

8.2 Allergie vom Soforttyp (Typ I) – Mastzellen und Frühphasenreaktion

M. Maurer

8.2.1 Allgemeine Übersicht

Mastzellen (MZ) sind Schlüsselzellen der Induktion und Regulation allergischer Entzündungsprozesse, besonders Typ-I-allergischer Reaktionen. Letztere sind für die Auslösung und Unterhaltung atopischer Erkrankungen mitverantwortlich.

Mastzellaktivierung und Mediatorenausschüttung

Das Erkennen eines Allergens durch spezifische IgE-Antikörper, die bei entsprechender Sensibilisierung an hochaffine Rezeptoren auf der MZ-Membran (FcεRI) gebunden vorliegen, führt zu einer raschen und umfassenden Aktivierung der Mastzelle. Dies hat zunächst eine Degranulation zur Folge, d. h. es kommt zur Exozytose zytoplasmatischer MZ-Granula, die mit großen Mengen zahlreicher proinflammatorischer Produkte beladen sind, u. a. biogenen Aminen, Proteoglykanen, Proteasen und Zytokinen.

Außerdem wird durch die FcεRI-vermittelte Aktivierung die Produktion weiterer Entzündungsmediatoren in der Mastzelle induziert. Zu diesen gehören:

- Lipidmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene sowie
- proentzündliche Zytokine und Chemokine.

Zielstrukturen und Symptome

Zu den Zielstrukturen der von Mastzellen freigesetzten Produkte gehören insbesondere Gefäße, Nerven und glatte Muskulatur. Die IgE-abhängige Aktivierung von Mastzellen führt deshalb zu den **typischen** „allergischen“ Symptomen wie:

- Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut,
- Bronchokonstriktion und Atemnot sowie
- gastrointestinale Beschwerden.

Dies geschieht nicht zuletzt, weil Mastzellen präferenziell dort lokalisiert sind, wo besonders häufig Kontakt mit Allergenen besteht (Haut, Atemwege, Darm).

Im Folgenden sind wesentliche Erkenntnisse der Biologie und Pathophysiologie von Mastzellen und besonders die Mechanismen ihrer Aktivierung und Funktionen im Rahmen allergischer Reaktionen dargestellt.

8.2.2 Verteilung der Mastzellen im Organismus

Mastzellen kommen bei allen bisher untersuchten Vertebraten vor. Bei allen Säugetieren einschließlich des Menschen sind sie besonders häufig dort anzutreffen, wo eine direkte Auseinandersetzung mit der Umwelt stattfindet, also in der Haut sowie in den Schleimhäuten des Gastrointestinaltrakts und der Atemwege. Parenchymatöse Organe wie die Leber oder Niere weisen deutlich weniger Mastzellen auf, in Knochen und Knorpel finden sich unter physiologischen Bedingungen so gut wie keine Mastzellen.

Haut-Mastzellen

Mastzellen der Haut sind präferenziell in der Nähe von Blut- und Lymphgefäßen, sensorischen Nerven, Haarfollikeln sowie der Basalmembran lokalisiert; in der Epidermis gesunder Haut sind keine Mastzellen nachweisbar. In der humanen Dermis wächst ihre Anzahl mit zunehmender Entfernung von der Körpermitte und liegt bei 20–60 MZ/mm², das entspricht ca. 5 % aller dermalen Zellen.

8.2.3 Eigenschaften und Heterogenität der Mastzellen

Allen Mastzellen sind unabhängig von Spezies und Lokalisation charakteristische Merkmale gemeinsam (Tab. 8.3):

- Sie exprimieren die membranständigen Rezeptoren FcεRI (für IgE) und Kit (für stem cell factor, SCF).
- Sie produzieren metachromatische zytoplasmatische Granula, die präformierte Mediatoren wie Histamin, Proteasen und Proteoglykane enthalten.

■ Detailwissen: Mastzellheterogenität

Andere MZ-Membranmoleküle und -Produkte werden spezies- oder organspezifisch exprimiert. MZ-Populationen verschiedener Spezies und Organe weisen auch eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich Lebensdauer, Aktivierbarkeit, Mediatorengehalt und Folgen einer Aktivierung auf. Auf der Basis solcher Unterschiede werden Mastzellen bei Mäusen und Menschen, den hier am besten untersuchten Spezies, jeweils 2 Untergruppen zugeordnet:

Tab. 8.3 Allgemeine Merkmale von Mastzellen.

Aspekt	Mastzelltypische Befunde
Zellmorphologie	mononukleär mit metachromatischen zytoplasmatischen Granula
Membranrezeptoren	hochaffiner IgE-Rezeptor (FcεRI), Kit
Syntheseleistung	Histamin, Proteoglykane, Tryptase

Tab. 8.4 Humane Mastzell-Populationen.

	TC-MZ ¹	T-MZ ²
Mediatorenprofil		
Heparin, Histamin	+	+
Tryptase	+	+
Chymase	+	-
Verteilung		
Haut	+++	(+)
intestinale Submukosa	+++	++
Bronchien	+++	++
Lunge	+	+++
Alveolenwand	(+)	+++

¹ Tryptase-/Chymase-positive Mastzellen; ² Tryptase-positive Mastzellen.

- Humane Mastzellen lassen sich in Tryptase- und/oder Chymase-positive Populationen aufteilen (Tab. 8.4).
- Murine Mastzellen werden in Bindegewebs-MZ (connective tissue type mast cells, CTMC) und Mukosa-MZ (mucosa type mast cells, MMC) unterteilt.

Entscheidend für die Entwicklung zu CTMC oder MMC ist der Einfluss lokal produzierter Faktoren, denn Mastzellen einer Untergruppe können, das haben Translokationsexperimente gezeigt, auch nach vollständiger Ausreifung transdifferenzieren, d.h. den Phänotyp der jeweils anderen MZ-Subpopulation annehmen (Galli 1997). ■

8.2.4 Morphologie der Mastzellen

Merkmale im lichtmikroskopischen Bild

Lichtmikroskopisch zeichnen sich Mastzellen aus durch:

- zahlreiche charakteristische zytoplasmatische Granula,
- unsegmentierte ovale und oft exzentrisch gelegene Kerne und
- dünne Ausläufer der Zellmembran.

Der Durchmesser reifer humaner Mastzellen beträgt 9–12 µm.

Merkmale im elektronenmikroskopischen Bild

In der elektronenmikroskopischen Darstellung imponieren die zytoplasmatischen Granula als elektronendicht (Abb. 8.5) und zeigen, zumindest beim Menschen, neben amorphen Strukturen kristalline Spiral- und Gitterstrukturen, die als Korrelat der gespeicherten Proteasen-Proteoglykan-Komplexe angesehen werden.

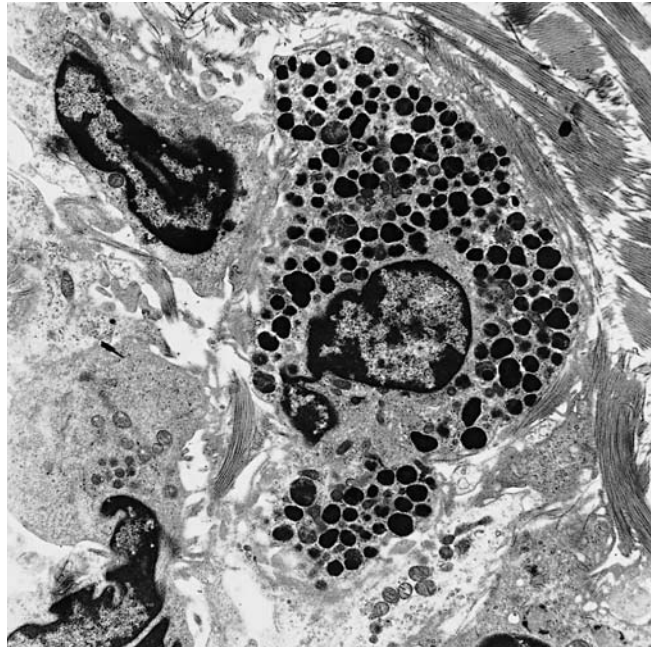


Abb. 8.5 Mastzelle im elektronenmikroskopischen Bild.

■ Detailwissen: Nachweismethoden

Mastzellen lassen sich mithilfe zahlreicher histologischer Nachweismethoden in Geweben einfach darstellen:

- Häufig werden histochemische Verfahren unter Verwendung basischer Farbstoffe wie Toluidinblau oder Giemsa eingesetzt. Diese binden an saure Proteoglykane in den zytoplasmatischen Granula und führen so zu der charakteristischen Metachromasie. Allerdings lassen sich mit diesen Methoden besonders an formaldehydfixiertem Gewebe nicht alle MZ-Populationen darstellen, und die Darstellung degranulierter Mastzellen ist schwierig.
- Alternativ eignen sich immunhistochemische Verfahren, besonders die Darstellung mit Antikörpern gegen granulaständige Mediatoren wie Tryptase oder gegen membranständige Rezeptoren wie Kit oder FcεRI.
- Auch Färbungen mit Avidin-FITC oder Berberinsulfat/Chloracetat gehören zu den etablierten Verfahren der histologischen Visualisierung von Mastzellen. Degranulierte Mastzellen lassen sich von ruhenden mithilfe einer alkalinen Giemsa-Färbung an in Plastik eingebetteten Semidünnschnitten unterscheiden. Als Parameter für eine stattgefundenen Degranulation sind mit dieser Technik die Exozytose sowie die intrazelluläre Fusion und Entleerung von MZ-Granula quantifizierbar. ■

8.2.5 Entwicklung der Mastzellen

Abstammung und Reifungsschritte

Mastzellen stammen von pluripotenten CD34-positiven Stammzellen im Knochenmark ab und werden als monozytenähnliche Vorläuferzellen in die Zirkulation freigesetzt.

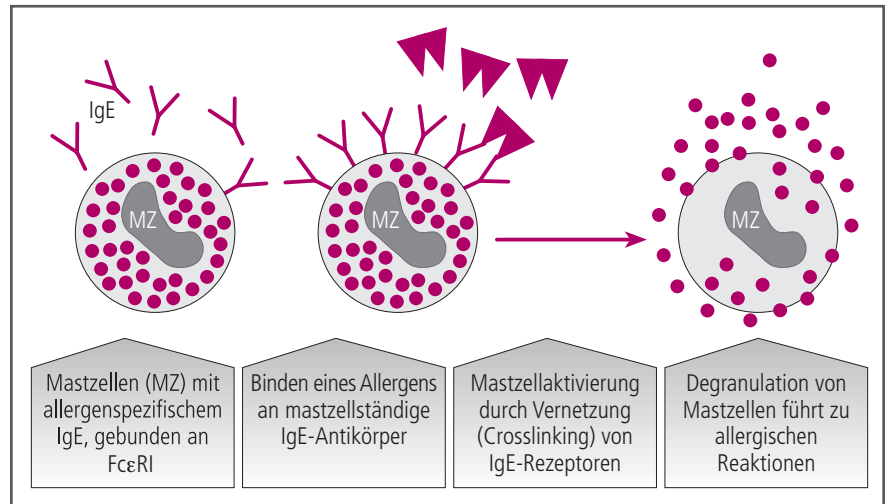


Abb. 8.6 FcεRI-vermittelte Mastzellaktivierung.

Von dort wandern sie als unreife Vorläuferzellen nach kurzer Zeit in das Gewebe ein und differenzieren dort unter dem Einfluss gewebespezifischer lokaler Wachstumsfaktoren zu reifen Mastzellen aus.

Einflüsse von Kit und SCF

Einer der frühesten Marker für Mastzellen ist der Tyrosinkinase-Rezeptor Kit (CD117), der auch von reifen Mastzellen exprimiert wird. Andere hämatopoetische Zellen, einschließlich der verwandten Basophilen, verlieren diesen Marker während ihrer Differenzierung. Die fehlende oder fehlerhafte Expression von Kit oder dessen Liganden stem cell factor (SCF) führt zu einer stark beeinträchtigten Entwicklung und zu einer Reduktion oder Abwesenheit differenzierter Mastzellen in zahlreichen Geweben einschließlich der Haut. SCF und Kit regulieren darüber hinaus:

- Das Auswandern von MZ-Vorläufern und deren initiale Expansion im Gewebe.
- Die Ausdifferenzierung zu reifen Gewebe-MZ.

Spezies- und lokalisationsabhängig wird die Ausreifung von zahlreichen weiteren Faktoren wie NGF, IL-3, IL-4, IL-9 sowie IL-10 moduliert.

■ Detailwissen: Auswirkung eines Kit-Defekts bei Mäusen

In der Haut und anderen Organen von Kit^W/Kit^{W-v}-Mäusen und weiteren Mäusen, die aufgrund natürlicher Mutationen des für Kit kodierenden Protoonkogens **c-kit** kein funktionelles Kit exprimieren, finden sich so gut wie keine Mastzellen (Galli et al. 1994). Praktisch MZ-defizient sind auch Mäuse mit funktionell relevanten SCF-Mutationen. ■

8.2.6 Mastzellaktivierung, De- und Regranulation

Abhängig von Spezies und Lokalisation sind Mastzellen durch eine große Vielfalt und Anzahl von Mechanismen stimulierbar, von denen die Aktivierung des membranständigen hochaffinen IgE-Rezeptors FcεRI am besten untersucht und für die Induktion Typ-I-allergischer Reaktionen durch Mastzellen entscheidend ist.

Membranrezeptor FcεRI

FcεRI wird neben Mastzellen und Basophilen auch von humanen Langerhans-Zellen, Neutrophilen und Eosinophilen exprimiert. MZ-FcεRI besteht aus 4 transmembranösen Polypeptidketten mit jeweils einer α- und β-Kette sowie 2 γ-Ketten. Die α-Kette bindet den Fc-Anteil des IgE, den anderen Ketten kommen Funktionen in der Signaltransduktion und -modulation nach FcεRI-Aktivierung zu.

Die sehr hohe Affinität ($K_a = 10^{-10}/M$) des FcεRI für monomeres IgE hat zur Folge, dass IgE lange, d. h. mit einer Halbwertszeit von bis zu über 100 Stunden, an FcεRI gebunden bleibt. Da IgE, das von FcεRI freigegeben wird, von derselben oder anderen Mastzellen erneut gebunden werden kann, wird die biologische Halbwertszeit von IgE in der Haut auf 2 Wochen geschätzt.

IgE-induziertes Signal

Minimale Voraussetzung für eine IgE-induzierte MZ-Degranulation ist die Kreuzvernetzung von mindestens 2 FcεRI (Dimerisierung; Abb. 8.6). Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass auch monomeres IgE zu einer Aktivierung von Mastzellen führen kann.

Die Stärke der FcεRI-vermittelten MZ-Aktivierung ist bis zum Erreichen eines Plateaus direkt von der Anzahl an kreuzvernetzten FcεRI abhängig, d. h. je mehr FcεRI aggregieren, desto mehr Granula entleeren sich.

Mastzellen exprimieren unter physiologischen Bedingungen ca. 10^4 – 10^6 FcεRI und zeigen bei der Aggregation von 1–15 % die erwähnte dosisabhängige Aktivierung. Da die Expression von FcεRI u. a. durch IgE reguliert wird, indem es die Rezeptoren auf der Zelloberfläche stabilisiert, zeigen Mastzellen von atopischen Patienten, die hohe Serum-IgE-Spiegel aufweisen, häufig eine deutlich heraufregulierte FcεRI-Expression.

