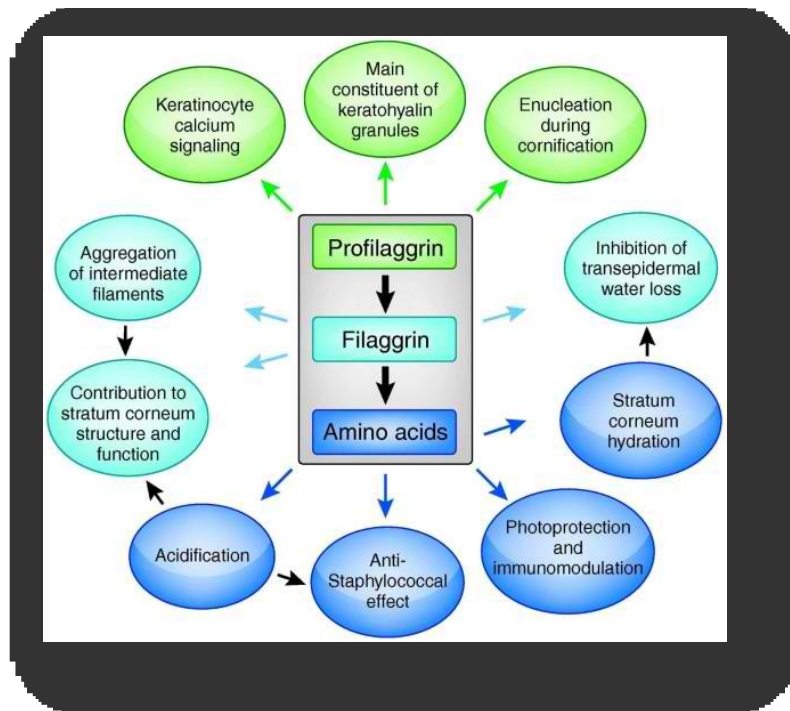


Abbildung 5: Diagramm der Funktionen von Profilaggrin, Filaggrin und den einzelnen AS.
(Brown & McLean, 2012)

Wie Abbildung 5 zeigt, besitzen Profilaggrin, Filaggrin und die einzelnen AS unterschiedliche Funktion. Jede einzelne davon ist für eine intakte Barriere der Haut von Bedeutung. Profilaggrin ist Hauptbestandteil der Kerato-Hyalin-Granula und spielt eine Rolle bei der Enukleation während der Verhornung. Enukleation bedeutet „Entkernung“. Im Rahmen der Verhornung differenzieren die Keratinozyten zu Korneozyten, dabei kommt es zur Enukleation. Filaggrin führt zur Aggregation von Filamenten, ist entscheidend für die Struktur und Funktion des SC, und hemmt den Wasserverlust über die Haut. Die einzelnen AS sind Bestandteil des Säureschutzmantels der Haut, besitzen einen „Anti-Staphylokokken-Effekt“, sind am Lichtschutz und der Immunmodulation beteiligt und letztendlich wichtig für die Hydratation des SC. (Brown & McLean, 2012)

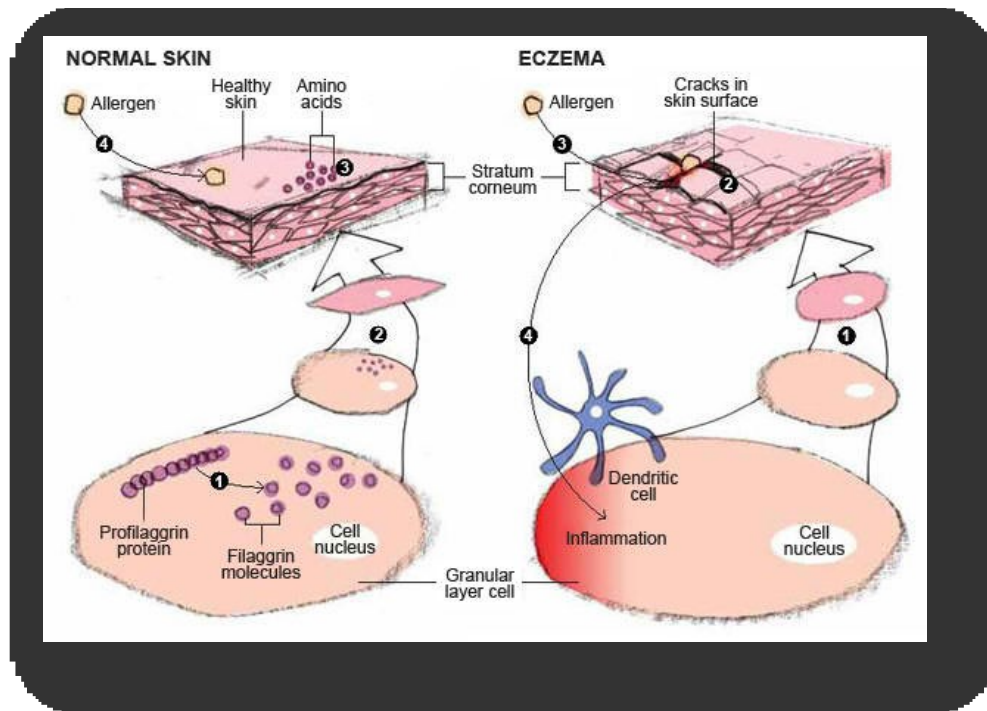


Abbildung 6: Funktion von Filaggrin anhand eines Vergleichs von gesunder Haut und Haut mit AD. Oben links: Profilaggrin wird in einzelne Filaggrinmoleküle gespalten. (1) Die Keratinstruktur kollabiert und die Zelle wandert in das SC. (2) Im SC wird Filaggrin in die einzelnen AS zerlegt. (3) Die intakte Barriere der gesunden Haut bildet eine Schranke für Allergene und andere Fremdstoffe. (4) Oben rechts: Mutationen im FLG führen zur völligen Abwesenheit von Filaggrin. (1) Es kommt zu Defekten der Hautbarriere. (2) Dadurch können Allergene in tiefere Schichten der Haut eindringen. (3) Daraufhin werden DCs aktiviert und lösen eine Entzündungsreaktion aus. (McLean, 2010)

In Abbildung 6 wird anhand eines Vergleichs von gesunder Haut und Haut mit AD gezeigt, wie wichtig Filaggrin für die Aufrechterhaltung einer intakten Barriere der Haut ist. Zuerst wird im SG in den Keratohyalin granula der Keratinozyten Profilaggrin gebildet und gespeichert. Differenziert der Keratinozyt zu einem Korneozyten, so wird Profilaggrin dephosphoryliert und durch Proteasen in zehn bis zwölf einzelne 324 AS große Filaggrinmoleküle zerlegt. Die Zellen wandern ins SC um dieses zu formen, indem ihre Keratinstruktur kollabiert und so ihre Form abgeflacht wird. Der Prozess wird durch die Filaggrinmoleküle unterstützt. Diese besitzen eine „keratin-binding-activity“. Das ist die Fähigkeit Keratinfilamente zu aggregieren, indem sie dazu beitragen diese über Disulfidbrücken miteinander zu vernetzen. So erfüllen die Filaggrinmoleküle eine wichtige strukturbildende Funktion für die Epidermis. Im SC wird Filaggrin in die einzelnen Aminosäuren zerlegt. Diese werden auch als „natural moisturising factor“ bezeichnet, welcher zur Hydratation der Haut beiträgt.

Die intakte Barriere einer gesunden Haut bildet eine Schranke für Allergene, pathogene Keime wie Bakterien und Viren, und chemische Reizstoffe.

Durch Mutationen im FLG kommt es zur Manifestation von AD. Die Mutationen reduzieren die Menge an Filaggrin in der Haut oder führen zur völligen Abwesenheit des Proteins. Das wiederum führt zu Defekten in der Hautbarriere. Dadurch kommen auch tiefere Schichten der Haut in Kontakt mit Fremdstoffen aus der Umwelt. Sobald Fremdstoffe wie Allergene in die Haut eindringen, werden Immunzellen wie DCs aktiviert, und es kommt zu einer Entzündung der Haut und zu systemischen allergischen Reaktionen. Außerdem sind FLG-Mutationen assoziiert mit einer geringeren Konzentration an hygrokopischen AS im SC. Dabei lässt sich ein gleichzeitiger Anstieg des Wasserverlustes feststellen. In vitro wurde nachgewiesen, dass Filaggrin die Ausbreitung von Staphylokokken im Gewebe hemmt. (Benedetto, et al., 2012), (Gruber, et al., 2011), (Scharschmidt, et al., 2009), (Candi, et al., 2005), (Rawlings & Harding, 2004), (Kezic, et al., 2008), (Kim & Leung, 2012), (McLean, 2010)

Drei in den letzten fünf Jahren veröffentlichte Studien beschreiben anhand eines Mausmodells mit einer FLG-Haploinsuffizienz eine Störung der Barrierefunktion und eine damit verbundene verstärkte perkutane Allergensensibilisierung. „Loss of function“-Mutationen werden meist rezessiv vererbt. Ist das nicht der Fall, so spricht man von Haploinsuffizienz. Hier wird ein Nullallel, also ein hypomorphes Allel, dominant vererbt. (Fallon, et al., 2009), (Man, et al., 2007), (Oyoshi, et al., 2009)

2.4.3.2.1 Genstruktur von FLG

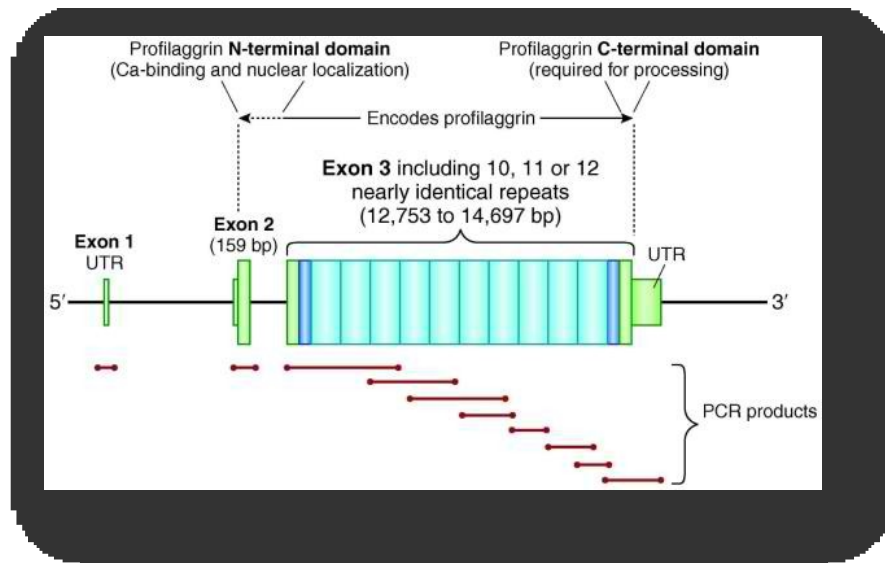


Abbildung 7: Diagramm der Genstruktur von FLG und dem Genprodukt Profilaggrin. Polymerase chain reaction (PCR), untranslated region (UTR) (Brown & McLean, 2012)

Das FLG befindet sich auf Chromosom 1q21 und besteht aus drei Exons. Das dritte Exon ist sehr groß (>12kb) und enthält die Kodierung für fast alle Profilaggrinpolypeptide. (Hsu, et al., 2008) Das FLG befindet sich innerhalb des Komplexes für epidermale Differenzierung. Das ist ein Cluster von Genen, die an der terminalen Differenzierung von Keratinozyten beteiligt sind. Das Genprodukt ist Profilaggrin. Es besteht aus einer N-terminalen Domäne, welche Ca^{2+} bindende Bestandteile und eine Kernlokalisierungssequenz beinhaltet. Danach folgen zehn, elf oder zwölf beinahe identische Wiederholungen einer Filaggrinsequenz. Und zuletzt ist da noch die C-terminale Domäne, deren Funktion bis heute unbekannt ist. (Sandilands, et al., 2009), (Brown & McLean, 2012)

2.4.3.2.2 Filaggrin Mutationen und ihr Zusammenhang mit atopischer Dermatitis

Das menschliche FLG ist sehr polymorph. Bis heute sind 15 verschiedene Nullmutationen bekannt. Davon sind vier mit unterschiedlicher Häufigkeit in der weißen europäischen Bevölkerung weit verbreitet.