Abläufe bei der Typ-I-Reaktion

Für allergische Soforttypreaktionen wird die MZ-Aktivierung via FcεRI während der Sensibilisierungsphase vorbereitet, indem spezifische IgE-Antikörper mit ihren Fc-Anteilen an FcεRI auf der Oberfläche von Mastzellen binden. Zur Degranulation und damit zur Initiation der allergischen Entzündungsreaktion kommt es dann, wenn die MZ-ständigen IgE-Antikörper relevante multivalente oder an Trägermoleküle gebundene kleinere Allergene erkennen und binden. Dies führt zur Polymerisierung von FcεRI auf der MZ-Membran, was wiederum komplexe intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen einleitet: Neben der Freisetzung von präformierten, in Granula gespeicherten Mediatoren kommt es zur einer Neusynthese und Exozytose von Lipidmediatoren und zahlreichen proinflammatorischen sowie regulatorischen Zytokinen.

Weitere Aktivierungsmechanismen

Eine FcεRI-vermittelte MZ-Aktivierung ist auch möglich durch:

- Anti-IgE-Antikörper,
- Superantigene und
- Antikörper gegen den Rezeptor selbst.

Letztgenanntem Mechanismus wird eine pathogenetische Relevanz für die MZ-Degranulation bei manchen Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria zugesprochen (Niimi et al. 1996).

Darüber hinaus sind zahlreiche Signale bekannt, die rezeptorvermittelt und/oder über direkte Interaktionen mit der Zellmembran zu einer FcεRI-unabhängigen MZ-Aktivierung führen können. Hierzu gehören besonders:

- Neuropeptide wie Substanz P, die von sensorischen Nerven freigesetzt werden, und
- aktivierte Komponenten des Komplementsystems, z. B. C3a und C5a.

Während alle bisher untersuchten MZ-Populationen via FcεRI stimulierbar sind, zeigen Mastzellen unterschiedlicher Spezies und Lokalisation oft erhebliche Unterschiede in ihrer Aktivierbarkeit durch FcεRI-unabhängige Mechanismen. Dies ist in einigen Fällen durch die An- oder Abwesenheit der entsprechenden Zellmembranrezeptoren erklärbar, wie beispielsweise für C5a: Es aktiviert humane Haut-MZ, die CD88, also den C5a-Rezeptor, exprimieren, während CD88-negative menschliche Lungen- und Darm-MZ durch C5a nicht stimuliert werden.

Aktivierungsabhängige Effekte

Die FcεRI-vermittelte Degranulation von Mastzellen unterscheidet sich – zum Teil erheblich – von der durch FcεRI-unabhängige Mechanismen induzierten MZ-Aktivierung bezüglich:

- ihrer intrazellulären Signaltransduktionswege,
- ihrer Kinetik und
- des Spektrums der dabei freigesetzten Mediatoren.

So kommt es bei der Aktivierung durch Neuropeptide, ebenso wie bei der IgE-vermittelten Stimulation, zu einer raschen Freisetzung von präformierten Mediatoren (innerhalb von wenigen Sekunden); die Produktion von Leukotrienen oder Prostaglandinen wird durch Neuropeptide dagegen nicht induziert.

Regranulation

Eine Degranulation und dabei freigesetzte Mediatoren sind für die Mastzelle selbst nicht notwendigerweise toxisch. Sie kann also auch eine fast vollständige anaphylaktische Degranulation überleben und multiple Zyklen von De- und Regranulation durchlaufen. Mit der Regranulation, das zeigen ultrastrukturelle Untersuchungen, beginnen Mastzellen unmittelbar nach einer Degranulation. Hierbei werden zunächst neue zytoplasmatische Granula produziert, die zu einem großen Teil aus wieder verwendeten Zellmembranbestandteilen bestehen. Danach folgen Produktion und Speicherung von Histamin und anderen Mediatoren. Nach einer **Refraktärphase** von mehreren Tagen bis Wochen, in der am Ort der zuvor erfolgten Degranulation keine oder nur eine deutlich abgeschwächte mastzellabhängige Entzündungsreaktion ausgelöst werden kann, stehen Mastzellen für eine erneute Aktivierung, Degranulation und Freisetzung von Mediatoren zur Verfügung.

8.2.7 Mediatoren

Traditionell werden die Produkte, die von aktivierten Mastzellen freigesetzt werden können (Abb. 8.7), in **3 Gruppen** eingeteilt:

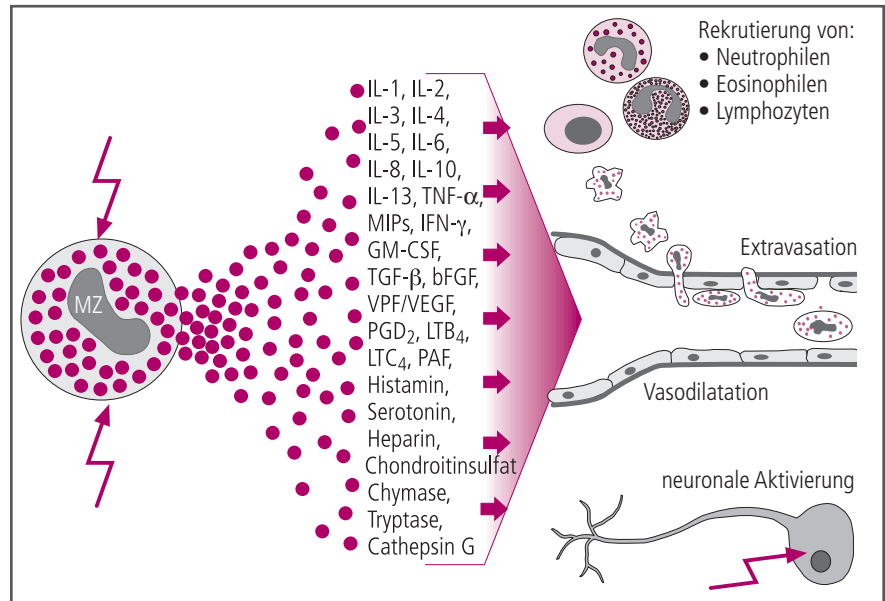


Abb. 8.7 Mastzellprodukte und ihre Wirkungen.

- präformiert in Granula vorliegende Mediatoren, wie Histamin, Proteoglykane und Proteasen,
- de novo synthetisierte Lipidmediatoren, wie Prostaglandine und Leukotriene, sowie
- Zytokine und Chemokine.

Eine solche Einteilung darf jedoch nicht vergessen lassen, dass granulaständige Mediatoren und neu synthetisierte Lipidmediatoren praktisch zeitgleich nach der MZ-Aktivierung freigesetzt werden. Außerdem liegen verschiedene Zytokine wie TNF, IL-4 und vascular endothelial growth factor (VEGF), die von Mastzellen nach Aktivierung neu produziert werden, auch präformiert in Granula gespeichert vor und können somit per Degranulation unmittelbar nach der Aktivierung von Mastzellen freigesetzt werden.

Eine besondere Bedeutung in der mastzellvermittelten Auslösung akuter allergischer Entzündungsreaktionen kommt der Freisetzung von **Histamin** zu.

Histamin

Synthese

Histamin wird in der Haut und in der Lunge so gut wie ausschließlich von Mastzellen produziert (MZ-defiziente Mäuse weisen in diesen Organen weniger als 2 % der normalen Histaminspiegel auf) und dort fast ausschließlich durch Decarboxylierung von Histidin synthetisiert und gemeinsam mit aufgenommenem exogenem Histamin in die zytoplasmatischen Granula transportiert. Hier wird es von den sau-

ren Gruppen des Heparins oder anderer Proteoglykane in inaktiver Form gebunden und bis zur Degranulation gelagert. Humane Mastzellen der Haut und Lunge enthalten bis zu 10 pg Histamin pro Zelle, peritoneale Mastzellen der Ratte bis zu dreimal mehr.

Freisetzung

Histamin kann durch mindestens 2 unterschiedliche Mechanismen von Mastzellen freigesetzt werden:

- Die sog. „**anaphylaktische**“ **Degranulation** ist klassisch Fc ϵ RI-vermittelt, kann alternativ jedoch durch zahlreiche weitere Signale induziert werden. Hier kommt es zu einer „explosionsartigen“ Freisetzung von Granulainhalt in die Umgebung von Mastzellen, aus deren Matrix Histamin und andere präformierte Mediatoren rasch in die Umgebung der Mastzelle dissoziieren.
- Bei der sog. „**piecemeal** (= **stückweise**) **degranulation**“ kommt es zu einer intrazellulären Fusion von Granula und nachfolgender Ausbildung von Kanälen, die mit der Zellmembran in Kontakt treten und über die Granulainhaltsstoffe in die Umgebung der Mastzelle freigesetzt werden (Dvorak 1998). Diese Form der Degranulation könnte für die konstitutive und spontane Freisetzung geringer Mengen von Histamin verantwortlich sein und physiologische Funktionen haben.

Von Mastzellen freigesetztes Histamin wird nach kurzer Zeit über 2 unterschiedliche enzymatische Mechanismen deaktiviert.



Abb. 9.26
Beifuß.

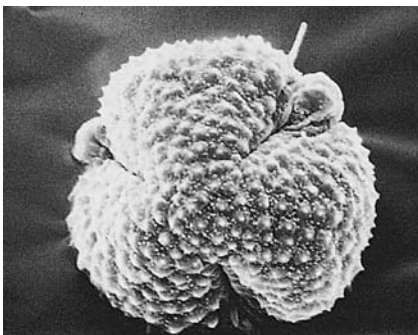


Abb. 9.27
Beifußpollen.

► **Kreuzallergien:** Kreuzallergenität besteht mit anderen Kräutern, Gewürzen (Doldengewächse), Sellerie und Karotten. Die häufige Kombination aus Kräuterpollenallergie („Leitallergen“: Beifuß) und nutritiver Allergie wird als Kräuter-Gewürz-Syndrom oder Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom bezeichnet (Wüthrich u. Hofer 1984); z. B. Kamille, Sellerie, Fenchel, Anis, Koriander, Karotte, Kümmel, Paprika, Curry, Pfeffer, Senf, Knoblauch, Lorbeer u. a.

Gänsefuß (Abb. 9.28)

(*Chenopodium album* L., weißer Gänsefuß)

Der Gänsefuß ist ein windbestäubender Mittelblüher mit Blühperiode von Juli–September. Er findet sich verstreut als Unkraut und bevorzugt nährstoffreiche Böden, Äcker, Gärten. Neben der o. g. existieren in Deutschland weitere 20 Arten. Die Pollen sind 19–30 µm groß.

► **Bedeutung:** In Deutschland sind die Pollen von mittlerer allergener Bedeutung.



Abb. 9.28
Weißer Gänsefuß.

► **Kreuzallergien:** Bestehen mit anderen Kräutern nur in sehr geringer Ausprägung.

Ragweed

(*Ambrosia artemisiifolia* L., Ambrosie, *Ambrosia elatior* L., Traubenkraut)

Das Ragweed ist ein windbestäubender Mittel-/Spätblüher mit Blühperiode von August–Oktober. In Deutschland und Mitteleuropa scheint es sich auszubreiten. Relevante Bestände wurden vor allem in Bayern, im Rheintal, im Rhein-Main-Gebiet und im Großraum Berlin/Brandenburg gefunden. Auch Österreich und die Schweiz sowie Norditalien sind zunehmend betroffen. Die Pollen sind 18–20 µm groß.

► **Bedeutung:** In Nordamerika gehört Ragweed zu den wichtigsten Pollenallergenen überhaupt. Mehrere Hauptallergene wurden isoliert.

► **Kreuzallergie:** Mit Beifußpollen.

Sauerampfer

(*Rumex acetosella* L., Ampfer)

Der Sauerampfer ist ein windbestäubender Mittelblüher mit Blühperiode von Mai–August. In Deutschland kommen 25 Arten vor. Er ist weit verbreitet in Magerrasen, an Wegrändern, auf Dämmen, in Unkrautgemeinschaften und als Pionierpflanze auf mäßig nährstoffreichen sauren Sandböden. Die Pollen sind 21–33 µm groß.



Abb. 9.29
Spitzwegerich.

► **Bedeutung:** In Deutschland gehören die Pollen zu den häufigsten Kräuterallergenen.

Wegerich (Abb. 9.29)

(*Plantago* species, Spitzwegerich, Wegbreit)

Der Wegerich ist ein windbestäubender Mittelblüher mit Blühperiode von Mai–Oktober. Er ist auf Tretrasen, auf Wegen, Plätzen, an Ufern, auf nährstoffreichen dichten Ton- und Lehmböden weit verbreitet. Die Pollen sind 29–40 µm groß.

► **Bedeutung:** In Deutschland gehören die Pollen zu den häufigeren Kräuterallergenen.

Milben

Milben gehören zu den Spinnentieren (Arachnida) und sind auf der ganzen Welt anzutreffen (Ausnahme: Hochgebirge, arktischer Raum, Wüsten). Bisher sind über 30 000 Arten beschrieben worden. Einige Arten leben parasitär auf Mensch und Tier, wie z. B. die Krätze (Scabies) und der Hausbock, andere kommen in Lebensmitteln vor (Vorratsmilben). Von besonderer allergologischer Bedeutung sind die Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*).

Nachfolgend ist eine kleine Auswahl von allergologisch in Mitteleuropa wichtigen Arten aufgeführt (Reihenfolge nach Alphabet, nicht nach Bedeutung).



Abb. 9.30
Amerikanische
Hausstaubmilbe.

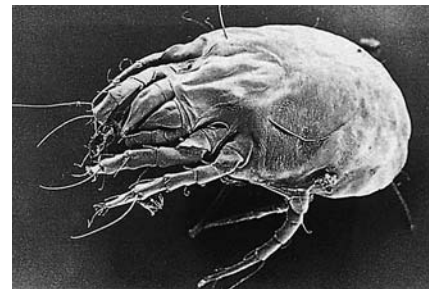


Abb. 9.31
Europäische Haus-
staubmilbe.

Acarus siro

(Speisemilbe II, Mehlmilbe)

Als Vorratsmilbe lebt *Acarus siro* saprophytär in Mehl, anderen Getreideprodukten und Heu. Vereinzelt kommt sie im Hausstaub vor und ernährt sich hier hauptsächlich von Schimmelpilzen. Sie kommt perennial mit saisonalen Schwankungen vor, mit maximalen Konzentrationen im Sommer. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 30 °C, die optimale Luftfeuchtigkeit 80–85 %.

Dermatophagoides farinae (Abb. 9.30)

(Bettmilbe, Gebirgs-Hausstaubmilbe, amerikanische Hausstaubmilbe)

Als Hausstaubmilbe ist *D. farinae* weltweit in den meisten Haushalten verbreitet und lebt intramural saprophytär in Bettzeug, Matratzen, Teppichen, Haustieren, Polstermöbeln, Textilien u. a. Vereinzelt kommt sie in Getreideprodukten und Heu vor. Das Vorkommen ist perennial mit saisonalen Schwankungen; maximale Milbenkonzentrationen im Spätsommer bis Herbst. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 25 °C, die optimale Luftfeuchtigkeit 75 %. Die Milbe ist 250–450 µm groß und ernährt sich von organischem Material, vor allem von menschlichen Hautschuppen, Tierepithelien, Schimmelpilzen und Mehlprodukten. Das Hauptallergen ist in den Milbenexkrementen enthalten.

Dermatophagoides pteronyssinus (Abb. 9.31)

(Hausstaubmilbe, Bettmilbe, europäische Hausstaubmilbe)

Als Hausstaubmilbe ist *D. pteronyssinus* weltweit in den meisten Haushalten verbreitet und lebt intramural sapro-

phytär auf Bettzeug, Matratzen, Teppichen, Haustieren, Polstermöbeln, Textilien u. a. Sie kommt perennial mit saisonalen Schwankungen vor; maximale Milbenkonzentrationen im Spätsommer bis Herbst. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 25 °C (10–32 °C), die optimale Luftfeuchtigkeit 70–80 % (45–90 %). Die Milbe ist 250–450 µm groß und ernährt sich von organischem Material, vor allem von menschlichen Hautschuppen, Tierepithelien und Schimmelpilzen. Hauptallergenquelle sind Milbenfaeces.

Glycyphagus destructor

(Lepidoglyphus destructor, Heumilbe, Pflaumenmilbe, Vorratsmilbe)

Als Vorratsmilbe ist *G. destructor* weltweit hauptsächlich in Ställen verbreitet und lebt intramural saprophytär in Gras und Heu, Lebensmittelvorräten, Tierfutter u. a. Das Vorkommen ist saisonal, nur bei optimalen Bedingungen perennial; maximale Milbenkonzentrationen im Sommer. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 25 °C (25–35 °C), die optimale Luftfeuchtigkeit 90 % (60–100 %). Die Milbe ist 350–560 µm groß und ernährt sich von organischem Material, besonders Mehl, Reis, Schimmelpilzen und toten Insekten.

Tarsonemus

(Chironemus)

Als Vorratsmilbe ist *T.* weltweit hauptsächlich in Ställen verbreitet und lebt intramural saprophytär in Gras und Heu, Lebensmittelvorräten, Tierfutter, und ist vereinzelt auch im Hausstaub nachweisbar. Saisonales Vorkommen, nur bei optimalen Bedingungen perennial; maximale Milbenkonzentrationen im Sommer. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 32 °C (7–37 °C), die optimale Luftfeuchtigkeit 90 % (60–100 %). Die Milbe ist 75–160 µm groß und ernährt sich von organischem Material, vor allem Mehl, Reis und Schimmelpilzen.

Tyrophagus putrescentiae

(Modermilbe)

Als Vorratsmilbe ist *T. putrescentiae* weltweit in Haushalten verbreitet und lebt intramural saprophytär auf Lebensmittelvorräten, Tierfutter u. a. Saisonales Vorkommen, nur bei optimalen Bedingungen perennial; maximale Milbenkonzentrationen im Sommer. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 32 °C (7–37 °C), die optimale Luftfeuchtigkeit 90 % (60–100 %). Die Milbe ist 280–415 µm groß und ernährt sich von organischem Material, vor allem fetthaltigen Lebensmitteln (Käse, Eier, Nüsse) und Schimmelpilzen.

Pilze

Die Zahl der tatsächlich existierenden Pilzarten ist unbekannt, da ihr äußeres Erscheinungsbild, ihr Stoffwechselverhalten und damit ihre Lebensbedingungen standortabhängig sind. Man schätzt, dass es etwa 250 000 verschiedene Arten gibt, von denen ca. 100 000 wissenschaftlich erfasst sind. Die Mehrzahl der Pilze sind weltweit verbreitet und lebt als Saprophyten von totem organischen Material oder parasitär auf und in Pflanzen, Tieren und Menschen. Sie sind in der Regel nicht wirtsspezifisch, sondern abhängig von den Lebensbedingungen vorhanden. Die meisten Pilze wachsen optimal bei einer Luftfeuchtigkeit von 90 % und Temperaturen von 20–25 °C.

Pilze werden oftmals in ihrer Gesamtheit als Schimmelpilze bezeichnet, was taxonomisch unkorrekt ist. Die allergologisch relevanten Pilze können in **4 Unterabteilungen** eingeteilt werden:

- **Zygomycotina** (Jochpilze): ca. 600 Arten, gehören zu den niederen Pilzen (Phycomycetes).
- **Ascomycetes** (Schlauchpilze): ca. 45 000 Arten, gehören zu den höheren Pilzen (Eumycetes).
- **Basidiomycetes** (Ständerpilze): ca. 30 000 Arten, geschlechtliche Sporen werden von der Basidie gebildet; sie gehören zu den höheren Pilzen (Eumycetes).
- **Deuteromycetes** (Fungi imperfecti): ca. 30 000 Arten:
 - **Deuteromycetes** sind höhere Pilze ohne bekanntes sexuelles Stadium. Zu ihnen gehört ein Großteil der allergologisch bedeutsamen Pilze. Werden bei Untersuchungen geschlechtliche Sporen bei einer Art gefunden, muss die Art in eine andere Unterabteilung eingeordnet werden und bekommt einen neuen Namen. Dieser neue Name ist hier jeweils angegeben, die Art wird jedoch unter dem bekannten früheren Namen geführt.
 - **Blastomycetes** sind einzellige Formen der D., von denen wiederum Hefen eine mikroskopisch kleine primitive Form darstellen.

Es folgt eine Auswahl allergologisch bedeutender Pilze (Reihenfolge nach Alphabet, nicht nach Bedeutung).

Alternaria alternata (Abb. 9.32)

(Schwärzepilz)

Alternaria-Spezies sind weltweit häufig und in ca. 50 Arten anzutreffen. *A. alternata* ist einer der häufigsten Vertreter und lebt extra- und intramural saprophytär, z. B. Wandschimmel, Lebensmittelschimmel, Getreidesaat und Gemüse (schwarz-grünliche Flecken). Er ist in verschiedenen Böden und als häufiger Luftkeim vorhanden. Die Invasion erfolgt inhalativ oder nutritiv. Saisonales Vorkommen mit Sporenflug von Juni–September (Hauptsporulation in der Mittagszeit). Die optimale Temperatur für Vermehrung und

Wachstum beträgt 20–30°C (2–35°C), die optimale Luftfeuchtigkeit 90% (85–99%). *A. alternata* ist ein für Atemwegsallergien bedeutsamer Pilz.

Aspergillus-Spezies (Abb. 9.33)

Aspergillus-Spezies sind weltweit häufig und in ca. 300 Arten anzutreffen. Sie leben extra- und intramural saprophytär und sind ubiquitär verbreitet: Boden, Wasser, Luft, Pflanzen, feuchte Wohnungen, Topferde, Klimaanlage und Lebensmittel. Einige Arten (*A. niger*, *A. oryzae*) haben große Bedeutung bei der biotechnologischen Herstellung von Lebensmitteln und Arzneimitteln und werden so häufig unerkannt nutritiv aufgenommen.

Einige Aspergillus-Spezies gehören zu den allergologisch bedeutendsten Pilzen, einige sind auch humanpathogen (*A. fumigatus*, *A. flavus*). Die Invasion erfolgt in der Regel inhalativ, zum Teil auch nutritiv.

Als allergologisch bedeutsam gelten *A. fumigatus*, *A. amstelodami*, *A. clavatus*, *A. flavus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. oryzae*, *A. penicilloides*, *A. repens*, *A. terreus*, *A. umbrosus* und *A. versicolor*.

Botrytis cinerea (Abb. 9.34)

(Grauschimmel)

B. cinerea ist der bedeutendste Vertreter der Gattung *Botrytis*, weltweit verbreitet und lebt extra- und intramural saprophytär, z. B. Schimmel auf verwesenden Pflanzenresten, Lebensmittelschimmel (Obst, Salat) und Edelfäule bei Weintrauben. Er ist auch in der Sauna, in verschiedenen Böden und als häufiger Luftkeim vorhanden. Inhalative oder nutritive Invasion, Letzteres hauptsächlich durch Obst und Wein. Das Vorkommen ist saisonal: Sporenflug hauptsächlich von Mai–August (Hauptsporulation in der Mittagszeit). Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 22–25°C (< 0–35°C), die optimale Luftfeuchtigkeit 93% (85–100%).

Chaetomium globosum (Abb. 9.35)

(Schlauchpilz)

C. globosum ist der bedeutendste Vertreter der Gattung *Chaetomium*, weltweit verbreitet und lebt extra- und intramural saprophytär. Die Kulturen sind grauschwarz bis olivgrün. Der Pilz wächst auf zellulosehaltigem Material, Holz, Papier und Stroh, auch in Stockflecken auf feuchten Tapeten u. a. Die Invasion erfolgt inhalativ, seltener nutritiv. Perenniales Vorkommen. Die optimale Temperatur für Vermehrung und Wachstum beträgt 18–24°C.

Cladosporium-Spezies (Abb. 9.36)

Cladosporium-Spezies sind weltweit ausgesprochen häufig und in ca. 500 Arten anzutreffen. Sie leben extra- und intramural saprophytär mit ubiquitärer Verbreitung: Boden, Wasser, Luft, abgestorbene Pflanzen, feuchte Wohnungen, Topferde, Klimaanlage und Lebensmittel.

Abb. 9.32
Alternaria.

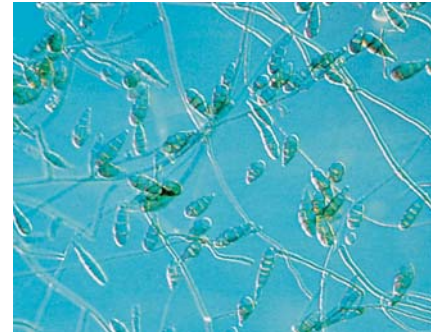


Abb. 9.33
Aspergillus.

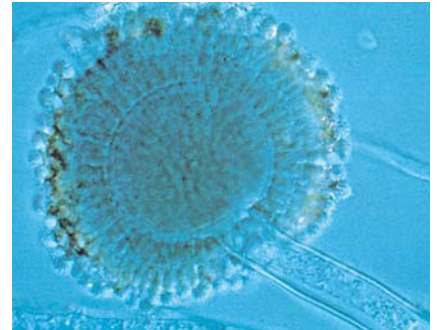


Abb. 9.34
Botrytis.

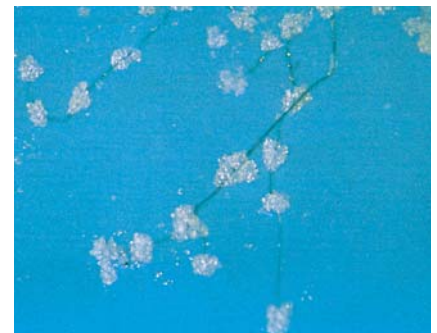


Abb. 9.35
Chaetomium.

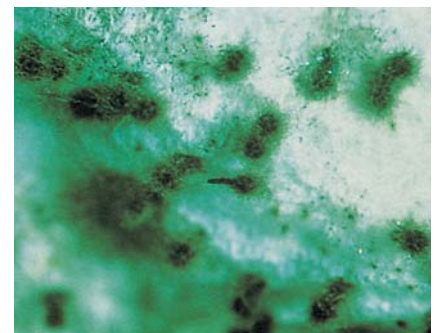
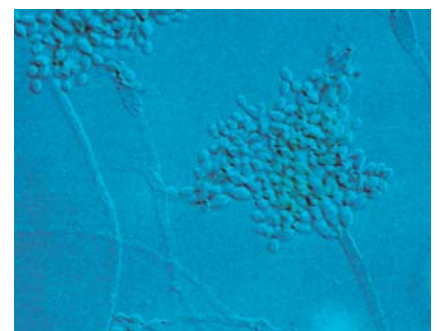


Abb. 9.36
Cladosporium.



18 Erkrankungen des Auges

S. Pitz, J. Eha

Inhalt

18.1	IgE-vermittelte Konjunktivitis	303
18.1.1	Saisonale allergische Konjunktivitis	303
	Epidemiologie und Pathogenese	303
	Symptomatik	304
	Therapie	304
18.1.2	Perenniale allergische Konjunktivitis	304
	Epidemiologie und Pathogenese	304
	Symptomatik	304
	Therapie	304
18.2	IgE- und nicht-IgE-vermittelte allergische Konjunktivitis	304
18.2.1	Atopische Blepharokeratokonjunktivitis	304
	Epidemiologie und Pathogenese	304
	Symptomatik	305
	Therapie	305
18.2.2	Keratokonjunktivitis vernalis	305
	Epidemiologie und Pathogenese	305
	Symptomatik	306
	Therapie	306
18.3	Nicht-IgE-vermittelte Konjunktivitis	306
18.3.1	Gigantopapilläre Keratokonjunktivitis	306
	Epidemiologie und Pathogenese	306
	Symptomatik	307
	Therapie	307
18.3.2	Blepharokonjunktivitis vom Spättyp	307
	Epidemiologie und Pathogenese	307
	Symptomatik	307
	Therapie	307

Klinisches Leitsymptom aller allergischen Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts ist der Juckreiz, während andere (objektive) Symptome trotz Beschwerden fehlen können.

Im Jahr 2006 hat die International Ocular Inflammation Society (IOIS) eine Klassifikation der allergischen Konjunktivitis und Blepharitis vorgeschlagen (Leonardi et al. 2007), bei welcher die Einteilung erfolgt in:

- IgE-vermittelte,
- allergische Erkrankungen, der beide Immunreaktionen zugrunde liegen können, und
- nicht-IgE-vermittelte Entzündungen.

18.1 IgE-vermittelte Konjunktivitis

Es handelt sich um eine IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp, auch akute allergische Konjunktivitis genannt. In über 50 % der Fälle besteht eine atopische Diathese.

Man unterscheidet die saisonale von der perennalen Form.

18.1.1 Saisonale allergische Konjunktivitis

Epidemiologie und Pathogenese

Die saisonale allergische Konjunktivitis (SAC) ist häufig; man geht für die westlichen Industrienationen von einer Prävalenz von 20 % aus. Typisch ist das saisonale Auftreten von Beschwerden besonders im Frühjahr.

Das im Tränenfilm gelöste Allergen durchwandert das konjunktivale Epithel. Der entscheidende pathogenetische Mechanismus ist die Allergenbindung an IgE auf der Mastzelloberfläche. Sie führt zur Degranulation mit massiver Ausschüttung von Histamin und verschiedenen anderen Mediatoren (Pavesio u. DeCory 2008). Die selektive Reizung des H₁-Rezeptors führt zu Juckreiz (Weston et al. 1981), die des H₂-Rezeptors zu Rötung (Abelson u. Udell 1981). Der eosinophil chemotactic factor (ECF) und andere eosinophil-derived factors bewirken eine vermehrte Einwanderung von eosinophilen Granulozyten, weshalb ihr Nachweis im Bindehautabstrich auch pathognomonisch für das Vorliegen einer allergischen Problematik ist.

Andererseits schließen aber fehlende Eosinophile im Abstrich eine Allergie nicht aus!

Über die Ausschüttung des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) wird die Prostaglandinsynthese aktiviert, die mit einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität einhergeht (George et al. 1990). Das Abklingen der Symptomatik nach Beendigung der Allergenexposition beruht zum einen auf der Aktivierung der Histaminase als auch einer Reihe von negativen Rückkopplungsmechanismen, die durch die verschiedenen Mediatoren selbst ausgelöst werden (Foster 2008).