Das sind R501X, 2282del4, R2447X, und S3247X. (Sandilands, et al., 2007) Homozygote und compound heterozygote Mutationen führen zur Ichthyosis vulgaris und stellen einen genetischen Risikofaktor für atopische Dermatitis dar. Compound heterozygot bedeutet, dass unterschiedliche Mutationen in beiden Kopien des gleichen Gens vorliegen. Weil es sich nicht um dieselbe Mutation handelt, spricht man nicht von homozygot, sondern von compound oder komplex heterozygoten Mutationen. (Sandilands, et al., 2009)

In der Haut von Patienten mit Ichthyosis vulgaris und von Patienten mit atopischer Dermatitis konnte eine Abnahme der Konzentration des Proteins Filaggrin festgestellt werden. (Smith, et al., 2006), (Kezic, et al., 2008)

„Loss of function“-Mutationen des FLG im Exon 3 führen zu einem verkürzten Profilaggrinmolekül, dem der C-Terminus fehlt, was zu einer fast vollständigen Abwesenheit von Filaggrinmolekülen führt. (Sandilands, et al., 2007)

Jede FLG-Mutation hat daher eine entsprechende molekularbiologische Wirkung. Als Folge werden biochemisch instabile verkürzte Profilaggrinmoleküle produziert, die kein funktionstüchtiges Filaggrin herstellen können. (Brown & McLean, 2012)

2.4.3.2.2.1 CNV = Copy of numbers variation

„Copy of numbers variation“ ist eine strukturelle Variation des Erbguts. Es kommt dabei zu einer unterschiedlichen Anzahl von Kopien eines DNA Abschnittes. Die FLG CNV variiert innerhalb der Bevölkerung zwischen zehn und zwölf Wiederholungen der Filaggrinsequenz. Erst vor kurzer Zeit wurden Methoden entwickelt um eine Genotypisierung der FLG CNV durchführen zu können. In der irischen Bevölkerung hat man bei 33,9 % zehn Wiederholungen, bei 51,5 % elf Wiederholungen und bei 14,6 % zwölf Wiederholungen gefunden. Der kürzeste Genotyp (10,10), den man bei 11,5 % der irischen Bevölkerung gefunden hat, zeigte eine Odds Ratio (OR) für AD von 1,67, unabhängig von „loss of function“-Mutationen.

OR ist ein dimensionsloser Quotient zur Risikoeinschätzung. Er sagt aus, ob ein Effekt die Krankheitsmanifestation erhöht, $OR > 1$, erniedrigt, $OR < 1$, oder keinen Einfluss darauf hat, $OR = 1$. Jede zusätzliche Wiederholung einer Filaggrinsequenz senkte die OR für AD um 0,88. Folglich stellen FLG CNV einen statistisch signifikanten, Dosis-abhängigen Risikofaktor für AD dar. (Brown & McLean, 2012), (Sandilands, et al., 2007), (Brown, et al., 2011a)

2.4.4 Angeborenes Immunsystem

Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie gegen Infektionen der Haut. Bei Kontakt der Epidermis mit Mikroorganismen werden antimikrobielle Peptide aktiviert. Diese Peptide sind Teil der unspezifischen Abwehr der Haut. In der folgenden Tabelle sind die bisher bekannten antimikrobiellen Peptide mit ihrer Wirkung aufgelistet. (Bieber, 2010)

Antimikrobielles Peptid	Wirkung
human- β -Defensin-2 (hBD-2)	wirkt effektiv gegen gram-negative Organismen
human- β -Defensin-3 (hBD-3)	wirkt sowohl gegen gram-negative als auch gram-positive Organismen und gegen <i>Candida albicans</i>
human antimicrobial protein 18 (hCAP18)	wirkt ebenfalls gegen gram-negative und gram-positive Organismen sowie gegen <i>Candida albicans</i>

Tabelle 1: Antimikrobielle Peptide (Bieber, 2010)

Die Haut von Patienten mit AD ist gekennzeichnet durch eine massive Verminderung der antimikrobiellen Peptide. Das erklärt die Anfälligkeit von AD Patienten für bakterielle Infektionen. (Bieber, 2010)

2.4.5 Erworbenes Immunsystem

Die zelluläre und die humorale Immunabwehr bilden die Grundlage für das erworbene Immunsystem. Im Rahmen der humoralen Abwehr spielen die Immunglobuline eine entscheidende Rolle. Sie werden von Plasmazellen nach einem Antigenkontakt gebildet. Die zelluläre Immunität wird durch T-Lymphozyten, Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Monozyten und Makrophagen vermittelt. Diese beiden Systeme sind nicht voneinander zu trennen. Sie beeinflussen bzw. helfen sich gegenseitig. Das wird durch die Rolle der T-Helferzellen im Rahmen der B-Zellproliferation veranschaulicht. (Bieber, 2010), (Benedetto, et al., 2012)

2.4.5.1 T-Zellen

T-Zellen gehören gemeinsam mit den NK-Zellen und den B-Zellen zur lymphatischen Reihe der Leukozyten. Unterschiede findet man in der Struktur ihrer Antigenrezeptoren, in der Art der Antigenerkennung und in ihrer Effektorfunktion. Zur Antigenerkennung benötigen T-Zellen einen spezifischen Rezeptor und ein CD4 oder CD8 Molekül. Daher lassen sich T-Zellen in zwei unterschiedliche Subpopulationen einteilen. CD8⁺ T-Zellen und CD4⁺ T-Zellen. CD8⁺ T-Zellen erkennen nur MHC-II-assoziierte Antigene und werden auch zytotoxische T-Zellen genannt. CD4⁺ T-Zellen erkennen nur MHC-I-assoziierte Antigene und werden aufgrund ihrer Kooperation mit den B-Zellen auch als T-Helferzellen (Th-Zellen) bezeichnet. MHC steht für „major histocompatibility complex“ oder Haupthistokompatibilitäts-Molekül. Diese Moleküle wurden erstmals im Zusammenhang mit Transplantationsabstoßung entdeckt. Es handelt sich um zelleigene Proteine, die Antigene erkennen, binden und sich mit diesen an der Zelloberfläche präsentieren. So können die Antigene dann von T-Zellen erkannt werden. (Benedetto, et al., 2012), (Horn, et al., 2005)

Bei den CD4+Th-Zellen gibt es drei Untergruppen:

- Th0-Zellen,
- Th1-Zellen,
- Th2-Zellen.

Die Th0-Zellen stellen eine Zwischenstufe dar, aus denen sich in weiterer Folge die Th1- und Th2-Zellen entwickeln. Th1-Zellen produzieren Zytokine wie IL-2, Interferon- γ (INF- γ) und Tumornekrosefaktor- β (TNF- β). Dadurch wird die zellvermittelte Abwehr aktiviert. Das betrifft die CD8+-T-Zellen, die NK-Zellen und die Makrophagen. Zusätzlich kommt es zur Produktion von IgG. Das ist wichtig für die Abwehr von bakteriellen und viralen Entzündungen. (Benedetto, et al., 2012), (Kayser, et al., 2005)

Th2-Zellen produzieren eine Vielzahl von Interleukinen (IL), aber vor allem IL-4, IL-5 und IL-10. Dadurch werden B-Lymphozyten zur Proliferation angeregt, es kommt zum Immunglobulin-Klassen-Switch zu IgE und die eosinphilen Granulozyten werden stimuliert. Statt IgG und IgM wird IgE produziert. Warum es zu diesem AK-Wechsel kommt ist weitgehend unbekannt. Dieser Vorgang spielt vor allem bei allergischen Reaktionen und parasitären Infektionen eine Rolle. (Horn, et al., 2005), (Kayser, et al., 2005), (Benedetto, et al., 2012)

2.4.5.2 Stadien der allergischen Immunantwort

- Sensibilisierungsphase: Der Erstkontakt mit dem Allergen führt zu einer systemischen Aktivierung von Th2-Zellen. Im Rahmen dieser Immunantwort kommt es zur lokalen Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13, zur B-Zellproliferation und zur Bildung von allergenspezifischen IgE. Das IgE bindet an basophile Granulozyten und Mastzellen an die hochaffinen Fcε-Rezeptoren. So wird der Organismus für ein bestimmtes Allergen sensibilisiert.
- Auslösung der allergischen Reaktion bei erneutem Allergen-Kontakt: Bei wiederholtem Zusammentreffen des entsprechenden Antigens mit einer IgE-beladenen sekretorischen Zelle kommt es zu einer Kreuzvernetzung der Fcε-Rezeptoren über das gebundene IgE. (Benedetto, et al., 2012), (Horn, et al., 2005), (Kayser, et al., 2005)

2.4.5.3 Das Th1/Th2 Konzept für die Atopische Dermatitis

Eine systemische Dysbalance von Th2-Zellen, der Anstieg von IgE und eine Eosinophilie spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis. (Bieber, 2010)

In der akuten Phase der AD werden durch Th2-Zellen vermittelte Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 produziert. IL-4 und IL-13 regulieren die initiale Phase der Gewebsentzündung und die Aktivierung der Expression von Adhäsionsmolekülen an endothelialen Zellen. IL-5 verlängert die Überlebenszeit der eosinophilen Granulozyten. (Bieber, 2010)

In der chronischen Phase der Erkrankung werden INF-γ, IL-12, IL-5 und „granulozyte macrophage colony-stimulating factor“ (GM-CSF) ausgeschüttet. Diese Zytokine sind charakteristisch für eine Th1/Th0 Dominanz. Zur weiteren Aufrechterhaltung der AD werden Th1-Zytokine wie IL-12, IL-18 sowie einige mit dem „Remodeling“ assoziierten Zytokine wie IL-11 und TGF-β1 produziert.