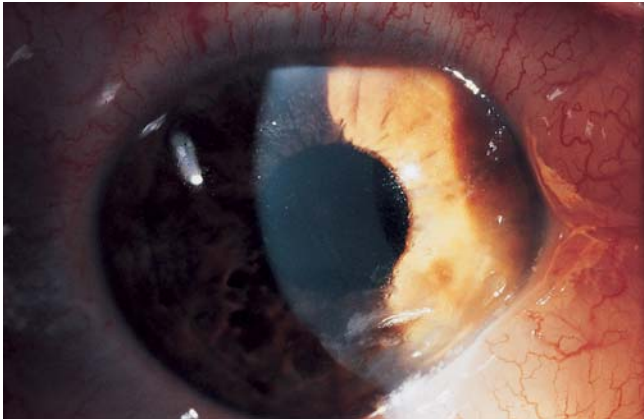


Abb. 18.1 Akute allergische Konjunktivitis. Zirkuläre Schwellung der durch ein Ödem ballonierten Bindehaut (sog. „Chemosis“).

Symptomatik

Typisch ist eine Lidschwellung beidseits mit vermehrter Injektion der konjunktivalen Gefäße und Juckreiz. Die Symptomatik tritt innerhalb von 3–5 Minuten nach Allergenexposition auf. Die Patienten klagen über Tränenfluss und Lichtempfindlichkeit. Die tarsale Bindehaut kann eine feinfollikuläre Schwellung aufweisen, die auf fokalen Lymphozyten-Ansammlungen beruht. Das klassische Symptom ist eine schnell entstehende, starke Schwellung der bulbären Bindehaut, die sog. „Chemosis“ (Abb. 18.1). Diese kann je nach Allergenexposition bei starker Ausprägung zu einer monströsen Vorwölbung der Bindehaut in die Lidspalte hinein führen. Insgesamt sind alle diese Befunde streng auf die Bindehaut und ggf. die Lider beschränkt, eine Beteiligung der Hornhaut kommt nicht vor.

Therapie

Schon das „Auswaschen“ des Allergens durch indifferente Augentropfen, Allergenkarrenz und die Gabe von H_1 -Rezeptor-Blockern sind wirksame Maßnahmen. Mastzellstabilisatoren haben den Nachteil der 4-mal täglichen Anwendung, empfohlen werden daher Kombipräparate, die nur 2-mal täglich appliziert werden müssen (z. B. Ketotifen, Azelastin, Olopatadin). Zur Wahl stehen auch selektive Kalzineurinhibitoren (Ciclosporin-A-Augentropfen) oder auch Steroide, welche in Anbetracht des Nebenwirkungsprofils (Kataraktentstehung, Augeninnendruckerrhöhung) möglichst sparsam eingesetzt werden sollten.

Die Prognose ist grundsätzlich gut, das Sehvermögen beeinträchtigende Langzeitfolgen sind nicht zu erwarten.

18.1.2 Perenniale allergische Konjunktivitis

Epidemiologie und Pathogenese

Wie auch bei der SAC handelt es sich bei der perennialen allergischen Konjunktivitis (PAC) um eine IgE-vermittelte Immunreaktion mit nachgewiesener genetischer Prädisposition (Cuvillo et al. 2009), ausgelöst durch Allergene in der Luft, welche über den Tränenfilm auf die Bindehaut gelangen und eine Mastzelldegranulation mit massiver Histaminausschüttung bewirkt. Es kommt zur Vasodilatation, Ödembildung und Einwanderung weiterer Entzündungszellen, wie z. B. eosinophiler Granulozyten.

Im Gegensatz zur SAC liegt die Erkrankung ganzjährig vor und ist meist assoziiert mit allergischer Rhinitis. Die Allergene bezeichnet man als „indoor allergens“ (z. B. Milben, Pilze, Insekten).

Symptomatik

Häufig assoziiert ist diese Erkrankung mit allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale. Die Patienten leiden unter starkem Juckreiz, Lidödemen, Bindehauthyperämie und -chemosis sowie Muzinbildung.

Therapie

Allergenkarrenz wie auch eine allergenarme Lebensweise stehen therapeutisch im Vordergrund. Akute Abhilfe mittels kalter Kompressen, künstlicher Tränen (Auswaschen des Allergens) und topischer Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren (Prophylaxe) sowie NSAIDS (nicht-steroidale Antiphlogistika) stehen zur Verfügung. Bei schweren Verläufen können auch kurzzeitig lokale Kortikosteroide eingesetzt werden, da sowohl topische wie auch orale Antihistaminika schlecht wirken.

18.2 IgE- und nicht-IgE-vermittelte allergische Konjunktivitis

18.2.1 Atopische Blepharokeratokonjunktivitis

Epidemiologie und Pathogenese

Die atopische Blepharokeratokonjunktivitis (AKC) ist eine okuläre Manifestation einer systemischen Hypersensitivität. Bis zu 40 % aller Patienten mit Neurodermitis leiden an

einer okulären Beteiligung (Foster 2008; Calonge 2007). Diese chronisch verlaufende Keratokonjunktivitis betrifft bevorzugt männliche Atopiker mittleren Alters (20–50 Jahre; Hodges u. Keane-Myers 2007). Zur Diagnosestellung ist ein manifestes atopisches Ekzem bzw. ein atopisches Ekzem in der Eigenanamnese obligatorisch, wobei der Verlauf einer AKC unabhängig vom Schweregrad des atopischen Ekzems ist (Kohl et al. 2009). Das Bindehautstroma weist eine erhebliche Infiltration durch Eosinophile, Basophile, Mastzellen und Lymphozyten auf (Bialasiewicz 1996). Ein erhöhtes Serum-IgE ist beschrieben. Darüber hinaus wird ein T-Zell-Defekt diskutiert, der mit einer lokalen Regulationsstörung der IgE-Produktion gegenüber bestimmten Allergenen einhergeht (Foster 2008).

Symptomatik

Frühe klinische Symptome, die typischerweise ganzjährig auftreten, sind beidseitige Blepharitis mit periorbitaler Dunkelverfärbung der Lidhaut und auffälligen Lidfalten, Bindehauthyperämie und -chemosis, Juckreiz, Fremdkörpergefühl und Photophobie sowie papilläre Hypertrophie (pflastersteinartige Papillen) an der oberen und unteren tarsalen Bindehaut (Hodges u. Keane-Myers 2007). Im Limbusbereich lassen sich im aktiven Stadium Horner-Trantas-Dots nachweisen. Dabei handelt es sich um gelblich-weiße erhabene Punkte, die vorwiegend aus degenerierten eosinophilen Granulozyten bestehen (Tomida et al. 2002).

Im Gegensatz zur akuten allergischen Keratokonjunktivitis kann es hier zu erheblichen Lokalkomplikationen kommen, mit schwerer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Durch Veränderungen auf zellulärer Ebene (z. B. Verlust von Becherzellen) kommt es zu einer ungünstigen Zusammensetzung des Tränenfilms, was in Kombination mit einer durch Bindehautnarben bedingten Lidfehlstellung (keine adäquate Verteilung des Tränenfilms) zu eingeschränkter Befeuchtung der Hornhautoberfläche und Malnutrition führen kann. Die Hornhaut kann darauf mit einer Keratitis superficialis punctata (milde Form) reagieren. Langfristig kommt es zur Hornhauterosion mit Ulkusbildung (Schildulcus) und Neovaskularisation (schwerer Verlauf); dieser Prozess kann aufgrund des Transparenzverlustes bis zu einer Erblindung führen. Bei bis zu 25 % der Patienten mit AKC tritt im Verlauf eine Kataraktbildung auf, typischerweise als subkapsuläre anteriore Linsentrübung (Kohl et al. 2009).

Therapie

In erster Linie werden eine Allergenkenz sowie eine allergenarme Lebensweise empfohlen. Medikamentös werden Mastzellstabilisatoren, Antihistaminika und Tränenersatzmittel eingesetzt und bei Bedarf durch vorübergehende

Gabe von Glukokortikoiden ergänzt. Da die Patienten wegen ihrer allergischen Diathese in aller Regel systemisch antiallergisch behandelt werden, kann die Zeitdauer der Lokalthherapie ggf. auf Exazerbationen der Augensymptomatik beschränkt bleiben. Andernfalls sind Mastzellstabilisatoren als Dauergabe die Therapie der Wahl. Antihistaminika und ggf. Steroide werden – wenn erforderlich – über einige Wochen zusätzlich appliziert.

Besondere Schwierigkeiten bereitet der Umstand, dass die Betroffenen meist zusätzlich eine Kontaktallergie auf Lokalthapeutika und/oder Inhaltsstoffe haben bzw. im Verlauf entwickeln (Salbengrundlagen, Konservierungsmittel). Wichtig ist deshalb die Gabe konservierungsmittelfreier Medikamente. Bei ausgeprägter Mucusbildung kann der Einsatz von 5 %igen Acetylcystein-Augentropfen hilfreich sein (Medikament ist nur im Ausland erhältlich, z. B. Solmucol-AT®).

Bei schweren Verläufen können Ciclosporin-A-haltige Augentropfen eingesetzt werden, um Steroide einzusparen und so die Nebenwirkungen (steroidinduzierte Katarakt, Glaukom) gering zu halten (Auw-Hädrich u. Reinhard 2009; Kohl et al. 2009). Ciclosporin hemmt spezifisch die Proliferation von CD4-T-Lymphozyten über die Hemmung der IL-2-Rezeptorexpression und direkt die Aktivierung von Eosinophilen und Mastzellen (Auw-Hädrich u. Reinhard 2009; Tomida 2002). Ferner kommt es zu einem Anstieg der Becherzellzahl, welche bei Entzündungen deutlich reduziert ist, da diese vermutlich mit Apoptose reagieren und es zu Veränderungen im Tränenfilm kommt (Hu et al. 2007).

Auch eine systemische Immunsuppression kann bei schweren Verläufen oder unzureichendem Ansprechen auf die Lokalthherapie erwogen werden.

Trotz kombinierter lokaler und systemischer Therapie erleiden knapp 10 % der Patienten eine relevante Sehverschlechterung durch Kataraktbildung und/oder Hornhautkomplikationen (Ulzera bzw. Narben).

18.2.2 Keratokonjunktivitis vernalis

Epidemiologie und Pathogenese

Die saisonal aufflackernde (vernal, gr.: im Frühling auftretend) Keratokonjunktivitis vernalis (VKC), eine beidseitige allergische Reaktion, betrifft in 80 % der Fälle Jungen im Alter von 5–15 Jahren. Sie gilt als auf das jugendliche Lebensalter beschränkt und heilt in 95 % – trotz atopischer Diathese – meist nach 5–10 Jahren aus. In Ländern mit trockenem und heißem Klima (Mittlerer Osten, Nordafrika) tritt sie gehäuft auf (oft auch ganzjährig), sodass außer einer familiären Disposition auch klimatische Bedingungen eine erhebliche Rolle spielen.

Bemerkenswert ist der im Gegensatz zu Patienten mit allergischer Konjunktivitis durchschnittlich um das 10-fache erhöhte Histamingehalt der Tränenflüssigkeit sowie eine erhöhte Anzahl von Mastzellen, Eosinophilen und mononukleären Zellen in der Bindehaut. Als Ursache wird eine gestörte Histamininaktivierung durch die Histaminase diskutiert (Berdy et al. 1990). Auch Immunglobuline und Mediatoren wie Tryptase, Prostaglandin F und das eosinophil granula major basic protein (EMBP) liegen in erhöhter Konzentration vor (Foster 2008).

Symptomatik

Neben allgemeinen Symptomen wie Juckreiz, Tränenfluss, Fremdkörpergefühl, Blepharospasmus, Photophobie und Sehverschlechterung ist besonders der zähe, schleimige Tränenfilm quälend, der v. a. morgens zu massiven Beschwerden führt.

Man unterscheidet **2 klinische Formen**:

- **tarsale Form:** Bei dieser ist das klinische Leitsymptom die pflastersteinartigen Schwellungen (Papillen) der tarsalen Bindehaut am Oberlid (Abb. 18.2). Der untere Fornix oder die bulbäre Bindehaut sind dagegen praktisch nie betroffen. Die Symptomatik ist sonst vergleichbar mit der AKC. In schweren Fällen kann es zur Hornhautbeteiligung mit Keratitis punctata (im oberen und zentralen Hornhautbereich) oder einem „shield ulcer“ (Schildulkus) kommen, durch mechanisches Reiben der Papillen über die Hornhaut bei jedem Lidschlag.
- **limbale Form:** Sie ist in Europa eher selten und findet sich v.a in Afrika und Asien. Sie manifestiert sich an der limbären Bindehaut mit vereinzelt liegenden, bis zu 3 mm großen Papillen mit gelblich-weißen Erhabenheiten an den Spitzen der Papillen, die sog. „Horner-Trantas-Dots“, die auch auf die Hornhaut reichen können.



Abb. 18.2 Keratokonjunktivitis vernalis. Beim Ektropionieren des Oberlides imponiert eine massive, grob-papilläre Schwellung (sog. „Pflastersteine“) der tarsalen Bindehaut – ein für die Keratokonjunktivitis vernalis pathognomonischer Befund.

Eine Hornhautbeteiligung mit Ulkusbildung tritt bei dieser Form seltener auf.

Therapie

Vordringlich ist eine **konsequente Allergenkenz**, wobei die auslösenden Substanzen in entsprechenden Hauttests sorgfältig analysiert werden müssen. Bei leichten Verläufen genügt die Gabe von topischen konservierungsmittelfreien Antihistaminika und die Prophylaxe mit Mastzellstabilisatoren (wie bei der VKC). Bei schweren Verläufen ist die zusätzliche kurzfristige Gabe von topischen Steroiden (auch sub tarsale Injektionen) oder Ciclosporin-A-haltigen Augentropfen zu empfehlen (Bonini et al. 2007; Tomida 2002), wobei eine systemische Therapie mit Antihistaminika der Lokalthherapie vorzuziehen ist, da im Laufe einer langjährigen Tropfentherapie in aller Regel zusätzliche Allergien entstehen (z. B. Konservierungsmittelallergie). Auch das Tragen einer Verbandskontaktlinse kann den Verlauf bei Hornhautbeteiligung positiv beeinflussen (Foster 2008).

Die Lokalthherapie muss in aller Regel über mehrere Monate durchgeführt werden (meist während der Frühlings- bzw. Sommermonate).

Die Prognose ist zwar durch den selbstlimitierenden Charakter der Erkrankung eher gut, 3 % der Patienten behalten jedoch das Sehvermögen beeinträchtigende Hornhauttrübungen zurück (Sridar et al. 2001).

18.3 Nicht-IgE-vermittelte Konjunktivitis

18.3.1 Gigantopapilläre Keratokonjunktivitis

Epidemiologie und Pathogenese

Die gigantopapilläre Keratokonjunktivitis (GPC) tritt fast ausschließlich bei Trägern hoch wasserhaltiger („weicher“) Kontaktlinsen auf und befällt meist beide Augen. Seltener wird die Erkrankung durch Nahtmaterial nach Operationen, Tragen einer Augenprothese oder durch unerkannte Fremdkörper ausgelöst, wobei dann nur ein Auge betroffen ist. Diskutiert wird eine ursächliche Kombination zweier Faktoren (Pavesio u. De Cory 2008):

- Irritationen, durch mechanisch verursachte Mikrotraumen der oberen tarsalen Bindehaut durch Reibung der Kontaktlinse bei Lidschluss, durch unerkannte Fremdkörper, oder durch das Tragen von Augenprothesen.
- Die allergische Reaktion auf antigene Ablagerung auf der Kontaktlinsenoberfläche.

27 Allergisches Kontaktekzem

D. Becker, J. Knop, S. Grabbe

Inhalt

27.1	Epidemiologie und Pathogenese	413
27.2	Symptomatik	414
27.3	Spezielle Krankheitsbilder	415
27.3.1	Häufige Lokalisationen.	415
27.3.2	Sekundäre Kontaktallergien	416
27.3.3	Aerogenes allergisches Kontaktekzem	417
27.3.4	Hämatogenes allergisches Kontaktekzem	417
27.3.5	Photoallergisches Kontaktekzem	417
27.4	Diagnostik und Differenzialdiagnosen	419
27.4.1	Diagnostik	419
27.4.2	Differenzialdiagnosen	419
27.5	Therapie, Prophylaxe und Prognose	420
27.5.1	Ausschaltung kausaler Faktoren	420
27.5.2	Allgemeine Grundsätze	421
27.5.3	Therapie mit topischen Glukokortikoiden	421
27.5.4	Stadiengerechte Ekzemtherapie	421
27.5.5	Ungeeignete Therapiemaßnahmen.	423
27.5.6	Zukünftige Therapien	424
27.5.7	Prophylaxe	424
27.5.8	Prognose	424

Als Ekzem werden entzündliche Erkrankungen der Haut bezeichnet, die gemeinsame morphologische Veränderungen aufweisen. Die **wesentlichen Effloreszenzen** des Ekzems sind Erythem, Schwellung, Vesikel, Papeln und Schuppen sowie die **charakteristischen histologischen Merkmale** einer Spongiose, spongiformer Bläschen und die Exozytose.

27.1 Epidemiologie und Pathogenese

Kennzeichen eines Kontaktekzems ist die Entstehung durch eine örtlich einwirkende Noxe, die eine Entzündung der Haut auslöst.

Hierbei kann ein obligater **toxischer Reiz** zu einer akut-toxischen Kontaktdermatitis bei allen Menschen führen, die der betreffenden Noxe ausgesetzt sind. Wirkt dagegen eine

subtoxische Irritation auf die Haut über längere Zeit ein, so kann es zu einem subtoxisch-kumulativen Kontaktekzem kommen (**Synonyme:** toxisch-degeneratives, chronisches toxisches und kumulativ-toxisches Kontaktekzem), wenn die Regenerationsfähigkeit der Haut diese Schädigung nicht fortlaufend kompensieren kann.

Neben diesen irritativen Prozessen sind **Kontaktsensibilisierungen** eine der häufigsten Ursachen für Kontaktekzeme. Sie treten überwiegend im Erwachsenenalter auf und werden häufig durch Berufsstoffe ausgelöst (Kap. 39).

Ein allergisches Kontaktekzem zeichnet sich dadurch aus, dass primär nicht-toxische Konzentrationen einer Substanz bei bestimmten Personen nach wiederholtem Kontakt ein Ekzem auslösen können. Dieser Auslösung muss obligat eine Sensibilisierung gegenüber dem Kontaktallergen vorausgehen, sie verläuft gesetzmäßig und ist bei einem sensibilisierten Individuum reproduzierbar. Demgegenüber führt die Applikation des Kontaktallergens bei nicht-sensibilisierten Personen zu keiner nachweisbaren entzündlichen Reaktion.

Das allergische Kontaktekzem ist eine spezielle Form der Immunreaktionen vom verzögerten Typ (Kap. 8.5, S. 114), die aufgrund der spezifischen Erkennung eines Fremdstoffs durch T-Zellen ausgelöst werden kann. Dieser Typ der Immunantwort (Typ IV nach Coombs und Gell) ist nicht nur die Grundlage für die Pathogenese des allergischen Kontaktekzems und einiger Autoimmunkrankheiten, sondern hat auch eine große Bedeutung für die Abwehr zahlreicher Infektionserreger und Tumoren.

Akutes Kontaktekzem

Die klinischen Charakteristika (im Folgenden in Klammern) des akuten Kontaktekzems erklären sich aus dem **histologischen Aufbau** dieser Entzündung (Abb. 27.1; Cohen 1997):

- In der **Dermis** beginnt sie mit der Vasodilatation (Erythem), Ödembildung (Schwellung) und Ausbildung eines perivaskulären lymphohistiozytären Infiltrats.
- Dieses Infiltrat dringt in den Verband der **Epidermalzellen** ein. Dieser als Exozytose bezeichnete Vorgang ist der Beginn der Spongiose, eines interzellulären Ödems, welches durch Zerreißen der Interzellularbrücken schließlich zu einer intraepidermalen Bläschenbildung (Vesikel) führt.

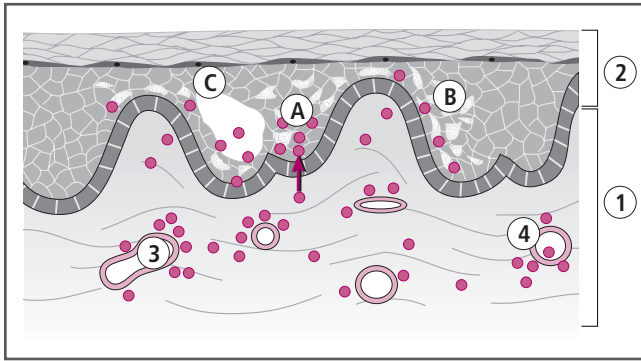


Abb. 27.1 Wesentliche histologische Merkmale einer akuten spongiformen Dermatitis: Sukzessive Abfolge von Exozytose (A) → Spongiose (B) → Vesikel (C). 1 = Dermis, 2 = Epidermis, 3 = Gefäßerweiterung (Erythem), 4 = perivaskuläres lymphohistiozytäres Infiltrat.

■ Detailwissen: Abfolge der akuten kontaktallergischen Reaktion

In seriellen histologischen Untersuchungen experimentell ausgelöster Kontaktekzeme stellt sich der zeitliche Verlauf der akuten Reaktion folgendermaßen dar:

- Nach Applikation des Allergens bildet sich in den **ersten 6 Stunden** eine zunehmende Gefäßerweiterung und Ödembildung im Korium sowie ein zunächst geringes perivaskuläres mononukleäres Zellinfiltrat aus, das auch bereits in die Epidermis vordringt.
- Dies führt zunächst nur in den unteren Schichten zu einer beginnenden Spongiose, die sich in den **ersten 12 Stunden** jedoch voll ausbildet. Nun hat sich auch das mononukleäre Zellinfiltrat sowohl in der Epidermis wie im Korium verstärkt.
- Nach **24 Stunden** sind intraepidermale Bläschen erkennbar, die teilweise konfluieren und von komprimierten, epithelialen Zellsträngen durchzogen werden.
- Diese Charakteristika nehmen bis **48 Stunden** nach Allergenkontakt noch deutlich zu, es kommt zum Verschwinden des Stratum granulosum und Ausbildung erster parakeratotischer Veränderungen.
- Zu diesem Zeitpunkt befindet sich die kontaktallergische Reaktion auf ihrem **Höhepunkt** und beginnt danach innerhalb von 3 Tagen wieder abzuflauen. Dies äußert sich in einem allmählichen Verschwinden der Spongiose; in der nun verdickten (akanthotischen) Epidermis verbleibt ein geringes intraepidermales, mononukleäres Zellinfiltrat, im Korium ein perivaskuläres Infiltrat. ■

Subakutes und chronisches Kontaktekzem

Beim subakuten allergischen Kontaktekzem sind die typischen Zeichen des akuten Ekzems geringer ausgebildet, es tritt zunehmend die epidermale Akanthose in den Vordergrund. Diese dominiert beim chronischen allergischen Kontaktekzem das feingewebliche Bild. Neben der reaktiven Akanthose der Epidermis mit gesteigerter und qualitativ gestörter Hornschichtbildung (Akanthose, Hyper-, Para-

keratose) liegen zwar noch zelluläre entzündliche Infiltrate im oberen Korium vor, jedoch nur noch vereinzelt Zeichen einer geringen Spongiose.

Stellenwert der histologischen Untersuchung

Die Wertigkeit der Histologie für die Abklärung der Entstehungsmechanismen von Kontaktekzemen ist begrenzt. Selbst eine Biopsie aus einer allergischen Testreaktion im Epikutantest zeigt zwar das typische Bild eines akuten Ekzems, erlaubt jedoch weder mit Standardtechniken (Nater u. Hoedemaeker 1976) noch durch immunhistologische Analyse der Infiltratzellen (Avnstorp et al. 1987; Willis et al. 1986) eine ausreichend sichere Differenzierung zwischen allergischen und irritativen Entstehungsmechanismen. Darüber hinaus sind in der klinischen Praxis häufig subakute und chronische Krankheitsbilder zu untersuchen, die histologisch nur das uncharakteristische Bild einer spongiformen Dermatitis zeigen.

27.2 Symptomatik

Lokalisation der Ekzemherde

Im Wesen eines Kontaktekzems liegt es, dass es an der **Kontaktstelle** zu einer äußeren Noxe entsteht. Ein akutes allergisches Kontaktekzem kann sich in der Regel nur auf Hautbereichen entwickeln, die mit einem Kontaktallergen in Berührung gekommen sind. Gelegentlich kommen aber auch sog. „**Aufflammreaktionen**“ in Arealen früherer ekzematöser Herde vor, obwohl das Allergen, z. B. im Rahmen eines Epikutantests, an einer weit entfernten Stelle einwirkt. Auch **Streureaktionen** in Areale, die offensichtlich niemals Kontakt zum auslösenden Allergen gehabt haben, kommen vor und sind ebenso wie Aufflammreaktionen Ausdruck eines intensiven Sensibilisierungsgrads. Sie entstehen entweder durch unbewusste Verschleppung des Allergens oder als Folge der sich systemisch im Körper ausbreitenden Zytokine der allergischen Entzündungsreaktion. Diese steigern die Irritabilität der Haut und lösen daher vermutlich zusammen mit Kofaktoren, wie z. B. exogene Reizung, Schwitzen in intertriginösen Räumen und Kratzen, eine unspezifische Dermatitis aus.

Akutes Kontaktekzem

Im akuten Stadium des allergischen Kontaktekzems wird das klinische Bild von einer starken Rötung und ödematösen Schwellung der Haut beherrscht, die von subjektiven Symptomen wie Juckreiz, Spannungsgefühl oder auch Brennen begleitet wird. Kennzeichen einer deutlichen Ekzemreaktion ist die Entwicklung von Bläschen oder sogar Blasen (Abb. 27.2), die bald zerplatzen und eine erodierte, häufig auch nässende Oberfläche hinterlassen.

Durch Eintrocknen des ausgetretenen Sekrets bilden sich Krusten. Der Abheilungsbeginn ist an einer Schuppung erkennbar, die obligat aufgrund des entzündlichen Epidermisschadens entsteht. Nach Abfallen der Schuppen verbleibt oft für einige Zeit ein Resterythem, möglicherweise auch eine postinflammatorische Hyperpigmentierung.

Persistierende Veränderungen

Obwohl die Hautoberfläche optisch wiederhergestellt scheint, ist die epidermale Barrierefunktion nicht zwangsläufig erneut intakt. Auch muss mit einem Persistieren von Entzündungszellen in der Dermis und damit einer raschen Reaktionsbereitschaft des Immunsystems gerechnet werden. Dies begünstigt Rückfälle des Ekzems, wenn der Kontakt zum auslösenden Allergen nicht ausreichend gemieden wird.

Chronisches Kontaktekzem

Eine solche Entwicklung führt schließlich zum chronischen allergischen Kontaktekzem. Im Gegensatz zu den typischen exsudativ-entzündlichen Hauterscheinungen des akuten allergischen Kontaktekzems treten hier neben Papulovesikeln chronisch-entzündliche Hautverdickungen mit stärkerer Verhornung in den Vordergrund. Ein charakteristisches Merkmal des chronisch-allergischen Kontaktekzems ist auch die Lichenifikation der Haut, mit der eine entzündliche Verdickung und Vergröberung der Hautföderung bezeichnet wird.



Abb. 27.2 Akutes allergisches Kontaktekzem.



Abb. 27.3 Allergisches Ekzem der Hohlhand bei einer Sensibilisierung gegen einen Inhaltsstoff im Gummi des abgebildeten Schaltknüppels.

27.3 Spezielle Krankheitsbilder

Im Folgenden sollen häufige klinische Erscheinungsformen des allergischen Kontaktekzems vorgestellt werden, wobei die jeweils relevanten Einzelallergene im Kapitel Kontaktallergene besprochen werden (Kap. 9.3, S. 177).

27.3.1 Häufige Lokalisationen

Handbereich

Die Hände sind einer Vielzahl von Kontaktallergenen sowohl im privaten Umfeld als auch im Berufsalltag ausgesetzt. Hierbei kommt es an Finger- und Handrücken schneller zum Ausbruch eines allergischen Kontaktekzems, da die Handinnenfläche durch eine dickere Hornschicht gegen das Eindringen von Kontaktallergenen besser geschützt ist. Neben der Auslösung durch Haushalts- und Berufsstoffe muss auch immer an die mögliche Bedeutung von Allergenen in Schutzhandschuhen und Pflegecremes gedacht werden. Schwierig ist auch die Abgrenzung zu subtoxisch-kumulativen Ekzemen, die zahlenmäßig sogar häufiger vorkommen.

Wegweisend für den Verdacht auf einen allergischen Mechanismus sind Ekzeme an speziellen Kontaktpunkten (Abb. 27.3) sowie das rasche Aufblühen eines heftigen Rezidivs nach erneutem Allergenkontakt (innerhalb von 1–2 Tagen), während Rezidive eines subtoxisch-kumulativen Kontaktekzems in der Regel verzögert einsetzen und langsam progredient verlaufen.

Genitoanalbereich

Im Anal- und Genitalbereich pflöpfen sich allergische Ekzeme auf primär vorhandene, häufig infektiöse (Candida-Mykose) oder nicht-infektiöse Hautleiden (Proktitis, Hämorrhoiden) auf. Ursachen sind verwendete Therapeutika wie Antiseptika, Deodoranzien, Antimykotika oder Antibiotika aber auch entzündungshemmende Wirkstoffe wie Bufexamac und Glukokortikosteroide. Auch an Allergene in feuchten Toilettenpapieren sollte gedacht werden. Wenn Kontaktallergene mit der Nahrung aufgenommen und in relevanten Mengen im Stuhl ausgeschieden werden, kann ein Ekzem der Anal- und Glutealregion entstehen, das in der Literatur als „Baboon-Syndrom“ bezeichnet wird.

Beinbereich

Viele Patienten mit einer Stauungsdermatitis oder Ulcus cruris auf dem Boden einer chronisch-venösen Insuffizienz entwickeln Sensibilisierungen gegen Therapeutika, Salbengrundlagen oder Hilfsstoffe in Kompressionsbinden/-strümpfen, die zu allergischen Kontaktekzemen an den Beinen und speziell den Unterschenkeln führen können. Hierbei scheinen die Milieuverhältnisse des Stauungsekzems solche Sensibilisierungen besonders zu begünstigen (Abb. 27.4). Die differenzialdiagnostische Abgrenzung von dieser Grunderkrankung ist im klinischen Alltag ohne einen Epikutantest und genaue Kenntnis der Inhaltsstoffe der verwendeten Externa kaum möglich.