Unter „Remodeling“ versteht man reaktive Umbauvorgänge von Gewebe aufgrund erhöhter physiologischer oder pathologischer Belastungen, Läsionen oder entzündlicher Prozesse. (Bieber, 2010)

Im Rahmen der AD kommt es also zu einer biphasisch ablaufenden Entzündung. Initial reagiert der Körper mit einer Th2-Immunantwort, während in der chronischen Phase der Erkrankung eher Th0/Th1-Zellen im Vordergrund stehen. (Bieber, 2010)

2.4.5.4 Thymic stromal lymphopoeitin, ein systemisches Zytokin (TSLP)

TSLP ist ein Interleukin 7 ähnliches Zytokin und wurde erstmals in Thymus-Stroma-Zellen identifiziert und charakterisiert. Es wird hauptsächlich von Epithelzellen der Haut (Keratinozyten), der Lunge und des Intestinaltraktes gebildet. TSLP ist ein unspezifischer Biomarker für Barrieredefekte an epithelialen Oberflächen. Es ist an der Pathogenese von mehreren entzündlichen Erkrankungen, einschließlich AD und Asthma, beteiligt. Die Bildung von TSLP bleibt solange aufrecht, solange der Barrieredefekt besteht. Dieses Zytokin kann in gesunder Haut und in der Haut von Patienten mit AD, die frei von Läsionen ist, nicht nachgewiesen werden. In akuten und chronischen Läsionen findet man eine stark erhöhte Konzentration von TSLP. (Han, et al., 2012), (Demehri, et al., 2009)

2.4.5.4.1 *Notch Signaltransduktion und die Produktion von TSLP*

Die Keratinozyten der Haut sind in gut organisierten und miteinander verbundenen Schichten aufgebaut. Sie bilden eine Barriere für Organismen aus der Umgebung. Auf molekularer Ebene werden sie über den Notch-Signalweg reguliert. Notch ist ein transmembraner Rezeptor, der mit Liganden interagiert, die an der Oberfläche von benachbarten Keratinozyten exprimiert werden.

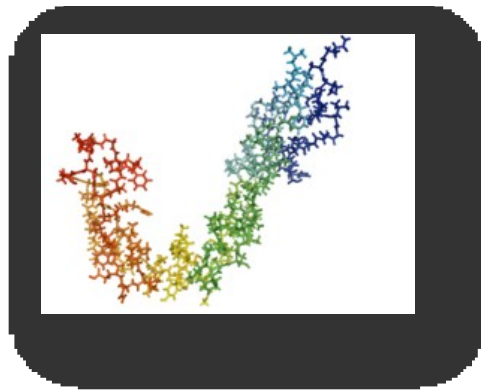


Abbildung 8: Ligandenbindende Region des Notch-Rezeptors. (Alberts, 2002)

Im Rahmen seiner Aktivierung werden bestimmte Sequenzen des Notch-Rezeptors proteolytisch gespalten, bis seine intrazelluläre Domäne frei wird. Danach erfolgt deren Translokation in den Kern und die Bindung an RBP-j. Das ist der DNA-Bindungspartner für Notch.

Eine für Keratinozyten spezifische Deletion von Komponenten der Notch-Signaltransduktion führt zu einer Störung der epidermalen Differenzierung und so zu einem Barrieredefekt der Haut. Es hat sich herausgestellt, dass der Verlust des Notch-Signalweges in der Haut eine schwere neonatale B-lymphoproliferative Erkrankung (B-LPD) triggert. Diese systemische Erkrankung wird durch ein erhöhtes TSLP ausgelöst. TSLP wird vermehrt von den Keratinozyten, in denen der Notch-Signalweg gestört ist, freigesetzt. (Demehri, et al., 2009), (Rangarajan, et al., 2001), (Demehri, et al., 2008), (Blanpain, et al., 2006), (Lubman, et al., 2004)

2.4.5.4.2 TSLP und seine Rolle bei der Entstehung von Atopischen Dermatitis

TSLP fördert die Aktivierung und Migration von dendritischen Zellen innerhalb der Dermis im Rahmen der AD. TSLP "markiert" naive CD4⁺ T-Zellen, sodass sie sich zu Th-2 Zellen differenzieren. Auf diese Weise bewirkt es die Induktion einer allergischen Entzündung. Die aktivierten DCs veranlassen die T-Helfer Zellen dazu proallergische Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-13 und TNF- α zu produzieren. Gleichzeitig hemmt TSLP das antiinflammatorische Zytokin IL-10 und das Th-1 Zytokin IFN- γ in ihrer Expression.

TSLP hat auch einen Einfluss auf das angeborene Immunsystem. Es stimuliert Mastzellen zur Zytokinproduktion. TSLP ist daher ein wichtiger Mediator im Rahmen einer unkontrollierten allergischen Reaktion. (Bieber, 2010)

3 Asthma bronchiale/allergisches Asthma

Asthma ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung. Die Erkrankung wird durch genetische Polymorphismen sowie durch umweltbedingte und infektiöse Faktoren getriggert. Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung des Bronchialsystems, gekennzeichnet durch eine variable Obstruktion der Atemwege und eine bronchiale Hyperreagibilität. (Bosnjak, et al., 2011), (Demehri, et al., 2009), (Newaskar, et al., 2011), (Ober & Yao, 2011)

3.1 Epidemiologie

Die Prävalenz von Asthma bewegt sich weltweit zwischen 1 und 18 %. Im Kindesalter beträgt sie 5 – 10 %. Im Kindesalter ist Asthma die häufigste chronische Erkrankung überhaupt. Weltweit sind ca. 300 Millionen Menschen betroffen. Die Anzahl der Betroffenen wird bis 2025 auf 400 Millionen ansteigen. Asthma ist weltweit für einen von 250 Todesfällen verantwortlich. Das sind 250.000 Todesfälle pro Jahr. (Ober & Yao, 2011), (Böcker, et al., 2004)

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis ist 2:1. Schottland und Neuseeland weisen die höchste Prävalenz auf. In Osteuropa und Asien findet man eine relativ niedrige Prävalenz von Asthma. Während im Kindesalter vor allem das extrinsische Asthma dominiert, beginnt das intrinsische Asthma überwiegend erst im mittleren Alter. (Herold, 2013)

3.2 Ätiologie

Formen von Asthma	Ursachen
Extrinsisches Asthma (allergisches Asthma)	Genetisch bedingte Prädisposition zur Bildung von IgE-AK gegen häufige Allergene aus der Umwelt wie Pollen, Tierhaare, Insektengifte usw.
Intrinsisches Asthma	Wird häufig durch Infekte der Atemwege, Nichtsteroidale Antiphlogistika oder andere chemische Noxen ausgelöst. Es können keine IgE-AK nachgewiesen werden.
Mischform aus extrinsischem und intrinsischem Asthma	Bei allergischem Asthma kann im Verlauf der Erkrankung eine intrinsische Komponente klinisch in den Vordergrund treten. Umgekehrt kann zu einem initial infektgetriggerten Asthma auch eine allergische Komponente dazu kommen.

Tabelle 2: Formen von Asthma und deren Ursachen. (Buhl, et al., Pneumologie 2006)

Diese Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit dem extrinsischen Asthma, da dieses im Kindesalter die dominierende Form darstellt. (Herold, 2013)

3.3 Pathogenese

Bei Asthma kommt es zu anfallsweise auftretenden Zuständen mit Husten und viskösem Schleim, Giemen, Atemnot und einem Engegefühl in der Brust. Die dabei dominierende Th2-vermittelte Entzündung und die Obstruktion der Atemwege sind die Reaktionen auf einen Allergenkontakt. (Bosnjak, et al., 2011), (Demehri, et al., 2009), (Newaskar, et al., 2011), (Ober & Yao, 2011)

Die Obstruktion der Atemwege bewirkt eine Ventilstenose. Dadurch kommt es zur akuten Überblähung der Lunge während eines Asthmaanfalls. Bei der Inspiration gelangt ausreichend Luft in die Alveolen. Bei der Expiration kann nur wenig Luft wieder abgeatmet werden. (Böcker, et al., 2004)

Die Erkrankung ist durch drei Faktoren charakterisiert:

- Bronchiale Entzündung
- Bronchiale Hyperreagibilität (BHR)
- Endobronchiale Obstruktion (Buhl, et al., Pneumologie 2006)

Bei Asthma findet sich eine von CD4+ Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und Makrophagen geprägte Immunantwort.

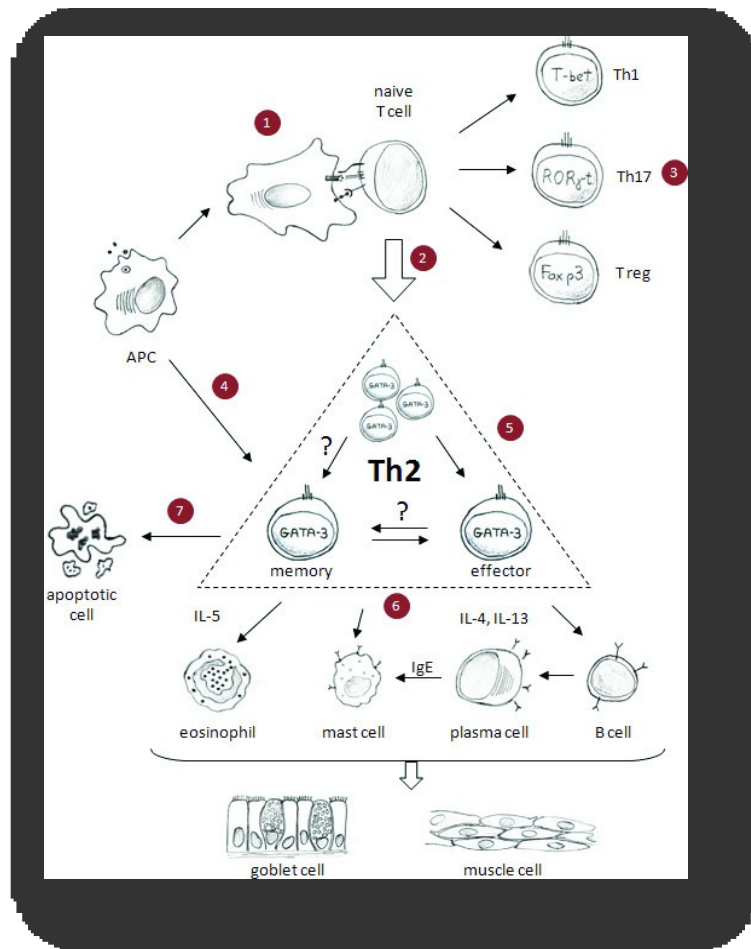


Abbildung 9: Die Rolle von Th-2 Zellen bei allergischem Asthma. Antigenpräsentierende Zellen aktivieren naive T-Zellen. (1) T-Zellen differenzieren zu Th2-Zellen (2) oder zu Th1-, Th17- oder Treg-Zellen. (3) Nach sekundärer Exposition mit dem Allergen kommt es zur direkten Aktivierung der Th2-Zellen (4) und zu deren Migration in die Lunge. (5) Th2-Zellen sezernieren IL-4, IL-5 und IL-13. Sie stimulieren die B-Zellproliferation und die IgE-Produktion. (6) Es kommt zur Kontraktion der glatten Muskelzellen und zur Stimulation der Becherzellen. (Bosnjak, et al., 2011)