Gesichtsbereich

In einigen Körperarealen sind die epidermale Barriere und damit der Schutz vor eindringenden Kontaktallergenen besonders gering. Hierzu zählen die Augenlider, die speziell bei Frauen durch dekorative Kosmetika und Pflegeprodukte sowie bei Verwendung topischer Ophthalmika einer großen Anzahl von Allergenen ausgesetzt sind (Abb. 27.5). Neben



Abb. 27.4 Allergisches Kontaktekzem gegen Framycetin auf dem Boden eines Stauungsekzems bei chronisch-venöser Insuffizienz.



Abb. 27.5 Ausgeprägtes allergisches Lidsekzem durch topische Ophthalmika.



Abb. 27.6 Schmuckekzem bei Nickelsensibilisierung.

dem kontaktallergischen Mechanismus der Ekzementstehung werden Augenlidsekzeme sehr oft auch durch chronische Irritation – besonders bei Gebrauch von Ophthalmika – sowie als Teilsymptom eines atopischen Ekzems ausgelöst.

Die Anwendung vielfältigster kosmetischer Produkte erklärt auch das Auftreten allergischer Ekzeme im Gesicht, von dem überproportional häufig Frauen betroffen sind. Auch hier ergibt sich immer wieder das Problem einer Abgrenzung zum atopischen Ekzem, welches ebenfalls unter intensiver Anwendung pflegender und dekorativer Kosmetika exazerbieren kann.

Diverse Bereiche

Bis zu einem Drittel aller jungen Frauen leidet unter Schmuckekzemen infolge Sensibilisierung gegen Nickel- und Kobaltsalze, die durch entsprechend belastete Metalllegierungen an den direkten Kontaktstellen auftreten (Abb. 27.6). Vernickelte Metallbestandteile der Kleidung, z. B. Jeansknöpfe und Reißverschlüsse, lösen ebenfalls typische Beschwerden bei direktem Hautkontakt aus. Bei der von manchen Patienten als „Allergie“ angesehenen Schwarzfärbung der Haut unter Silberschmuck handelt es sich nur um Ablagerungen von Oxidationsprodukten.

27.3.2 Sekundäre Kontaktallergien

Bei jeder Entzündung der Haut kann es zur Entwicklung sekundärer Kontaktsensibilisierungen gegen topisch verwendete Therapeutika und Hilfsstoffe kommen. Die besondere Situation beim Stauungsekzem wurde schon angesprochen. Weitere typische Beispiele sind die Sensibilisierung gegen Tromantadin im Rahmen der Herpes-labialis-Behandlung und Reaktionen gegen topisch verabreichte Lokalanästhetika oder Antibiotika (Abb. 27.7).



Abb. 27.7 Allergisches Kontaktekzem durch neomycinhaltige Wundsalbe.

27.3.3 Aeroogenes allergisches Kontaktekzem

Bei ausgeprägtem Sensibilisierungsgrad kann die Verbreitung bestimmter Allergene in der Raumluft in Form von Staubpartikeln, Aerosolen oder Gasen ein aeroogenes allergisches Kontaktekzem auslösen, ohne dass ein direkter Hautkontakt stattgefunden hat. Dies betrifft vor allem die unbedeckten Bereiche, aber auch intertriginöse Areale, an denen sich Allergene (z. B. in Feinstaub enthalten) unter der Kleidung ansammeln und sich gleichzeitig durch Schweißbildung ein feuchtes Milieu bildet. Typische Beispiele sind Ekzeme **an den luftexponierten Flächen** bei Allergien gegen:

- Kompositenallergene (Korbblütler),
- Epoxidharzallergene,
- Formaldehyd,
- Zement- oder Holzstäube sowie
- Duftstoffe.

Oft muss **differenzialdiagnostisch** auch ein photoallergisches Kontaktekzem ausgeschlossen werden, da in der Regel die unbedeckten Hautpartien auch lichtexponiert sind. Die Identifizierung des auslösenden Allergens bereitet allerdings selten Schwierigkeiten, denn ein aeroogenes Kontaktekzem kann nur bei intensivem Sensibilisierungsgrad auftreten und lässt damit im Epikutantest deutliche allergische Testreaktionen erwarten. Wo dies trotz Testung aller infrage kommenden Allergene nicht gelingt, liegt keine Kontaktallergie, sondern oft eine lichtabhängige Dermatose oder ein atopisches Ekzem vor.

27.3.4 Hämatogenes allergisches Kontaktekzem

Bei einer Kontaktsensibilisierung kann die systemische Allergenzufuhr ein generalisiertes Ekzem durch hämatogene Allergenausbreitung in der Haut auslösen. Meistens handelt es sich hierbei um Medikamente, die auch topisch anwendbar sind und darüber den Betroffenen sensibilisiert haben. Auch sind **Kreuzreaktionen** gegen strukturverwandte Substanzen möglich, da durch Metabolisierung eine gemeinsame antigene Struktur entstehen kann.

Neben der Entwicklung streuender Ekzeme, Wiederaufflammreaktionen und makulopapulösen Exanthenen wird in Einzelfällen auch ein Erythema multiforme oder eine Vaskulitis beobachtet. Auch Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind möglich. Immer wieder angenommen, aber wissenschaftlich umstritten, ist bei Metallsensibilisierung (Nickel, Kobalt, Chromat) die Provokation eines dyshidrosiformen Palmoplantarekzems durch vermehrte Aufnahme des Allergens über die Nahrung. Eine Übersicht über die beschriebenen Ursachen eines hämatogenen Kontaktekzems findet sich bei Rietschel und Fowler (1995).

27.3.5 Photoallergisches Kontaktekzem

Reaktionen auf Kontaktstoffe, die nur im Zusammenhang mit der Einwirkung von Licht auftreten, können **allergischer** oder **toxischer** Natur sein.

Pathogenese

Phototoxische Reaktion

Bei einer phototoxischen Reaktion wird eine Gewebereaktion auf eine toxische Substanz durch die Einwirkung von UV-Licht maßgeblich begünstigt (Abb. 27.8; Schauder u. Ippen 1988).

Solche Reaktionen finden nahezu obligat bei allen Personen statt; nur die individuell verschiedene Lichtempfindlichkeit führt zu unterschiedlichen Ausprägungen. Pathogenetisch laufen letztendlich die gleichen Prozesse wie bei einem Sonnenbrand ab, dem phototoxische Reaktionen auch klinisch gleichen.

Typisch ist eine scharfe Begrenzung auf die tatsächlich lichtexponierten Hautpartien, während bei photoallergischen Reaktionen oft auch Streuphänomene auf unbelichtete Areale zu beobachten sind.

32 Ernährungstherapie bei Nahrungsmittelallergien und anderen -unverträglichkeiten

I. Reese

Inhalt

32.1	Kooperation zwischen Allergologe und Ernährungsfachkraft	480
32.2	Grundnahrungsmittelallergien und andere klinisch relevante Monosensibilisierungen . . .	481
32.2.1	Karenz und ernährungsphysiologischer Ersatz	481
32.2.2	Krankheitsmanagement	482
32.3	Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien . . .	483
32.4	Nicht-immunologisch vermittelte Unverträglichkeiten	483
32.4.1	Pseudoallergien	483
32.4.2	Zuckerwertungsstörungen	484

Häufig wird die Therapie bei Nahrungsmittelallergien (Kap. 23) auf die Umsetzung einer vollständigen Karenz zur Vermeidung erneut auftretender Symptome reduziert. Doch eine umfassende allergologische Ernährungstherapie sollte darüber hinaus die Sicherstellung einer bedarfsdeckenden Versorgung mit allen Nährstoffen und den Erhalt einer hohen Lebensqualität durch ein erfolgreiches Allergenmanagement im Alltag (Lepp et al. 2010) erreichen. Aus diesem Grund ist für eine erfolgreiche Therapie bei Nahrungsmittelallergien, aber auch bei anderen Nahrungsmittelunverträglichkeiten, eine enge Kooperation zwischen Allergologe und allergologisch erfahrener Ernährungsfachkraft notwendig.

32.1 Kooperation zwischen Allergologe und Ernährungsfachkraft

Diagnostik

Bereits vor Beginn der Therapie ist die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit sinnvoll, wenn es darum geht, die Verdachtsdiagnose zu stellen und zu sichern. Wichtige Elemente der Diagnostik, die erfahrungsgemäß nur durch eine allergologisch versierte Ernährungsfachkraft abgedeckt werden können, sind:

- die ausführliche Ernährungsanamnese,
- die Auswertung eines vom Betroffenen über 7–14 Tage geführten Ernährungs- und Symptomtagebuchs, das auch Hinweise auf eine notwendige differenzialdiagnostische Abklärung geben kann (s. hierzu **P Handout 11: „Nahrungsmittel- und Beschwerdeprotokoll für Patienten“**),
- die Beratung zur korrekten Umsetzung der diagnostischen Diät und
- die Zubereitung der Provokationsmahlzeiten.

Therapie

Ist die Diagnose „Nahrungsmittelallergie“, „pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie“, „Nahrungsmittelpseudoallergie“, „Enzymdefekt“ (z. B. Laktoseintoleranz) oder „Malabsorption“ (z. B. Fruktose) gesichert, sollte die Beratung und Hilfestellung zur Umsetzung therapeutisch sinnvoller und notwendiger Maßnahmen ebenfalls in den Händen einer allergologisch versierten Ernährungsfachkraft liegen.

Mit einer diagnostischen Diät wird in erster Linie das Ziel verfolgt, den oder die Auslöser zu identifizieren. Dagegen umfasst die therapeutische Ernährungsumstellung – neben der Meidung des auslösenden Lebensmittels – die ausreichende Versorgung mit Nährstoffen und die Beibehaltung bzw. Wiederherstellung einer hohen Lebensqualität. Die therapeutische Diät unterscheidet sich auch darin von der diagnostischen, dass sie eine längerfristige Ernährungsumstellung bedeutet und die individuellen Verträglichkeiten und Verzehrgewohnheiten des Betroffenen viel stärker berücksichtigt. Dementsprechend spielt die wichtige Aufklärung über eine mögliche Veränderung der Allergenpotenz durch Verarbeitung sowie die Grenzen der Allergenkennzeichnung (Kap. 9.2.4, S. 167) erst in der therapeutischen Beratung eine größere Rolle.

Je nach Krankheitsbild bzw. nach zugrunde liegendem Pathomechanismus unterscheiden sich die therapeutischen Empfehlungen erheblich. Anhand von praktischen Beispielen sollen die verschiedenen therapeutischen Konzepte kurz vorgestellt werden.

32.2 Grundnahrungsmittelallergien und andere klinisch relevante Monosensibilisierungen

Allergien auf Grundnahrungsmittel wie Kuhmilch, Hühnerei oder Weizen kommen vor allem im Säuglings- und Kindesalter vor. Aber auch weit verbreitete Nahrungsmittel, die ebenfalls schwierig zu meiden sind (z. B. Soja oder Nüsse/Erdnüsse), spielen oftmals schon im frühen Kindesalter eine Rolle. Am Beispiel der Kuhmilch kann am einfachsten dargestellt werden, dass die Therapie nicht allein auf Karenz fußen kann. Ohne Ausgleich des „vorenthaltenen“ Kalziums – immerhin sind Milch und Milchprodukte die Hauptlieferanten, die den hohen Kalziumbedarf in unseren Breiten decken – werden durch Karenz zwar allergische Symptome vermieden, aber langfristig ist eine Mangelernährung vorprogrammiert.

32.2.1 Karenz und ernährungsphysiologischer Ersatz

Sonderfall Kuhmilchallergie im Säuglingsalter

Tritt eine Kuhmilchallergie bzw. eine nicht-IgE-vermittelte Kuhmilchunverträglichkeit bereits in sehr frühem Lebensalter auf, können Meidung und Ersatz auf den **2 folgenden Wegen** realisiert werden:

- Die stillende Mutter **verzichtet konsequent auf Milch und Milchprodukte** und unterbindet damit den Übergang von Kuhmilchprotein in die Muttermilch. Auf den Kalziumgehalt der Muttermilch (31 mg/100 ml) hat das

Weglassen von Milchprodukten keinen Einfluss, sodass der Säugling ausreichend Kalzium erhält, um seinen Bedarf von 220 mg/Tag zu decken. Dennoch sollte die Kalziumversorgung der Mutter durch die Analyse eines Nahrungsmittelprotokolls überprüft und ggf. optimiert werden. Das Kalzium aus der Muttermilch wird – vor allem solange ausschließlich gestillt wird – sehr gut resorbiert, sodass auch mit Anstieg des kindlichen Bedarfs nach dem 4. Monat auf täglich 400 mg eine vorübergehende Deckung über die Muttermilch möglich ist.

- Das Kind wird auf eine **extensive Hydrolysatnahrung (eHF)** bzw. **Aminosäureformula (AF)** gesetzt (Tab. 32.1). In den ersten 4 Monaten ist der tägliche Kalziumbedarf dadurch ausreichend gedeckt. Und auch danach – vor allem **vor** der Beikosteinführung – ermöglicht der Einsatz einer dieser Formulanahrungen durch die hohe Trinkmenge eine gute Kalziumversorgung.

Der Einsatz einer sojabasierten Säuglingsnahrung sollte nur im Einzelfall erwogen werden, da es im 1. Lebenshalbjahr bei 25 % der jungen Kuhmilchallergiker zu Parallelsensibilisierungen kommen kann (Klemola et al. 2002). Darüber hinaus wird aufgrund der hohen Phytoöstrogengehalte grundsätzlich davon abgeraten, Soja vor dem ersten Geburtstag einzusetzen (Ernährungskommission der DGKJ 2006).

Mit Einführung der Beikost sinkt die Trinkmenge an Muttermilch bzw. eHF/AF kontinuierlich, sodass die Kalziumversorgung bei Säuglingen kritisch wird. Bei gesunden Kindern wird der Mehrbedarf über den Vollmilch-Getreide-Brei am Abend aufgefangen. Dieser deckt eine tägliche Menge an 240 mg Kalzium ab und sichert damit in Verbindung mit der täglich getrunkenen Muttermilch bzw. Säug-

Tab. 32.1 Ausgewählte Bestandteile von Muttermilch und verschiedenen trinkfertigen therapeutischen Formula.

Muttermilch/Formula	Proteingehalt g/100 ml	Proteinzusammensetzung (Art der Formula)	Laktose (g/100 ml)	Kalzium (mg/100 ml)
Muttermilch	1,1	40 % Kasein 60 % Molkenproteine	7	31
Alfaré	2,1	eHF (MP)	< 0,02	54
Althéra	1,7	eHF (MP)	3,8	41
Aptamil Pregomin	1,8	eHF (MP)	< 0,1	50
Aptamil Pepti	1,6	eHF (MP)	2,9	47
Neocate infant (1. Lebensjahr)	2,0	ASF	–	69
Neocate active (> 1. Lebensjahr)	2,8	ASF	–	95
Aptamil Pregomin AS	2,0	ASF	–	62

ASF = Aminosäureformula; eHF (MP) = extensive hydrolysierte Formula (auf Basis von Molkenprotein).

lingsformula die Versorgung bei älteren Säuglingen (Alexy u. Kersting 2009). Bei kuhmilchallergischen Kindern wird dieser Brei häufig mit abgepumpter Muttermilch zubereitet, was eine Kalziumaufnahme von nur etwa 62 mg anstatt 240 mg Kalzium bedeutet. Ein ähnliches Defizit – jedoch weniger gravierend – entsteht, wenn der Brei mit dem eHF bzw. der AF zubereitet wird. Diese Alternative deckt zwischen 82 und 138 mg Kalzium (Tab. 32.1). Damit ist die Kalziumzufuhr zwar, abhängig von der gewählten therapeutischen Nahrung, zum Teil deutlich höher als bei der Verwendung von Muttermilch, aber nicht ausreichend. Dieser Umstand führt in der Praxis häufig dazu, dass zur Zubereitung eines „Vollmilch“-Getreide-Breis Sinlac®, ein allergenarmer Brei auf Basis von Reis- und Johannesbrotkeimehl, empfohlen wird. Mit einem solchen Brei können in der Tat 264 mg Kalzium gedeckt werden. Allerdings sind ein Viertel der in Sinlac® enthaltenen Kohlenhydrate Zucker, was die Süßvorliebe der Kinder extrem verstärken kann und für die ggf. durchbrechenden Zähne ungünstig ist. Daher ist ein gezielter Einsatz von kalziumreichem Wasser in Kombination mit einem Supplement in ausreichender Dosierung als Alternative vorzuziehen.

Karenz ab dem Kleinkindalter

Je umfangreicher das Speisenangebot und je höher der Verzehr von verarbeiteten Nahrungsmitteln, desto wichtiger ist eine detaillierte Beratung zur **vollständigen Meidung des relevanten Allergens**. Der Allergiker und ggf. seine Familie müssen umfassend darüber aufgeklärt sein:

- in welchen Speisen und Zubereitungsformen das relevante Allergen zu erwarten ist,
- wie es auf der Zutatenliste ausfindig gemacht werden kann,
- ob die Spurenkennzeichnung im Einzelfall relevant ist und
- unter welchen Bedingungen ein Außer-Haus-Verzehr möglich ist (Reese 2009; Schäfer 2008).

Der Umfang der Karenz hängt entscheidend von der **individuellen Verträglichkeit** ab. Kuhmilchallergiker reagieren meist auf das hitzestabile Kasein und Erhitzen mindert die Allergenität deshalb nicht. Dennoch haben Untersuchungen gezeigt, dass Milch in verbackener Form (z. B. in Muffins, Waffeln etc.) auch von einem Teil solcher Kinder vertragen wird, die auf eine Frischmilchprovokation mit deutlichen Symptomen reagieren (Nowak-Wegrzyn et al. 2008). Für Hühnereiallergiker wird Ähnliches beschrieben: Kinder, die auf Provokation mit rohem bzw. pasteurisiertem Eiklar Symptome zeigen, tolerieren nicht selten Hühnerei in Keksen, Zwieback etc. problemlos (Benhamou et al. 2010). Diese Effekte werden weniger der Erhitzung als sog. Matrixeffekten zugeschrieben. Da eine Meidung von Frischmilch und Milchprodukten bzw. rohem oder halbrohem Hühnerei we-

sentlich praktikabler ist als die komplette Allergenmeidung in jeglicher Form, ist es sinnvoll, zusätzlich zur Provokation mit Frischmilch bzw. pasteurisiertem Eiklar eine Provokation mit dem „gebackenen“ Allergen durchzuführen. Für die bessere Einschätzung des Risikos, dem das allergische Kind ausgesetzt ist, wenn es in Fremdbetreuung (Krippe, Krabbelgruppe, Kindergarten etc.) oder mit anderen Altersgenossen zusammen ist, werden viele Eltern einer zusätzlichen Provokation gern zustimmen.

Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass sich die therapeutischen Empfehlungen immer an der individuellen Verträglichkeit orientieren müssen. Nur so ist es möglich, Sicherheit zu gewährleisten und gleichzeitig unnötig strenge Diäten zu vermeiden.

Ersatz ab dem Kleinkindalter

Neben der Karenz zur Vermeidung von allergischen Reaktionen ist immer auch die **ausreichende Nährstoffzufuhr** ernährungstherapeutisch zu sichern und ein geschmacklicher Ersatz zu finden. Um bei dem Beispiel des Kuhmilchallergikers zu bleiben: Ein Verzicht auf Milch und Milchprodukte bedeutet einerseits, dass der Hauptkalziumlieferant aus dem Speiseplan gestrichen wird, andererseits, dass möglicherweise viele „Lieblingsspeisen“ wegfallen. Ab dem 2. Lebensjahr können Kuhmilchallergiker auch auf Alternativprodukte aus Soja zurückgreifen, die sowohl den Kalziumbedarf decken helfen als auch die Nahrungsmittelauswahl deutlich erleichtern. Denn die Produktpalette bietet inzwischen neben dem reinen Sojadrink (kalziumangereichert!) auch viele andere Alternativen zu Milchprodukten (z. B. „Joghurt“, „Sahne“, Pudding, Fruchtdrinks aus Soja). Bei der Auswahl der Produkte ist aber unbedingt auf eine Kalziumanreicherung zu achten. Denn von Natur aus enthält Soja nicht ausreichend Kalzium, um Kuhmilch ersetzen zu können.

Milch anderer Tiere spielt als Ersatz nur in Einzelfällen eine Rolle, da die meisten Kuhmilchallergiker auf Kasein reagieren – ein Eiweiß, das nicht artspezifisch ist.

32.2.2 Krankheitsmanagement

Wenn das Essen der Kinder selbstbestimmter wird, gilt es nicht nur Meidung und Ersatz sicherzustellen, sondern im Rahmen der Ernährungstherapie Hilfen zur Umsetzung der notwendigen Maßnahmen in den Alltag zu liefern. Ein gelungenes Krankheitsmanagement bietet die Grundlage für ein altersgerechtes Wachsen und Gedeihen, aber vor allem auch für eine altersgerechte psychosoziale Entwicklung des Kindes. Damit sich ein positives Essverhalten trotz Allergie entwickeln kann, dürfen Meidung und Ersatz nicht im Mittelpunkt des täglichen Lebens stehen. Vielmehr geht es dar-

um, die Umsetzung so praktikabel zu gestalten, dass das Kind keine Einschränkungen und keine Außenseiterrolle im Zusammensein mit anderen Kindern, Freunden, Familienmitgliedern empfindet (Reese 2008).

32.3 Pollenassozierte Nahrungsmittelallergien

Mit steigendem Lebensalter – in der Regel mit Eintritt in die Schule, aber durchaus auch schon früher möglich (Breuer et al. 2004) – nehmen die pollenassozierten Nahrungsmittelallergien (Kap. 9.2.2, S. 160) den ersten Platz unter den relevanten allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten ein. Das häufigste Symptom ist das **orale Allergie-Syndrom** (OAS), das in der Regel nur bei Verzehr roher Nahrungsmittel ausgelöst wird. Doch es gibt Ausnahmen: Insbesondere für Soja (Gly m 4) sind schwerwiegende Reaktionen mit Systembeteiligung auch in erhitzter Form beschrieben (Henzgen et al. 2005). Darüber hinaus sind Ekzemplverschlechterungen offenbar auch nach Verzehr erhitzter kreuzreagierender Nahrungsmitteln möglich. Dafür werden T-Zell-vermittelte Reaktionen verantwortlich gemacht (Bohle 2007; Kap. 23.1, S. 367).

Da auch mit neuen diagnostischen Testmethoden wie der komponentenspezifischen Diagnostik nach wie vor keine Aussage darüber möglich ist, warum Pollenallergiker trotz gleicher Pollensensibilisierung unterschiedliche Profile unverträglicher assoziierter Nahrungsmittel aufweisen (Jappe 2010), kommt der Ernährungstherapie in diesem Bereich eine tragende Rolle zu. Eine detaillierte Ernährungsanamnese und die Auswertung von Ernährungs-Symptom-Tagebüchern (Kap. 13.3, S. 233) sind neben den aussagekräftigen Haut- und/oder Bluttestbefunden die Basis für eine individuelle therapeutische Beratung des Patienten. Darüber hinaus geht es bei pollenassozierten Nahrungsmittelallergien immer auch darum, weitere Kofaktoren herauszuarbeiten, die die Reaktionsschwelle und -stärke beeinflussen können. Vor allem begleitende Symptome, wie asthmatische Beschwerden oder Schubfaktoren einer atopischen Neurodermitis, lassen sich im Rahmen einer solchen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Allergologe und allergologisch-ernährungstherapeutischen Fachkraft patientenorientiert mit einbeziehen. So ist bekannt, dass Pollenallergiker oftmals nur während der Saison unter ihren nahrungsmittelbedingten Beschwerden leiden, während die gleichen Nahrungsmittel außerhalb der Saison problemlos verzehrt werden können. Aber auch von anderen Triggerfaktoren wie Hormonen, Anstrengung, Stress, Infekten, Medikamenteneinnahme etc. ist bekannt, dass sie Reaktionen verstärken bzw. in Einzelfällen überhaupt erst auslösen.

Eine individuelle Ernährungstherapie hat daher zum Ziel, Reaktionen zu verhindern, unnötige Einschränkungen zu vermeiden und die Lebensqualität auf hohem Niveau zu erhalten.

32.4 Nicht-immunologisch vermittelte Unverträglichkeiten

Neben den allergisch bedingten Unverträglichkeiten können auch nicht-immunologisch vermittelte Krankheitsbilder der Beschwerden nach Genuss einiger Nahrungsmittel nach sich ziehen. Bei Erkrankungen wie pseudoallergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel und bei Zuckerverwertungsstörungen (Laktoseintoleranz/Fruktosemalabsorption) geht es selten um eine vollständige Meidung des Auslösers. Da die Symptome meist in Abhängigkeit von der verzehrten Menge auftreten, ist der individuelle Schwellenwert entscheidend für das Ausmaß der Karenzmaßnahmen. Ernährungstherapeutisch wird bei diesen Krankheitsbildern vorrangig das Ziel verfolgt, den **individuellen Schwellenwert** für den jeweiligen Patienten herauszuarbeiten und ggf. mögliche **weitere Einflussfaktoren** zu identifizieren.

32.4.1 Pseudoallergien

Am bekanntesten ist das Auftreten pseudoallergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel beim Krankheitsbild der **chronischen Urtikaria** (Kap. 24.3, S. 377). Selbst wenn sich anamnestisch keine Hinweise auf das Vorliegen einer solchen Überempfindlichkeit finden lassen, profitiert ein Teil dieser Patienten von einer diagnostisch durchgeführten pseudoallergenarmen Diät. Da diese Kostform nicht spezifisch auf den Betroffenen zugeschnitten ist, sondern eine pauschale diagnostische Diät darstellt, und auch die orale Provokation in der Regel unspezifisch erfolgt (durch Gabe einer pseudoallergenreichen Kost über 2–4 Tage), muss therapeutisch nach Diagnosesicherung ein individuell gestalteter Kostaufbau erfolgen (Reese et al. 2008). Etwa alle 3 Tage wird ein neues Lebensmittel zur Basiskost (pseudoallergenarme Diät) hinzugefügt und auf Verträglichkeit – auch im Hinblick auf die verzehrte Menge – getestet (Reese 2010). Da viele Patienten berichten, dass es unter der (modifizierten) pseudoallergenarmen Diät zu einer Spontanheilung kommt und danach keine diätetischen Einschränkungen mehr notwendig sind, ist es sinnvoll, die Notwendigkeit einer therapeutischen Diät in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (Reese et al. 2008).

39 Begutachtung allergischer Erkrankungen der Haut

D. Becker

Inhalt

39.1	Berufskrankheiten nach Ziffer 5101 der Berufskrankheitenverordnung	581
39.2	Ziele und Hintergründe der Begutachtung	581
39.2.1	Arten von Gutachten	581
39.2.2	Begutachtung im Unfallversicherungsrecht	582
39.3	Gefährdende Tätigkeiten	584
39.4	Krankheitsbilder der Nummer 5101 der BKV	584
39.4.1	Akutes toxisches Kontaktekzem	584
39.4.2	Irritative und allergische Kontaktekzeme	584
39.4.3	Soforttypallergien	584
39.4.4	Nicht-beruflich ausgelöste Krankheitsbilder	586
39.5	Erstellung des Gutachtens	587
39.5.1	Notwendige Untersuchungen	587
39.5.2	Form und Aufbau	587
39.5.3	Beurteilung der MdE	590
39.5.4	Weitere Aspekte	591

39.1 Berufskrankheiten nach Ziffer 5101 der Berufskrankheitenverordnung

In zahlreichen Arbeitsbereichen ist das Hautorgan allergisierenden oder irritierenden Einflüssen ausgesetzt, die zur Entwicklung einer Berufskrankheit (BK) führen können. Die Entschädigung der hierdurch ausgelösten beruflich bedingten Hauterkrankungen wird in der Berufskrankheitenverordnung (BKV) durch die Ziffer 5101 geregelt. Diese besagt, dass „schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“, als Berufskrankheit anzuerkennen und zu entschädigen sind.

Obwohl die Mehrzahl dieser Berufskrankheiten nicht durch allergische Erkrankungen, sondern häufiger durch toxisch-degenerative Prozesse entstehen, müssen im Rahmen dieses Kapitels auch die letztgenannten Mechanismen sowie weitere Differenzialdiagnosen besprochen werden, da eine sinnvolle Begutachtung sonst nicht möglich ist.

39.2 Ziele und Hintergründe der Begutachtung

Das wesentliche Ziel eines dermatologisch-allergologischen Fachgutachtens ist es zu prüfen, ob eine Erkrankung nach Ziffer 5101 vorliegt oder in absehbarer Zeit aufzutreten droht, und welche Maßnahmen geeignet sind, ihre Entstehung zu verhindern bzw. die Folgen der Erkrankung zu beseitigen oder zumindest zu lindern.

39.2.1 Arten von Gutachten

Auftraggeber von dermatologischen Fachgutachten sind in der Reihenfolge der Häufigkeit Unfallversicherungsträger, Sozialgerichte, Rentenversicherungen und Versicherungsunternehmen, die Berufsunfähigkeitsversicherungen anbieten.

Solche Gutachtaufträge umfassen daher:

- Zusammenhangsgutachten zur Anerkennung einer Berufskrankheit und Festlegung einer Rente,
- Gutachten zum Zusammenhang zwischen einer Dermato- und einem Berufsunfall,
- Nachbegutachtungen zur Festlegung der Dauerrente und Überprüfung derselben in bestimmten Abständen,
- Sozialgerichtsgutachten zur Klärung medizinischer Sachfragen des Gerichts,
- Feststellung einer Berufsunfähigkeit und
- Feststellung einer Erwerbsunfähigkeit.

Die Unfallversicherungsträger hatten ursprünglich den Charakter einer Haftpflichtversicherung der Unternehmer zur Entschädigung der früher viel häufigeren Arbeitsunfälle. Mittlerweile haben jedoch die größeren Berufsgenossenschaften nicht nur auf dem Sektor der Unfallverhütung, sondern auch bei der Prävention von Berufskrankheiten enorme Anstrengungen unternommen, wodurch oftmals die Berufsaufgabe und insbesondere Dauerschäden verhindert werden können. Erfreulicherweise kommen daher nicht nur Fälle zur Begutachtung, zu denen nach vollzogener Berufsaufgabe über die Entschädigung der Versicherten geurteilt werden muss, sondern auch solche, bei denen durch präventive Anstrengungen eine Aufgabe der Tätig-

keit noch verhindert werden kann. Um dies zu leisten, ist ein hohes Maß an Fachkenntnissen über berufstypische Allergene und Noxen sowie sinnvolle Schutzmaßnahmen erforderlich.