In Abbildung 9 wird die Funktion von Th2-Zellen im Rahmen von allergischem Asthma schematisch dargestellt. Die Allergenpräsentation durch APCs induziert die Aktivierung von CD4⁺ T-Zellen. Die aktivierten naiven CD4⁺ T-Zellen differenzieren sich zu Th2-Zellen oder zu anderen T-Helferzellen wie Th1-, Th17- oder Treg-Zellen. Eine sekundäre Exposition gegenüber Allergenen führt zu einer direkten Th2-Zell-Aktivierung, sowie zu ihrer Migration in die Lunge. Es werden Gedächtniszellen gebildet. Durch aktivierte Th2-Zellen vermitteltes Asthma wird verursacht durch die Sekretion von IL-4, IL-5 und IL-13.

Diese Zytokine stimulieren die B-Zell-Aktivierung und die Sekretion von IgE. Letzteres vermittelt eine Sofortreaktion vom Typ I. Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten besitzen zahlreiche Fcε-Rezeptoren mit einer hohen Affinität für IgE. Durch Wechselwirkung zwischen dem gebundenen IgE und dem spezifischen Allergen kommt es zur Degranulation der sekretorischen Zellen. Dabei werden Mediatorstoffe wie Histamin, „eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis“ (ECF-A), Leukotriene (LT) und Bradykinin freigesetzt. Durch diese vasoaktiven Substanzen und pro-inflammatorischen Mediatoren kommt es zur Kontraktion der glatten Muskulatur, zur Hypersekretion von Schleim durch Stimulation der Becherzellen, zu einem Bronchialödem und schließlich zum strukturellen Umbau der Atemwege. Die Homöostase und das Überleben der Gedächtnis-T-Zellen in den Lymphknoten und der Lunge tragen dazu bei, die Krankheit aufrecht zu erhalten. LTB₄ hält die Entzündung aufrecht, indem es chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten wirkt. Eine neutrophile Entzündung findet man vor allem bei schweren Exazerbationen von Asthma. (Newaskar, et al., 2011), (Herold, 2013), (Bosnjak, et al., 2011)

3.3.1 Dendritische Zellen und ihre Rolle in der Pathogenese

Dendritische Zellen gehören zu den APC. Sie spielen im Rahmen einer Immunantwort eine entscheidende Rolle. Bei der Untersuchung von Sputum und Bronchialbiopsien von Asthma Patienten zeigt sich eine höhere Anzahl von DCs als bei Gesunden. Die Zahl der DCs steigt nach Allergenkontakt weiter an. DCs von Asthmatikern unterscheiden sich in Bezug auf die Synthese von Zytokinen, Prostaglandinen (PG) und Chemokinen, sowie der Expression von kostimulatorischen Molekülen im Vergleich zu DCs von Gesunden. Außerdem veranlassen DCs von Patienten mit Asthma T-Zellen speziell dazu IL-4 zu produzieren. IL-4 wiederum ist ein Schlüsselzytokin im Rahmen der Th2-Immunantwort. Es hemmt gemeinsam mit IL-10 die Ausprägung einer Th1-Immunantwort. (Bosnjak, et al., 2011)

IL-4 ist verantwortlich für

- Immunglobulin-Klassen-Switch von IgG und IgM zu IgE;
- Sekretion von IgE durch B-Lymphozyten;
- Hochregulation von IgE-Rezeptoren an der Zelloberfläche von B-Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen und basophilen Granulozyten, wodurch die IgE-Immunantwort verstärkt wird;
- IgE-abhängige Mastzellen Aktivierung;
- und einen Anstieg der Expression von Eotaxin und einigen anderen proinflammatorischen Zytokinen. (Steinke & Borish, 2001)

DCs von Asthmatikern produzieren eine hohe Konzentration an PGE₂. Dieses führt zum Abfall von IL-12 und zum Anstieg der Chemokine CCL17 und CCL22. Diese bewirken eine Polarisation der DCs und fördern die Th2-Zell-Differenzierung und Rekrutierung. TSLP ist ein „Schlüsselmediator“ in dieser Signaltransduktion. Es interagiert mit den kostimulatorischen Molekülen OX40:OX40L. Kostimulatorische Moleküle sind Oberflächenrezeptoren außerhalb des MHC-T-Zell-Rezeptor-Komplexes. OX40 gehört zur TNF-Rezeptor Familie und wird auf aktivierten T-Zellen exprimiert. OX40L ist der Ligand von OX40. (Bosnjak, et al., 2011)

3.3.2 Das angeborene Immunsystem und seine Rolle bei der Entstehung von Asthma

In den vergangenen Jahren wurden "neue" Zellen des angeborenen Immunsystems entdeckt. Es handelt sich dabei um „angeborene Helfer-Zellen“. Diese Zellen können die antihelminthische Immunität direkt über die Produktion von Th2-Zytokinen vermitteln. (Sagiani, 2011)

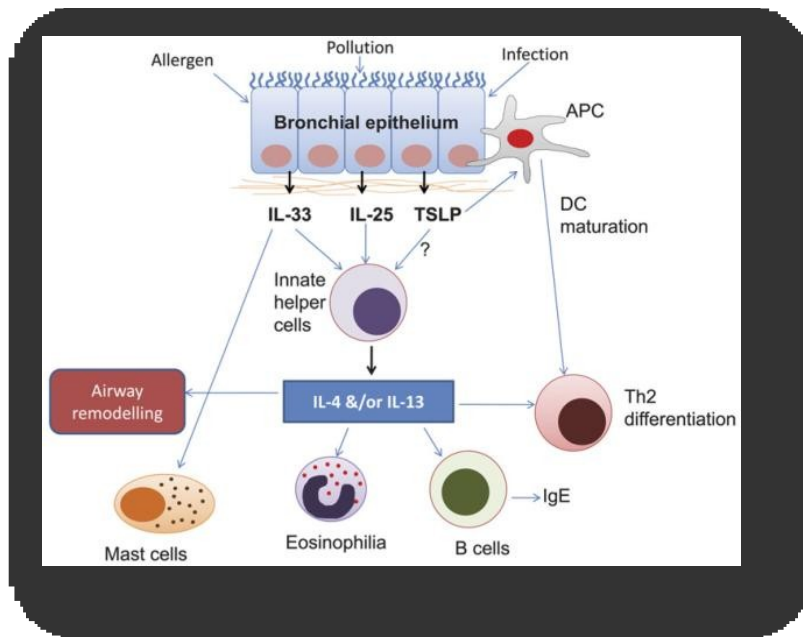


Abbildung 10: Th2-Zytokinproduktion durch "angeborene Helferzellen". (Saglani, 2011)

IL-33, IL-25 und TSLP werden nach einem Allergenkontakt der Atemwege von Epithel-, Endothel- und glatten Muskelzellen freigesetzt. IL-33 wird im bronchialen Epithel und in glatten Muskelzellen gebildet. Je schwerer die Erkrankung umso höher ist der IL-33-Spiegel. TSLP wird vor allem von Epithelzellen an Barriereoberflächen wie Haut, Darm und Lunge gebildet. Man findet es bei Patienten mit Asthma und die TSLP-mRNA Expression korreliert mit der Sekretion von Th-2-Zytokinen und dem Schweregrad der Erkrankung. IL-25 wird in den Epithelzellen der Lunge beim Menschen und bei Mäusen nach Exposition mit Allergenen und Parasiten freigesetzt. Es wird durch aktivierte eosinophile Granulozyten, Mastzellen und von basophilen Granulozyten nach der Kreuzvernetzung mit dem Fcε-Rezeptor in der Lunge gebildet. IL-33, IL-25 und TSLP aktivieren die „angeborenen Helfer-Zellen“. Daraufhin schütten diese Th2-Zytokine aus. So wird eine Th2-Immunantwort unabhängig vom adaptiven Immunsystem induziert. (Moro, et al., 2010), (Neill, et al., 2010), (Price, et al., 2010), (Saenz, et al., 2010), (Saglani, 2011), (Han, et al., 2012)

3.3.3 FLG und Asthma

Ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an dem Protein Filaggrin und der atopischen Dermatitis wird längst nicht mehr bestritten. Darüber hinaus wird vermutet, dass es zwischen FLG-Mutationen, einer allergischen Sensibilisierung und der Entstehung von Asthma ebenfalls eine Verbindung gibt. (Kim & Leung, 2012)

3.3.3.1 Dysfunktion der Hautbarriere: FLG-Mutation und Asthma bronchiale

Durch eine Störung der Hautbarriere kommt es vermehrt zu einer allergischen Sensibilisierung. Das wiederum führt zu einer systemischen allergischen Reaktion mit erhöhten IgE-Spiegeln und einer BHR der Atemwege. (Spergel, et al., 1998), (Kim & Leung, 2012), (De Benedetto, et al., 2011)

Wie Biopsien zeigten, kommt Filaggrin im bronchialen Epithel nicht vor. Daher kann eine Mutation des FLG nicht direkt für die Durchlässigkeit von Umweltallergenen in den unteren Atemwegen verantwortlich gemacht werden. (Boguniewicz & Leung, 2011) Die Hypothese, dass eine spezifische Störung der Barrierefunktion der Haut zu einer Allergensensibilisierung und zu einer lokalen und systemischen Immunantwort führt, wird von Studien an Mäusen mit Filaggrin-Mangel unterstützt. Auf diese Weise lässt sich zwischen FLG-Mutationen und der Entstehung von allergischem Asthma eine Verbindung herstellen. (Fallon, et al., 2009)

4 Methode

Ziel dieser Arbeit ist es einen Überblick über den derzeitigen Wissenstand in Bezug auf einen Zusammenhang von atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale im Kindesalter zu geben. Nach Erstellung eines Konzeptes und einer vorläufigen Gliederung der Arbeit, wurde mit einer umfangreichen Literaturrecherche begonnen.

Es wurde versucht, sowohl ein gesichertes Basiswissen als auch neueste Erkenntnisse einzubauen und diese gegenüberzustellen. Zur Bearbeitung dieses Themas diente die wissenschaftliche Fachliteratur sowie medizinische Datenbanken und Journale, die eine genaue und ausführliche Literaturrecherche ermöglichen.

Zu diesem Zweck wurde vor allem die medizinische Datenbank Pubmed zur Literatursuche herangezogen. Soweit es möglich war, wurden Mesh-Terms verwendet. Die Arbeit befasst sich mit Publikationen aus dem Zeitraum von 2000 bis Dezember 2012. Anhand von Sekundärliteratur sind Artikel aus den Jahren 1995, 1998 und 1999 in die Arbeit mit eingeflossen. Für Basiswissen und biochemische Hintergründe zu Physiologie und Pathophysiologie von atopischen Erkrankungen wurden themenrelevante Lehrbücher herangezogen. Erstmals wurden weit über 10.000 Artikel betreffend atopische Dermatitis und Asthma bronchiale gefunden. Mit Hilfe von "limits" wie „human“, „english“, „child-18years“, „review“ und „meta-analysis“ oder „ cohort study“ konnte die Anzahl der Artikel auf 249 reduziert werden. Nach einer Aussortierung doppelt angeführter Arbeiten und Selektion nach Relevanz wurden 73 Artikel zur Erstellung dieser Diplomarbeit herangezogen.

Als Grundlage, um weiteres Material abschätzen und Schwerpunkte in der Recherche setzen zu können, dienten folgende acht Publikationen:

- Brown, Sara J.; McLean, W. H. Irwin: One remarkable molecule: filaggrin. J Invest Dermatol 2012, 132(3Pt2):751–762
- Hahn LE, Bacharier LB: The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. Immunol Allergy Clin North Am 2005, 25:231–246
- Mary Beth Hogan, Kathy Peele, Nevin W. Wilson: Skin barrier function and its importance at the atopic march. J Allergy (Cairo) 2012: 901940
- Annalisa Patrizi, Alessandro Pileri, Federica Bellini, Beatrice Raone, Iria Neri, Giampaolo Ricci: Atopic dermatitis and the atopic march: what is new? J Allergy (Cairo) 2011:279425
- Chao-Kai Hsu, Masashi Akiyama, Hiroshi Shimizu: Filaggrin an emerging star in the atopic march. J Formos Med Assoc (Journal of the Formosan Medical Association) 2008: 107(6):429–431
- Shadmehr Demehri, Mitsuru Morimoto, Michael J. Holtzman, Raphael Kopan: Skin derived TSLP triggers progression from epidermal barrier defects to asthma. PLoS Biol (PLoS biology) 2009: 7(5):e1000067
- Han, H.; Xu, W.; Headley, M. B.; Jessup, H. K.; Lee, K. S.; Omori, M.; Comeau, M. R.; Marshak-Rothstein, A.; Ziegler, S. F.: Thymic stromal lymphopoietin mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma. Mucosal Immunol (Mucosal immunology) 2012: 5(3):342–351

- Kobyletzki, Laura B. von; Bornehag, Carl-Gustaf; Hasselgren, Mikael; Larsson, Malin; Boman Lindström, Cecilia; Svensson, Åke: Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. BMC Dermatol (BMC Dermatology) 2012: 12(1):11

Gesucht wurde anhand folgender Stichworte in unterschiedlichen Kombinationen und Abwandlungen

- | | |
|---------------------|------------------------|
| • Atopic dermatitis | • Asthma bronchial |
| • Complications | • Epithelial cells |
| • Etiology | • Hyper responsiveness |
| • TSLP | • Eczema |
| • Atopic march | • Epidemiology |
| • Filaggrin | • Prevalence |
| • FLG | • Genetics |
| | • Gene |

5 Ergebnisse

Das folgende Kapitel soll einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand betreffend den atopischen Marsch geben. Des Weiteren wird der Zusammenhang in der Entstehung von atopischer Dermatitis und allergischem Asthma im Kindesalter anhand von ausgewählten Studien erläutert.

5.1 *Atopischer Marsch*

Der atopische Marsch beschreibt die Tendenz von der Entwicklung atopischer Dermatitis bis zur Nahrungsmittelallergie, allergischem Asthma und allergischer Rhinitis in einer chronologischen Abfolge. (Brown & McLean, 2012), (Hahn & Bacharier, 2005)

5.1.1 Epidemiologie

Atopische Erkrankungen zeigen unterschiedliche Inzidenzen in den verschiedenen Altersstufen der Kindheit. AD und Nahrungsmittelallergien weisen die höchste Inzidenz in den ersten zwei Lebensjahren auf. Eine Sensibilisierung auf inhalative Allergene ist zu dieser Zeit des Lebens eher selten. In der späteren Kindheit nehmen die Prävalenz von AD, Lebensmittelallergien und die Sensibilisierung auf Nahrungsmittelallergene ab und die Prävalenz von Asthma, allergischer Rhinitis und die Sensibilisierung auf Aeroallergene steigen an. (Liu, et al., 2003)

Tabelle 3 gibt einen Überblick über fünf verschiedene Studien, die sich mit dem Risiko in der Kindheit an mehr als einer atopischen Erkrankung zu leiden, auseinandergesetzt haben.

Titel	Autor	Studiendesign
Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life	Kulig, et al., 1999	Kohortenstudie
Long term follow up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases	Ricci, et al., 2006	Langzeit-Kontroll-Studie mit einer retrospektiven Analyse der gemeinsamen Risikofaktoren von AD und anderen allergischen Erkrankungen
Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a four year follow up study	Ohshima, et al., 2002	Kontroll-Studie über vier Jahre
Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review	Van der Hulst et al., 2007	Systemischer Review
From atopic dermatitis to asthma: the atopic march	Spergel JM, 2010	Review

Tabelle 3: Überblick von fünf Studien über den atopischen Marsch. (Kulig, et al., 1999), (Ricci, et al., 2006), (Ohshima, et al., 2002), (van der Hulst, et al., 2007), (Spergel, 2010)

Kulig et al. haben gezeigt, dass im Alter von fünf Jahren 50 % der Kinder mit AD allergische Erkrankungen der Atemwege entwickelt hatten. (Kulig, et al., 1999)

Ricci et al. haben 252 Kinder mit AD im Alter von 6 - 36 Monaten untersucht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Patienten betrug $16,9 \pm 2,9$ Jahre (Bereich 13 - 22 Jahre). In den ersten zehn Jahren ist in 34,1 % der Fälle Asthma aufgetreten und in 57,6 % RC. (Ricci, et al., 2006)

Bei Ohshima Y et al. hat sich in einer Vier-Jahres-Follow-up-Studie von 169 Kindern mit AD gezeigt, dass am Ende der Studie 35 % der Kinder Asthma hatten. (Ohshima, et al., 2002)

Van der Hulst et al. zeigten in ihrer systematischen Überprüfung, dass je früher ein Kind AD entwickelte, umso höher war dessen Risiko in der späteren Kindheit an Asthma zu erkranken. (van der Hulst, et al., 2007)

Laut einer Studie von Spergel entwickeln mehr als 50 % der Kinder mit AD Asthma und ca. 75 % allergische Rhinitis in den ersten sechs Lebensjahren. (Spergel, 2010), (Patrizi, et al., 2011)

5.1.2 FLG-Mutationen und ihre Rolle im Atopischen Marsch

Die atopische Dermatitis kann die Erstmanifestation des atopischen Marsches darstellen. Eine entscheidende Rolle dabei spielen FLG-Mutationen. (Sandilands, et al., 2009) Die Hypothese lautet, dass eine Mutation des FLG zu einer Störung in der Hautbarriere führt. Die dadurch vermehrt eindringenden Allergene interagieren mit APCs wie LCs und DCs. Das führt zu einer Th2-Immunantwort, zur systemischen Sensibilisierung und so zu allergischem Asthma und allergischer Rhinitis. (Hsu, et al., 2008)

Der wichtigste prädisponierende Faktor für Atopie ist eine Abnahme der FLG-Expression. Ein primär vererbter epithelialer Barrieredefekt der Haut ist daher der größte Risikofaktor für allergische Erkrankungen. (Patrizi, et al., 2011) 70 % der Patienten mit schwerer AD bekommen Asthma, im Vergleich dazu nur 30 % der Patienten mit einer milden Form der AD und nur ca. 8 % aus der Normalbevölkerung, d.h. ohne AD in der Anamnese. (Kim & Leung, 2012)

FLG-Nullmutationen stellen einen Risikofaktor für alle Schritte des atopischen Marsches dar. (Brown & McLean, 2012)

Tabelle 4 gibt einen Überblick über Studien, die sich mit FLG-Mutationen und ihren Auswirkungen auf die einzelnen Schritte des atopischen Marsches beschäftigt haben:

Titel und Autor der Arbeit	Fragestellung	Studien-design
Common loss of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for AD (Palmer et al., 2006)	Analyse der zwei häufigsten "loss of function"-Mutationen des FLG. R510X und 2282del4	Kohortenstudie
Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders (van den Oord und Sheikh 2009)	Ist bei Trägern einer FLG-Mutation das Risiko für eine allergische Sensibilisierung und allergische Erkrankungen erhöht?	Review und Metaanalyse
FLG-Nullmutationen und childhood atopic eczema (Brown SJ et al., 2008)	Bedeutung der fünf häufigsten FLG-Mutationen im Zusammenhang mit AD in der Kindheit	Kohortenstudie
The burden of disease associated with filaggrin mutations (Henderson et al., 2008)	Zusammenhang von AD und mit den zwei häufigsten FLG-Mutationen	Kohortenstudie
Filaggrin loss of function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march (Marenholz et al., 2006)	Bedeutung von FLG-loss of function-Mutationen für AD und andere klinische Phänotypen	Kohortenstudie
Filaggrin mutations atopic eczema, hay fever and asthma in children (Weidinger et al., 2008)	Effekt von FLG-Mutationen und der Einfluss auf andere atopische Phänotypen	Querschnittstudie
Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure (Schuttelaar et al., 2009)	Analyse von drei verschiedenen FLG-Mutationen, R501X, 2282del4 und R2447X in Zusammenhang mit den einzelnen Schritten des atopischen Marsches und deren Interaktion bei Katzenhaarexposition.	Kohortenstudie
Loss of function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy (Brown, et al., 2011b)	Zusammenhang zwischen FLG-Mutationen und dem Auftreten einer Erdnussallergie	Fall-Kontroll-Studie

Tabelle 4: Studien über den Zusammenhang von FLG-Mutationen und den einzelnen Schritten des atopischen Marsches. (Palmer, et al., 2006), (van den Oord & Sheikh, 2009), (Brown, et al., 2008), (Henderson, et al., 2008), (Marenholz, et al., 2006), (Weidinger, et al., 2008), (Schuttelaar, et al., 2009), (Brown, et al., 2011b)

Demzufolge sind FLG-Nullallele ein signifikanter Risikofaktor für alle Aspekte des atopischen Marsches, aber mit unterschiedlicher Odds ratio für die spezifischen Phänotypen. Damit sind die verschiedenen Manifestationen atopischer Erkrankungen gemeint. Insgesamt unterstützen diese Studien die Rolle der Barrieredysfunktion als wesentlichen Faktor für allergische Erkrankungen. (Brown & McLean, 2012)

Asthma in Verbindung mit atopischer Dermatitis zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit FLG-Nullmutationen ($p = 7,1 \cdot 10^{-4}$). Zu beachten ist, dass zwischen FLG-Mutationen und Asthma, unabhängig von atopischer Dermatitis, kein Zusammenhang gefunden werden konnte. ($p = 0,15$). Dieses Ergebnis untermauert die Hypothese des atopischen Marsches mit AD als Erstmanifestation. (Brown, et al., 2008)

5.1.3 TSLP und der atopische Marsch

TSLP ist an der Pathogenese von mehreren entzündlichen Erkrankungen, einschließlich AD und Asthma, beteiligt. (Demehri, et al., 2009) Dieses Zytokin kann dendritische Zellen, T-Zellen, Mastzellen, Granulozyten und mononukleare Phagozyten direkt aktivieren. Demnach können hohe systemische Spiegel von TSLP, diese Immunzellen dazu veranlassen auf ein zweites Signal hin, z. B. ein Allergen in den Atemwegen, mit einer allergischen Entzündung zu reagieren. (Liu, et al., 2007), (Rochman Y, 2008), (Rochman, et al., 2007), (Reche, et al., 2001)

5.1.3.1 Studie von Demerhi, et al., 2009 über TSLP und die Entwicklung von Asthma aufgrund eines Barrieredefektes der Haut

Um den Mechanismus für die Progression von AD zu Asthma heraus zu finden und den Zusammenhang mit TSLP darzulegen, wurde 2009 von Demehri et al. eine Studie an einem Mausmodell durchgeführt. Zu Beginn hat man im Rahmen dieses Experiments Mäuse geschaffen, bei denen die RBP-j Bindungsstelle aus einem Teil ihrer Keratinozyten mit Hilfe eines Transgens Msx2-Cre entfernt wurde.

So wurde der Notch-Signalweg in einem Teil ihrer Hautoberfläche ausgeschaltet. Dieser künstlich geschaffene Defekt der Hautbarriere führte zu einer Sensibilisierung der Atemwege für Allergene. Die reine epikutane Sensibilisierung war allerdings nicht ausreichend um eine Hyperreaktivität der Atemwege auszulösen. Die RBP-jCKO Mäuse dieses Experiments zeigten, dass eine Störung der Barrierefunktion ein Signal auslöst, das daraufhin eine atopische Reaktion in der Lunge hervorruft. TSLP wurde als dieses Signal identifiziert. Laut dieser Studie stellt TSLP eine zentrale Komponente zu Beginn der allergischen Entzündung dar. Bei Überexpression von TSLP in der Haut kommt es zu einer hohen systemischen Verfügbarkeit dieses Zytokins. Daraus hat man geschlossen, dass die Haut als eine Art "Signalorgan" fungiert und die Anfälligkeit für eine allergische Entzündung in anderen Organen, wie z. B. der Lunge durch die Freisetzung von TSLP, fördern kann. Um die Verbindung von TSLP zum atopischen Marsch zu verdeutlichen, hat man bei einigen der Tiere die IL7R α -Untereinheit des TSLP Rezeptors entfernt und so das Fortschreiten des atopischen Marsch verhindert, ungeachtet der Persistenz der AD-ähnlichen Pathologie und der erhöhten IgE-Spiegel. (Demehri, et al., 2009), (Spergel & Paller, 2003), (Demehri, et al., 2008), (Zhou, et al., 2005), (Al-Shami, et al., 2005), (Liu, 2006)

5.1.3.2 Ein experimentelles Mausmodell für den atopischen Marsch von Leyva-Castillo im Jahr 2012

In der Studie von Leyva-Castillo im Jahr 2012 wurde ebenfalls ein experimentelles Mausmodell für den atopischen Marsch herangezogen. Es wurden Mäuse verwendet, in deren Keratinozyten die Bildung von TSLP selektiv aktiviert oder deaktiviert werden konnte, um bei Bedarf einen Barrieredefekt der Haut simulieren zu können. Diese Studie hat ergeben, dass die Kombination einer Barriestörung, erhöhtem TSLP und Allergenkontakt der Haut zu einer Th2-Immunantwort und zur Entstehung von Asthma führt. Im Gegensatz zu früheren Studien führte TSLP in Abwesenheit eines Allergens nicht zu einer Th2-Immunantwort. Eine mögliche Erklärung könnte in der unterschiedlichen Konzentration des TSLPs liegen.

Womöglich gibt es eine Art "Schwellenkonzentration", ab der TSLP für sich alleine gesehen dazu fähig ist eine Th2-Immunantwort auszulösen. TSLP stellt demnach einen Faktor im Rahmen der Allergensensibilisierung bei AD-Patienten dar und ist womöglich der entscheidende „Trigger“ am Beginn des atopischen Marsches. (Leyva-Castillo, et al., 2012)

5.1.3.3 Studie von Han, et al., 2012 mit einem Mausmodell ohne nachweisbares systemisches TSLP

Ein wichtiger Grund für die Studie von Han et al. war die Tatsache, dass es bei den bisherigen Modellen durch eine induzierte Expression von TSLP zu sehr hohen systemischen Konzentrationen gekommen ist. Bei Patienten mit AD konnten jedoch keine systemischen Konzentrationen von TSLP gemessen werden.

Um ein geeignetes Modell zu entwickeln, mit dem man die Rolle von TSLP im atopischen Marsch testen konnte, haben Han et al. im Rahmen dieser Studie Mäusen vom Wildtyp TSLP intradermal injiziert. Daraufhin kam es zu einem Anstieg von entzündlichen Infiltraten in der Subcutis in Abwesenheit von messbarem systemischem TSLP. TSLP wurde als intradermale Injektion in Anwesenheit eines Antigens (Ovalbumin, OVA) verabreicht. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Atemwege der Tiere demselben Antigen ausgesetzt um zu sehen, ob man auf diese Weise eine Entzündung der Atemwege auslösen kann. Es zeigte sich, dass diese Vorgehensweise zur Entwicklung von Asthma führte, nachdem man die Mäuse intranasal dem Antigen OVA aussetzte. Die TSLP-induzierte Reaktion ist eine antigenspezifische T-Zellen abhängige Reaktion. Diese Studie zeigt also, wenn die Haut in Anwesenheit von TSLP einem Allergen ausgesetzt wird, die Progression von AD zu Asthma getriggert werden kann, ohne erhöhte systemische Konzentration von TSLP. (Han, et al., 2012)

TSLP kann daher aus mehreren Gründen als „Schlüssel“ für den atopischen Marsch angesehen werden:

- Die TSLP-Expression in der Haut von Patienten mit AD und in der Lunge von Patienten mit Asthma ist stark erhöht.
- TSLP ist ein von Epithelzellen sezerniertes Zytokin, und sowohl AD als auch Asthma entstehen an epithelialen Oberflächen.
- Die Rolle von TSLP im Rahmen der allergischen Entzündung wurde an Mäusen und am Menschen gezeigt.
- Drei Modelle mit induzierter TSLP-Expression in Keratinozyten von Mäusen führten zur Entwicklung einer Atemwegsentszündung nach erfolgter Antigen-Exposition. (Han, et al., 2012)

5.2 Eine prospektive Kohortenstudie über den Zusammenhang von Ekzem, Asthma und Rhinitis

Kobyletzki et al. haben im Jahr 2012 eine groß angelegte Studie über den Zusammenhang von Ekzem, Asthma und Rhinitis bei Kindern veröffentlicht. In dieser Studie ist der Begriff Ekzem als Synonym für AD anzusehen.

5.2.1 Beschreibung der Studienpopulation

Die Studie wurde an 3.124 Kindern im Alter von 1 - 2 Jahren von 2.526 Familien durchgeführt. Die Studienpopulation zeigte eine gleichmäßige Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht. Die meisten Kinder wurden gestillt (97,4 %), und lebten mit zwei Erwachsenen (93,8 %) in einem Einfamilienhaus (82,4 %) mit Eltern, die Nichtraucher waren (77,8 %). Ein hoher Anteil der Kinder hatte mindestens ein Elternteil mit allergischen Erkrankungen in der Anamnese (49,0 %). Bei den 1- bis 2-jährigen Kindern war die Prävalenz der AD 17,6 % (n = 551, 95 % CI, 16,3 bis 19,0 %). Die kumulative Fünf-Jahres-Inzidenz von Asthma betrug 3,1 % (2,5 bis 3,9) und die der Rhinitis lag bei 5,6 % (4,8 bis 6,5). (Kobyletzki, et al., 2012)

5.2.2 Ergebnisse

AD im Säuglingsalter ist stark assoziiert mit der Entwicklung von Asthma und allergischer Rhinitis innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. (Odds ratio für Asthma: 3,07; 95 % confidence Intervall: 1,79 - 5,27) (für allergische Rhinitis: 2,63; 1,85 - 3,73). (Kobyletzki, et al., 2012)

5.2.3 Fazit der Studie

Diese Studie hat ergeben, dass AD in der frühen Kindheit stark mit der Entwicklung von Asthma und allergischer Rhinitis innerhalb der ersten fünf Lebensjahre assoziiert ist. Die AD war einer der stärksten unabhängigen Risikofaktoren. Wenn man die Subgruppen betrachtet, dann hatten Kinder mit einem sehr früh aufgetretenen Ekzem, moderatem bis schwerem Ekzem und Kinder mit chronischem Ekzem die höchsten OR später Asthma und Rhinitis zu bekommen. Diese prospektive Bevölkerungsstudie bestätigt, dass eine früh auftretende AD die spätere Entwicklung von Asthma und Rhinitis beeinflusst. (Kobyletzki, et al., 2012)

Obwohl einige früher durchgeführten Studien nicht zeigen konnten, dass hier ein Zusammenhang besteht, sind die vorliegenden Daten von Kobyletzky et al. schlüssig und stimmen mit der Studie von Arshad et al. überein. Außerdem wurden ähnliche Ergebnisse bei zwei anderen Kohortenstudien gefunden, die darüber berichten, dass Kinder mit Ekzem mit einem sehr hohen Schweregrad ein erhöhtes Risiko haben an Asthma zu erkranken. (Martinez, et al., 1995), (Klennert, et al., 2001), (Arshad, et al., 2005), (Ricci, et al., 2006), (Gustafsson, et al., 2000)

Diese Studie ist allerdings die erste Kohortenstudie, die diesen Zusammenhang sowohl für Buben als auch Mädchen zeigen kann, im Gegensatz zu einer früheren Studie, die diesen Zusammenhang nur für Buben zeigen konnte. (Lewis-Jones, 2006). Die Definition von Asthma und Rhinitis ist sehr wichtig für die Interpretation der Ergebnisse. Die Analyse dieser Studie bestätigt, dass eine Verbindung zwischen AD, Asthma und Rhinitis besteht, wenn man auf Symptomen basierende Kriterien für Asthma und Rhinitis verwendet. (Kobyletzki, et al., 2012)

6 Diskussion

Allergisches Asthma und atopische Dermatitis zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Bei beiden Krankheiten ist der Leidensdruck für die Betroffenen sehr hoch. Zusätzlich sollte nicht unterschätzt werden, dass bei chronischen Erkrankungen auch die Kosten für das Gesundheitssystem ein beachtliches Ausmaß annehmen können. Im letzten Jahrzehnt konnte man sehen, dass die Inzidenz von atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale bei Kindern stetig zugenommen hat. Aufgrund dessen geht man von einem weiteren Anstieg der Neuerkrankungen in den nächsten Jahren aus. (Boguniewicz & Leung, 2011), (Ober & Yao, 2011), (Ricci, et al., 2010), (Kobyletzki, et al., 2012)

Warum atopische Erkrankungen immer mehr zu nehmen, und wie viele Neuerkrankungen es tatsächlich gibt, übersteigt den Umfang dieser Arbeit.

Vielmehr stellt sich hier die Frage, ob es so etwas wie den atopischen Marsch tatsächlich gibt. Das heißt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und allergischem Asthma existiert.

Ist der atopische Marsch eine Theorie die „Hand und Fuß“ hat oder ist es lediglich ein Phänomen von Erkrankungen, die miteinander assoziiert sind, da sie aus demselben Formenkreis stammen?

Stellt die atopische Dermatitis die Erstmanifestation im atopischen Marsch dar?
Und wenn ja, kann man mit der entsprechenden Behandlung das Fortschreiten des atopischen Marsches aufhalten und so die Entstehung von Asthma verhindern?

Demehri et al. zeigten, dass TSLP eine entscheidende Rolle im atopischen Marsch einnimmt. Aufgrund eines künstlich geschaffenen Defekts der Haut-Barriere kommt es zur Überproduktion von TSLP und letztendlich zu einer Sensibilisierung der Atemwege für bestimmte Allergene. Hier war die reine epikutane Sensibilisierung nicht ausreichend. Bei diesem Mausmodell wurde beobachtet, dass durch die Barrieredysfunktion ein Signal ausgelöst wurde, das eine atopische Reaktion in der Lunge hervorruft. Demehri et al. haben TSLP als dieses Signal identifiziert. (Demehri, et al., 2009)

Diese Ergebnisse geben Anlass zur Annahme, dass die Haut eine Art „Signalorgan“ im atopischen Marsch darstellt und durch die Freisetzung von TSLP allergische Reaktionen in anderen Organen, wie z. B. der Lunge, auslösen kann.

Um den Zusammenhang von TSLP und dem atopischen Marsch zu verdeutlichen, wurde bei einigen der Mäuse die IL-17R α Untereinheit des TSLP-Rezeptors entfernt und so das Fortschreiten des atopischen Marsches verhindert. (Demehri, et al., 2009)

Anhand der Studie von Demehri et al. lässt sich das Phänomen des atopischen Marsches plausibel erklären. Aber diese Ergebnisse sollten kritisch hinterfragt werden. In diesem Mausmodell kommt es durch einen künstlich geschaffenen Barriedefekt zu einer Überexpression von TSLP und so zu einer sehr hohen systemischen Verfügbarkeit dieses Zytokins. Demehri et al. gehen davon aus, dass das systemische TSLP eine Art Signal darstellt, was letztendlich zu einer Sensibilisierung der Atemwege nach Allergenkontakt führen soll. (Demehri, et al., 2009)

Wie sieht der TSLP-Spiegel bei Patienten mit AD aus? Man weiß, dass es bei Patienten mit AD zu einer kutanen Überexpression von TSLP kommt. Aber lassen sich bei diesen Patienten auch erhöhte systemische Spiegel von TSLP messen? Ist das systemische TSLP erforderlich um eine Sensibilisierung der Atemwege zu induzieren?

Laut einer Studie von Han et al. lassen sich bei Patienten mit AD keine systemischen TSLP-Konzentrationen nachweisen. Deshalb haben sie 2012 ein Mausmodell entwickelt, in dem es zu keinem messbaren systemischen TSLP Anstieg gekommen ist. Hier kommt es ausgehend von einer epikutanen Sensibilisierung in Anwesenheit von TSLP letztendlich nach neuerlichem Allergenkontakt auch zu einer Sensibilisierung der Atemwege. So konnten sie zeigen, dass auch ein auf die Haut beschränktes TSLP die Progression von AD zu Asthma triggern kann. (Han, et al., 2012)

Trotz berechtigter Kritik zeigen diese beiden Studien, dass TSLP ein geeigneter „Kandidat“ ist um die Hypothese, dass es einen Zusammenhang in der Ätiologie von AD und Asthma gibt, zu untermauern. TSLP könnte also der „Schlüssel“ zum atopischen Marsch sein und für die zukünftige Forschung ein neuer Ansatz für Therapie und Prävention von atopischen Erkrankungen darstellen.

Durch den Barrieredefekt kommt es zur Überproduktion von TSLP, was wiederum das Bindeglied zwischen der epikutanen Sensibilisierung und der Sensibilisierung der Atemwege darstellt. Woher aber kommt der Barrieredefekt, der nach meiner Annahme am Beginn des atopischen Marsches steht?

Eine mögliche Erklärung dafür liefern Mutationen des FLG. Wie in dieser Arbeit schon ausführlich beschrieben, ist Filaggrin ein Protein, das maßgeblich zur Integrität der Struktur der Haut beiträgt. Zahlreiche Studien in den letzten Jahren haben gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mutationen des FLG und AD gibt. (Fallon, et al., 2009), (Man, et al., 2007), (Oyoshi, et al., 2009)

Es gibt Grund zur Annahme, dass Mutationen des FLG die Entstehung von Asthma begünstigen. Allerdings kommt Filaggrin im bronchialen Epithel nicht vor. FLG-Mutationen können daher nicht direkt „vor Ort“ für einen Barrieredefekt in den Atemwegen verantwortlich gemacht werden. (Boguniewicz & Leung, 2011), (Kim & Leung, 2012)

Vergangene Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen FLG-Mutationen, AD und einer späteren Entwicklung von allergischem Asthma gezeigt. Die Hypothese lautet, dass es durch die Barrierefunktion, verursacht von einer FLG-Mutation, zu einer verstärkten Allergenpenetration kommt. Das führt letztendlich zu einer Sensibilisierung der Atemwege. (Brown & McLean, 2012), (Patrizi, et al., 2011)

Zwischen Mutationen des FLG und Asthma, unabhängig von AD konnte jedoch keine eindeutige Verbindung festgestellt werden. Allerdings zeigt Asthma in Kombination mit AD einen signifikanten Zusammenhang mit FLG-Mutationen. (Brown, et al., 2008)

Die von Kobyletzky et al. im Jahr 2012 veröffentlichte Studie zeigt, dass AD ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung von allergischem Asthma ist. (Kobyletzki, et al., 2012)

Gleichzeitig ist es nicht von der Hand zu weisen, dass FLG-Mutationen eine wichtige Ursache für die AD darstellen. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlüssig folgern, dass es einen Zusammenhang zwischen Mutationen des FLG, AD und Asthma gibt. Aber ist das tatsächlich ein Beweis für die Existenz des atopischen Marsches?

Laut Definition handelt es sich dabei um eine Tendenz zur Entwicklung von atopischen Erkrankungen in chronologischer Reihenfolge, wobei AD die Erstmanifestation darstellt. (Brown & McLean, 2012), (Hahn & Bacharier, 2005)

Was ist mit den Kindern die eine FLG-Mutation aufweisen, aber nicht erkranken? Oder mit jenen, die an AD leiden, allerdings zu keinem späteren Zeitpunkt Asthma entwickeln? Die in dieser Arbeit durchgeführte Literaturrecherche zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen AD und Asthma im Kindesalter gibt. Allerdings kann man diesen nicht als kausal bezeichnen. Ansonsten müsste jedes Kind bzw. jeder Säugling, der AD hat, später an Asthma erkranken.

Was sich heraus gestellt hat, ist, dass bei einem schweren und/oder chronischen Verlauf der AD und einer frühen Manifestation dieser Erkrankung, das Risiko später an Asthma zu erkranken, stark erhöht ist. (Kobyletzki, et al., 2012)

Es stellt sich mir hier vor allem die Frage, ob es durch eine effektive und frühzeitige Behandlung der AD möglich wäre das Fortschreiten des atopischen Marsches, und damit die Entstehung von Asthma zu verhindern? Die Antwort auf diese Frage könnte nicht nur unserem stark belasteten Gesundheitssystem eine Menge Geld, sondern vor allem vielen Kindern einen langen und beschwerlichen Leidensweg ersparen. Die hier dargestellten Theorien in Zusammenhang mit TSLP und Filaggrin stellen daher eine Herausforderung an die zukünftige Forschung in Bezug auf neue Therapiekonzepte für atopische Erkrankungen dar.

Literaturverzeichnis

1. Alberts, B., 2002. *Molecular Biology of the Cell*. 4. Auflage Hrsg. s.l.:Garland Science.
2. Al-Shami, A. et al., 2005. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med*, p. 202:829–839.
3. Arshad, S., Kurukulaaratchy, R., Fenn, M. & S, M., 2005. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*, p. 127:502–508.
4. A, S. et al., 2007. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet.*, Mai, pp. 39(5):650-4.
5. Benedetto, A. d., Kubo, A. & Beck, L. A., 2012. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization?. *J Invest Dermatol (The Journal of investigative dermatology)*, p. 132(3Pt2):949–963.
6. Bieber, T. M. P., 2010. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol (Annals of dermatology)*, p. 22(2):125–137.
7. Blanpain, C., Lowry, W., Pasolli, H. & Fuchs, E., 2006. Canonical notch signaling functions as a commitment switch in the epidermal lineage. *Genes Dev*, p. 20:3022–3035.
8. Böcker, W., Denk, H. & Heitz, P. U., 2004. *Pathologie*. s.l.:Urban & Fischer.
9. Boguniewicz, M. & Leung, D., 2010. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*, p. 125:4–13.

10. Boguniewicz, M. & Leung, D. Y. M., 2011. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews*, p. 242(1):233–246.
11. Bosnjak, B., Stelzmueller, B., Erb, K. J. & Epstein, a. M. M., 2011. Treatment of allergic asthma: Modulation of Th2 cells and their responses. *Respir Res (Respiratory research)*, 3 Mai, p. 114.
12. Brown, S., Asai, Y. & Cordell, H., 2011b. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, p. 127:661–667.
13. Brown, S. J. et al., 2011a. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. *J Invest Dermatol (Journal of Investigative Dermatology)*, p. 98–104.
14. Brown, S. J. & McLean, W. H. I., 2012. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol (The Journal of investigative dermatology)*, p. 132 (3Pt2):751–762.
15. Brown, S. J. et al., 2008. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 940–946.e3.
16. Buhl, R. et al., Pneumologie 2006. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma*. Stuttgart New York: Thieme Verlag.
17. Candi, E., Schmidt, R. & Melino, G., 2005. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol (Nature Reviews Molecular Cell Biology)*, p. 328–340.
18. De Benedetto, A. et al., 2011. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, pp. 127:773–786.e1-7.

19. Demehri, S. et al., 2008. Notch-deficient skin induces a lethal systemic B-lymphoproliferative disorder by secreting TSLP, a sentinel for epidermal integrity. *PLoS Biol*, p. 6:e123. doi:10.1371/journal.pbio.0060123.
20. Demehri, S., Morimoto, M., Holtzman, M. J. & Kopan, R., 2009. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol (PLoS biology)*, p. 7(5):e1000067.
21. Fallon, P. G. et al., 2009. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet (Nature Genetics)*, p. 602–608.
22. Gruber, R. et al., 2011. Filaggrin Genotype in Ichthyosis Vulgaris Predicts Abnormalities in Epidermal Structure and Function. *The American Journal of Pathology*, p. 2252–2263.
23. Gustafsson, D., Sjöberg, O. & Foucard, T., 2000. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, p. 55:240–245.
24. Hahn, L. & Bacharier, L., 2005. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood.. *Immunol Allergy Clin North Am.*, p. 25:231–246.
25. Han, H. et al., 2012. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma. *Mucosal Immunol (Mucosal immunology)*, p. 5(3):342–351.
26. Henderson, J. et al., 2008. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 872–877.e9.
27. Herold, G., 2013. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.

28. Hogan, M. B., Peele, K. & Wilson, N. W., 2012. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. *J Allergy (Cairo) (Journal of allergy)*, p. :901940.
29. Horn, F. et al., 2005. *Biochemie des Menschen*. 3., grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage Hrsg. Stuttgart New York: Georg Thieme.
30. Hsu, C.-K., Akiyama, M. & Shimizu, H., 2008. Filaggrin: an emerging star in atopic march. *J Formos Med Assoc (Journal of the Formosan Medical Association)*, p. 107(6):429–431.
31. Kayser, F. H. et al., 2005. *Medizinische Mikrobiologie*. 11., überarbeitete und erweiterte Auflage Hrsg. Stuttgart New York: Georg Thieme.
32. Kezic, S. et al., 2008. Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene Lead to Reduced Level of Natural Moisturizing Factor in the Stratum Corneum. *J Investig Dermatol (Journal of Investigative Dermatology)*, p. 2117–2119.
33. Kim, B. E. & Leung, D. Y., 2012. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res (Allergy, asthma & immunology research)*, p. 4(1):12–16.
34. Klinnert, M. et al., 2001. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics*, p. 108:E69.
35. Kobyletzki, L. B. v. et al., 2012. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol (BMC Dermatology)*, p. 12(1):11.
36. Kulig, M. et al., 1999. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 103(6):1173–1179.

37. Lewis-Jones, S., 2006. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*, p. 60:984–992.
38. Leyva-Castillo, J., Hener, P., Jiang, H. & Li, M., 2012. TSLP Produced by Keratinocytes Promotes Allergen Sensitization through Skin and Thereby Triggers Atopic March in Mice. *J Investig Dermatol (Journal of Investigative Dermatology)*, p. 239.
39. Liu, 2006. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med*, p. 203:269–273.
40. Liu, A., Martinez, F. & Taussig, L., 2003. Natural history of allergic diseases and asthma. In: *Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ, editors. Pediatric Allergy: Principles and Practice. Philadelphia, Pa, USA: Elsevier*, p. pp. 10–22.
41. Liu, Y. et al., 2007. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol*, p. 25:193–219.
42. Lubman, O., Korolev, S. & Kopan, R., 2004. Anchoring notch genetics and biochemistry; structural analysis of the ankyrin domain sheds light on existing data. *Mol Cell*, p. 13:619–626.
43. Man, M.-Q. et al., 2007. Characterization of a Hapten-Induced, Murine Model with Multiple Features of Atopic Dermatitis: Structural, Immunologic, and Biochemical Changes following Single Versus Multiple Oxazolone Challenges. *J Investig Dermatol (Journal of Investigative Dermatology)*, p. 79–86.
44. Marenholz, I. et al., 2006. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 866–871.

45. Martinez, F., Wright, A., Taussig, L. & Holberg, C., 1995. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, p. 332:133–138.
46. McLean, W. H. I., 2010. *The Scientist*. [Online] Available at: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/29383/title/The-Allergy-Gene/> [Zugriff am 3 Dezember 2012].
47. Moro, K. et al., 2010. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*, Jan, pp. 28;463(7280):540-4.
48. Neill, D. et al., 2010. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, April, pp. 29;464(7293):1367-70.
49. Newaskar, M., Hardy, K. A. & Morris, C. R., 2011. Asthma in Sickle Cell Disease. *The Scientific World Journal*, p. 11;1138–1152.
50. Ober, C. & Yao, T.-C., 2011. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunological Reviews*, p. 242;1:10–30.
51. Ohshima, Y., Yamada, A. & Hiraoka, M., 2002. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: Results of a 4-year followup study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, p. 89(3):265–270.
52. Oyoshi, M. K., Murphy, G. F. & Geha, R. S., 2009. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 485–493.e1.
53. Palmer, C. N. A. et al., 2006. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet (Nature Genetics)*, pp. 441-446.

54. Patrizi, A. et al., 2011. Atopic dermatitis and the atopic march: what is new?. *J Allergy (Cairo) (Journal of allergy)*, p. 2011:279425.
55. Price, A. E. et al., 2010. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, p. 107:11489–94.
56. Rangarajan, A. et al., 2001. Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. *Embo J.*, p. 20:3427–3436.
57. Rawlings, A. V. & Harding, C. R., 2004. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther (Dermatologic Therapy)*, p. 43–48.
58. Reche, P. et al., 2001. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*, p. 167:336–343.
59. Ricci, G. et al., 2006. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, p. 55(5):765–771.
60. Ricci, G. et al., 2010. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clinical and Molecular Allergy*, p. article no. 8.
61. Rochman Y, L. W., 2008. The role of thymic stromal lymphopoietin in CD8+ T cell homeostasis. *J Immunol.*, p. 181:7699–7705.
62. Rochman, I. et al., 2007. Cutting edge: direct action of thymic stromal lymphopoietin on activated human CD4+ T cells. *J Immunol*, p. 178:6720–6724.
63. Saenz, S. et al., 2010. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. *Nature*, pp. 29;464(7293):1362-6.

64. Saglani, S., 2011. Innate helper cells: a novel cell type essential in the initiation of asthma?. *Thorax*, p. 66;834–835.
65. Sandilands, A., Sutherland, C., Irvine, A. D. & McLean, W. H. I., 2009. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science*, p. 1285–1294.
66. Sandilands, A. et al., 2007. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet (Nature Genetics)*, p. 39(5):650–654.
67. Scharschmidt, T. C. et al., 2009. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 496–506.e6.
68. Schuttelaar, M. L. A. et al., 2009. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy*, p. 1758–1765.
69. Segre, J., 2003. Complex redundancy to build a simple epidermal permeability barrier. *Curr Opin Cell Biol.*, Dezember, pp. 15(6):776-82.
70. Smith, F. J. D. et al., 2006. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet (Nature Genetics)*, pp. 337-342.
71. Spergel, J., 2010. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, p. 105(2):99–106.
72. Spergel, J. et al., 1998. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest*, p. 101:1614–1622.

73. Spergel, J. & Paller, A., 2003. Atopic dermatitis and the atopic march. *Allergy Clin Immunol*, p. 112:S118–127.
74. Steinke, J. W. & Borish, L., 2001. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res (Respiratory research)*, p. 2;2:66.
75. Takai, T. & Ikeda, S., 2011. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int (Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology)*, p. 60(1):25–35.
76. USCN LIFE SCIENCE, I., 2006. *USCN life science inc..* [Online] Available at: <http://www.uscnk.us/item/98103.html> [Zugriff am 06 Februar 2013].
77. van den Oord, R. A. H. M. & Sheikh, A., 2009. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, p. b2433.
78. van der Hulst, A., Klip, H. & Brand, P., 2007. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 120(3):565–569.
79. Weidinger, S. et al., 2008. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, p. 1203–1209.e1.
80. Zhou, B. et al., 2005. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol*, p. 6:1047–1053.
81. Zhu, Z. et al., 2011. The Role of TSLP in IL-13-Induced Atopic March. *Sci. Rep. (Scientific Reports)*, p. 1:23.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Silvia Nesterski
Geburtsdaten: 13. 03. 1978 in Graz, Österreich

Schulische Ausbildung

1988 – 1992	BRG Körösisstraße
1992 – 1993	HS St. Andrä
1993 – 1997	BORG Hasnerplatz
1998 – 2002	Bundeshandelsakademie für Berufstätige

Hochschulausbildung

seit dem WS 2002	Studium an der Medizinischen Universität Graz
03. 09. 2004	Erste Diplomprüfung
15. 11. 2011	Zweite Diplomprüfung
März 2013	Dritte Diplomprüfung

Famulaturen

September 2005	Fachabteilung für Unfallchirurgie am Landeskrankenhaus Villach
Juli 2006	Dr. Ilse Hellemann-Geschwinder, Ärztin für Allgemeinmedizin
August 2009	Thoraco/Vascular Surgery in the KBC Rijeka/Susak, Croatia
September 2010	Fachabteilung für Pädiatrie am Landeskrankenhaus Graz
Februar 2011	Fachabteilung für Innere Medizin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz Marshallgasse

Spezielle Studienmodule

SSM 02	Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten
SSM 01	Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
SSM 05	Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
SSM 29	Spezielle Notfallmedizin, eine interdisziplinäre Herausforderung
SSM 11	Dermatoonkologie

Praktisches Jahr

01. 08. – 09. 09. 2011	Fachabteilung für Innere Medizin am Klinikum Ingolstadt
12. 09. – 04. 11. 2011	Fachabteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Klinikum Ingolstadt
16. 12. 2011 – 03. 02. 2012	Fachabteilung für HNO am Landeskrankenhaus Graz
27. 02. – 30. 03. 2012	Dr. Gerald Sieder, Arzt für Allgemeinmedizin