Im Folgenden werden nur die relevanten Bereiche zur Begutachtung von Fällen aus dem **Unfallversicherungsrecht** besprochen, da die überwältigende Mehrzahl der Berufserkrankungen mit allergologischen Aspekten in diese Kategorie fällt.

Zur Beurteilung anderer Fragestellungen sei auf die Literatur verwiesen (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2009; Fritze u. Mehrhoff 2007).

39.2.2 Begutachtung im Unfallversicherungsrecht

■ Detailwissen: Versicherungsrechtliche Begriffe

Um die Fragestellungen des Gutachtens richtig verstehen und beantworten zu können, werden im Folgenden wichtige Grundbegriffe in der Reihenfolge des erforderlichen Gedankengangs erläutert:

- Die Annahme eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen einer Hauterkrankung und der Arbeitstätigkeit setzt zunächst einmal die Feststellung einer schädigenden Einwirkung im Rahmen einer versicherten Tätigkeit voraus (**haftungsbegründende Kausalität**). Diese muss als sog. Vollbeweis sicher belegt werden und ergibt sich aus der Feststellung, dass die Person in einem bestimmten Berufsfeld konkret einer Gefährdung der Hautgesundheit ausgesetzt war (Kap. 39.3).
- Als Nächstes gilt es, die vorliegende Erkrankung (**haftungsauslösende Kausalität**) klar zu erfassen. Sie ergibt sich als Endprodukt der gutachterlichen Untersuchung unter Berücksichtigung der Erkrankungsakte und muss ebenfalls die Qualität eines Vollbeweises besitzen.
- Die schwierigere Aufgabe für den Gutachter besteht in der Entscheidung, ob die ermittelten Arbeitsplatzeinflüsse mit hinreichender Wahrscheinlichkeit die festgestellte Erkrankung **ursächlich ausgelöst** oder **richtunggebend verschlimmert** haben. Hier genügt es, wenn mehr für als gegen den Zusammenhang spricht, wobei die Formel „im Zweifel für den Angeklagten“ bei einer versicherungsrechtlichen Betrachtung nicht gilt.
- Zwischen der versicherten Tätigkeit und der Hautkrankheit muss also ein **ursächlicher Zusammenhang** bestehen. Dieser ist dann gegeben, wenn die Tätigkeit die alleinige oder eine rechtlich wesentliche Bedingung für die Entstehung oder die Verschlimmerung der Erkrankung ist. Als wesentlich werden berufliche Faktoren angesehen, wenn sie gegenüber anderen Ursachen mindestens eine gleichwertige Teilursache darstellen. Für die Annahme dieses ursächlichen Zusammenhangs muss **Wahrscheinlichkeit** bestehen, die bloße Möglichkeit reicht somit nicht aus. Eine hinreichende Wahrscheinlichkeit ist dann anzunehmen, wenn nach der geltenden ärztlich-wissenschaftlichen Lehrmeinung mehr für als ge-

gen einen Zusammenhang spricht und ernsthafte Zweifel bezüglich einer anderen Verursachung ausscheiden.

- Demgegenüber ist ein rechtlich wesentlicher Ursachenzusammenhang zu verneinen, wenn auch gewöhnliche Belastungen des täglichen Lebens zur Entstehung bzw. Verschlimmerung der Hautkrankheit ausgereicht hätten, die beruflichen Einflüsse also dann nur den Charakter einer sog. **Gelegenheitsursache** haben.
- Für den Ursachenzusammenhang im Sinne der **Entstehung** spricht, wenn die Hautkrankheit durch die beruflichen Einwirkungen erstmals manifest geworden ist. Während bei toxisch-degenerativen und allergischen Ekzemen in der Regel eine solche ursächliche Entstehung vorliegt, kann dies für ein atopisches Ekzem nur gelten, wenn sich dieses erstmals während der Berufstätigkeit durch nachvollziehbare berufliche Faktoren entwickelt. Hierbei kann es im Gutachten schwierig sein, beruflich induzierte Erkrankungsanteile (wie z. B. ein atopisches Handekzem) vom schicksalhaften Verlauf eines anlagebedingten atopischen Ekzems zu unterscheiden. Die Betrachtung des individuellen Erkrankungsfalls hat in diesem Falle eine zentrale Bedeutung.
- Ein Ursachenzusammenhang im Sinne der **Verschlimmerung** setzt eine bereits bestehende berufsabhängige Hautkrankheit voraus, die durch berufliche Einwirkungen wesentlich verschlimmert worden ist. Hierbei muss eine richtunggebende Verschlimmerung vorliegen. Die zeitlich vorübergehende Verschlimmerung reicht zur Anerkennung als BK in der Regel nicht aus. Eine solche Verschlimmerung kann bei einem vorbestehenden atopischen Handekzem durch berufsbedingte toxisch-degenerative Einwirkungen eintreten. Auch ein vorbestehendes außerberuflich erworbenes allergisches oder toxisch-degeneratives Kontaktekzem kann durch spezifische Berufsnoxen eine richtunggebende Verschlimmerung erfahren. Um von einer Verschlimmerung sprechen zu können, muss eine manifeste Erkrankung vorgelegen haben. Die bloße Disposition (z. B. atopische Diathese) reicht nicht aus, da sich eine Veranlagung im medizinischen Sinne nicht verschlimmert, sondern nur einen begünstigenden Faktor für die Krankheitsentwicklung darstellt. Konkret bedeutet dies, dass ein atopisches Handekzem, welches durch berufliche Faktoren erstmalig entstanden ist, trotz der vorbestehenden atopischen Hautdiathese nicht als Verschlimmerung derselben, sondern als eigenständige, ursächlich durch die Tätigkeit ausgelöste Krankheit gilt.
- Wenn nun eine durch die versicherte Tätigkeit ursächlich bedingte Erkrankung vorliegt oder vorgelegen hat, so muss als Nächstes geprüft werden, ob die Erkrankung die geforderten Kriterien erfüllt, um sie als **schwer** oder **wiederholt rückfällig** im Sinne der BKV einzustufen. Hierbei fallen altersbedingte Verschleißerscheinungen sowie geringfügige und schnell vorübergehende Erkrankungen der Haut nicht unter diesen Begriff, da sie nicht durch die Unfallversicherung abgedeckt werden.
- Eine schwere oder wiederholt rückfällige Erkrankung löst nicht automatisch den **Zwang zur Aufgabe der Tätigkeit** aus. Dieser ist vielmehr nur dann gegeben, wenn ein Abheilen der Erkrankung ohne Unterlassung der ursächlichen Tätigkeit nicht zu erwarten ist. Wenn im Falle einer Allergie durch Arbeitsschutzmaßnahmen ein

Vermeiden des Allergens nicht sinnvoll möglich ist oder bei Fortsetzung der Arbeit sogar ernste Gesundheitsgefahren drohen (z. B. bei klinisch besonders intensiver Latexallergie mit Gefahr anaphylaktischer Reaktionen) besteht ebenfalls ein solcher Zwang. Der Beruf kann jedoch weiter ausgeübt werden, wenn durch realistische Arbeitsschutzmaßnahmen oder zumutbare und auch langfristig erfolgreiche Therapie diese Gefahren abgewendet werden können. Der Zwang zur Aufgabe der Tätigkeit ist nicht an das formale Vorliegen einer schweren oder wiederholt rückfälligen Erkrankung gebunden. Er kann auch eintreten, wenn nur hierdurch die Entstehung einer solchen Erkrankung verhindert wird. In diesem Fall kommen Entschädigungs- und Rehabilitationsmaßnahmen nach § 3 BKV, wie z. B. Übergangsleistungen und Umschulung in Betracht, jedoch natürlich keine Rentenzahlungen, da diese an das Vorliegen von Erkrankungsfolgen einer anerkannten BK gebunden sind.

- Soweit eine BK 5101 festgestellt werden kann, besteht daher die nächste Aufgabe in der Erörterung, ob medizinische **Erkrankungsfolgen** vorliegen, die über den Zeitpunkt der Tätigkeitsaufgabe hinaus andauern. Solche Folgen sind z. B. persistierende Ekzeme oder Kontaktsensibilisierungen. Sie müssen streng von anlagebedingten Erkrankungsanteilen und außerberuflich erworbenen Schädigungen und Sensibilisierungen getrennt werden, da nur anhand der beruflich erworbenen Erkrankungsfolgen die **Minde- rung der Erwerbsfähigkeit (MdE)** festzulegen ist. Diese entschädigt den abstrakten Verlust von Arbeitsmöglichkeiten durch die BK-bedingten medizinischen Erkrankungsfolgen. ■

Definition des Begriffs „schwere Hauterkrankung“

Eine **hochgradige Allergie** gegen Arbeitsstoffe kann die „Schwere“ begründen, wenn der Betroffene durch die Allergisierung über den derzeit ausgeübten Beruf hinaus auch in anderen Bereichen des Arbeitslebens erheblich beeinträchtigt ist (Fartasch et al. 1993). Weiterhin ergibt sich die „Schwere“ der Erkrankung aus dem klinischen Bild, der Ausdehnung sowie dem Verlauf (insbesondere Dauer) der Erkrankung.

Klinisches Bild

Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch:

- akutes Ekzem: Bläsenschübe, Ödeme, Rötung, Erosionen und Superinfektionen;
- chronisches Ekzem: tiefe Rhagaden, Erosionen, Lichenifikationen (z. B. bei subtoxisch-kumulativen Handekzemen).

Beschwerdebild

Als Beschwerden treten auf:

- Schmerzhaftigkeit,
- Bewegungseinschränkung,
- Juckreiz und Brennen sowie
- Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

Ausdehnung

Die Ausdehnung lässt sich wie folgt beschreiben:

- über das Kontaktorgan hinaus, z. B. streuendes allergisches Kontaktekzem (Arme, Stamm, Gesicht);
- Exposition großer Areale, z. B. aerogenes allergisches Kontaktekzem;
- bei Typ-I-Reaktionen, z. B. generalisierte Urtikaria bei Typ-I-Reaktion (hier auch Einwirkung auf das Allgemeinbefinden).

Verlauf

Beim Verlauf kann differenziert werden zwischen:

- schlechter Heilungstendenz (trotz Therapie und Hautschutz), wenn z. B. eine stationäre Heilbehandlung oder systemische Glukokortikoide notwendig waren;
- Rezidivfreudigkeit (unabhängig von der Arbeitsunfähigkeit) und zeitlicher Ausdehnung, z. B. auch mehrfach über ein halbes Jahr hinweg.

Dauer

Bei einem **wiederholten Rückfall** der Krankheitserscheinungen kommt es nicht darauf an, ob der einzelne Krankheitsschub medizinisch schwer oder leicht gewesen ist. Es wäre daher ungerecht, eine mehrfach beseitigte klinisch leichte Hauterkrankung als „wiederholt rückfällig“ zu entschädigen, nicht jedoch ein im Schweregrad ähnliches Leiden, das in der gleichen Zeit noch nicht einmal vorübergehend abgeheilt ist. Somit kann auch bei einem klinisch leichten Krankheitsbild die Hautkrankheit allein wegen ihrer Dauer als schwer eingestuft werden.

Nach der Rechtsprechung und dem amtlichen Merkblatt wird in der Regel bei einer Behandlungsbedürftigkeit von bis zu 3 Monaten noch keine schwere Hauterkrankung vorliegen; nach 6 und mehr Monaten ist die Hauterkrankung im Allgemeinen als schwer anzusehen (Diepgen et al. 2008).

Hierbei darf allerdings das klinische Krankheitsbild niemals außer Acht gelassen werden, damit nicht allein aufgrund der Dauer eine geringfügige, jedoch harmlose Hautveränderung automatisch als „schwer“ bezeichnet wird. Nach gültiger Rechtsprechung ist bei leichteren Hauterscheinungen daher ein längerer Zeitraum angemessen, bei schwereren entsprechend ein kürzerer.

Definition des Begriffs „wiederholt rückfällige Hauterkrankung“

Eine wiederholt rückfällige Hauterkrankung liegt vor, wenn nach erstmaligem Auftreten und Abheilung noch **mindestens 2 Rückfälle**, insgesamt also wenigstens 3 unabhängige Erkrankungszeiten vorlagen. Zwischen diesen Krankheitschüben darf der Versicherte weder behandlungsbedürftig

Vorwort zur 2. Auflage

Nachdem bereits die 1. Auflage auf breite Zustimmung gestoßen ist und sich in der Allergologie in den zurückliegenden Jahren zahlreiche, wesentliche neue Entwicklungen vollzogen haben, möchten wir mit der gänzlich überarbeiteten und erweiterten Neuauflage unseres Allergologie-Handbuchs wieder ein Werk präsentieren, das dem Leser das aktuelle Wissen verständlich und schnell nachschlagbar aufbereitet. Die bestehenden Kapitel wurden durch zahlreiche neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Allergene, Immunologie und Pathophysiologie allgemein und besonders auch im Bereich der Diagnostik und Therapie aktualisiert. Zwei neue Kapitel sind hinzugekommen – zum einen über Diätetik in der Allergologie und zum anderen über die Anaphylaxie –, um auch diesen beiden wichtigen Themen mehr Raum und eine umfassendere Darstellung zu geben.

Ein wichtiger Aspekt bei dieser Neuauflage war für uns auch den praktischen Nutzen dieses Werks weiter zu optimieren. Neben den bereits in der 1. Auflage integrierten besonders hervorgehobenen Passagen zu nützlichem Detailwissen, den wichtigen Kernaussagen und beispielsweise speziellen Rezepturen wurden daher nun auch ausdrucksstarke Handouts für Patienten wie auch für Ärzte entwickelt, die bequem zum Download angeboten werden.

Der Kreis der Herausgeber wurde durch Herrn Prof. Grabbe, den Direktor der Universitätshautklinik Mainz, verstärkt. Auch das bereits bei der 1. Auflage große, interdisziplinäre Autorenteam wurde um weitere fachkompetente Repräsentanten des jeweiligen Gebietes ergänzt. Alle Berei-

che der Allergologie, speziell auch das Themengebiet für die Zusatzbezeichnung Allergologie, werden damit von ausgewiesenen Spezialisten dargestellt.

Die Einheitlichkeit der einzelnen Kapitel ist durch eine standardisierte Gliederung der Beiträge gewährleistet; dies und die im Layout besonders hervorgehobenen, bereits zuvor erwähnten speziellen Inhalte erleichtern das rasche Auffinden der gesuchten Information.

Deshalb sei an dieser Stelle nicht nur allen Autoren sehr herzlich für die sorgfältige Überarbeitung oder Neuerstellung ihrer Beiträge gedankt, sondern auch der Lektorin Frau Mohr sowie Frau Wallstein vom Schattauer Verlag. Dem Verlag gebührt auch ein weiterer Dank für die erneut hervorragende Ausstattung des Werks: großformatig, mit zahlreichen farbigen Abbildungen und Hardcover-Einband.

Mainz und Wiesbaden, im Sommer 2011

Prof. Dr. med. Joachim Saloga
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Prof. Dr. med. Roland Buhl
Prof. Dr. med. Wolf Mann
Prof. Dr. med. Jürgen Knop
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe