

Allergi

Når immunforsvaret
kører af sporet



I II III IV
IGE



1,3 mill
DK'er

ALLERGI

Dykning reddede hans liv



For 25 år siden var marinbiologen Viggo ved at dø af et bistik. Uden at vide af det havde han udviklet en alvorlig bigift-allergi, og da uheldet var ude, var han helt alene på en ø – længe før mobiltelefonens opfindelse! Han overlevede kun, fordi han var dykker og havde lært at kontrollere sin vejrtrækning og økonomisere med ilten. Oplevelsen sidder stadig så markant i kroppen hos Viggo, at hele sceneriet og koncentrationen om at trække vejret står mejslet ind i hans hukommelse.

Bagefter kom han i tanke om, at han også havde reageret kraftigt på et bistik en måned tidligere. En bi havde forvildet sig ind i hans bil og stukket ham på hånden. Det resulterede i en voldsomt opsvulmet hånd og arm, men Viggo var mere optaget af at komme af sted på ferie med sin kone, så han lod armen dunke og smerte, og til sidst gik det da også over. Efter ferien gik turen til den danske ø Romsø, hvor Viggo var i gang med sit speciale med kortlægning af den marine vegetation. Dykningerne gik fint, og han fik masser af materiale klar til nærmere analyse. Efter endt arbejde pakkede han sammen, men da båden, der skulle fragte ham tilbage til fastlandet, først skulle komme 3-4 timer senere, lod han sig lokke af Romsøs brombærkrat – bærrerne var modne og flotte. Dér i brombærkrattet blev Viggo igen stukket af en bi. Denne gang var reaktionen bare langt mere voldsom. Han fik store hævede og røde plamager på huden, og det så ud som om, han havde rullet sig i brændenælder. Allerværst var problemerne med at

trække vejret. Heldigvis kendte Viggo noget lignende fra sine dykninger. Han satte sig i græsset op ad hegnet, og så galdt det om at koncentrere sig 100 procent om vejrtrækningen, sådan som han havde øvet det igen og igen ved dykkertræningen.

Det lykkedes ham at holde kvælningen i ave, og gradvist aftog symptomerne bortset fra en voldsomt hævet hånd og arm, der smertede og dunkede.

Viggo var klar over, at han måtte have udviklet bistik-allergi, og han vidste, at det kunne være livsfarligt, hvis han blev stukket igen. Han op søgte sin læge, der henviste ham til Frederiksberg Hospital, hvor man igangsatte den langvarige behandling med at gøre hans organisme mere tolerant over for giften. Behandlingen bestod i gradvist og over flere perioder at få indsprøjet større og større doser bigift, så organismen kunne vænne sig til den. Behandlingen varede i cirka tre år, og da Viggo flere år senere atter blev stukket af en bi, reagerede hans krop normalt.

De er bare ude efter føde og ikke ballade. Hvepsene. Men når de føler sig truet, stikker de, og eftersom de har svært ved at tage et nej for nej, når vi vifter dem væk fra syltetøjsmaden, er der stor sandsynlighed for, at de på et tidspunkt netop føler sig truet. Det sker sjældnere med bier. De foretrækker den ægte vare og summer hellere rundt blandt blomster, hvor de kan suge nektar, end flyver rundt over menneskets midt-dagsborde.

Enhver, der bliver stukket af enten en bi eller en hveps, oplever, at stikket giver svie og kløe, og at huden omkring hæver. Men for de ganske få mennesker, der er allergiske over for hvepse- og bistik, kan reaktionen udvikle sig meget alvorligt. De kan få hjertebanken, kvalme, opkastninger, fald i blodtryk, åndenød, og i værste fald forsnævres luftvejene, og tungen svulmer op. Blodkarrene udvider sig, så der ikke kommer nok blod tilbage til hjertet, og dermed ikke nok blod til hjernen. Hvis insektstikallergikere ikke hurtigt får en modgift, dør de.

Hvert år dør 1-2 danskere på grund af en allergisk reaktion over for hvepse- eller bigift. En person, der ved, at han eller hun er insektallergiker, skal altid

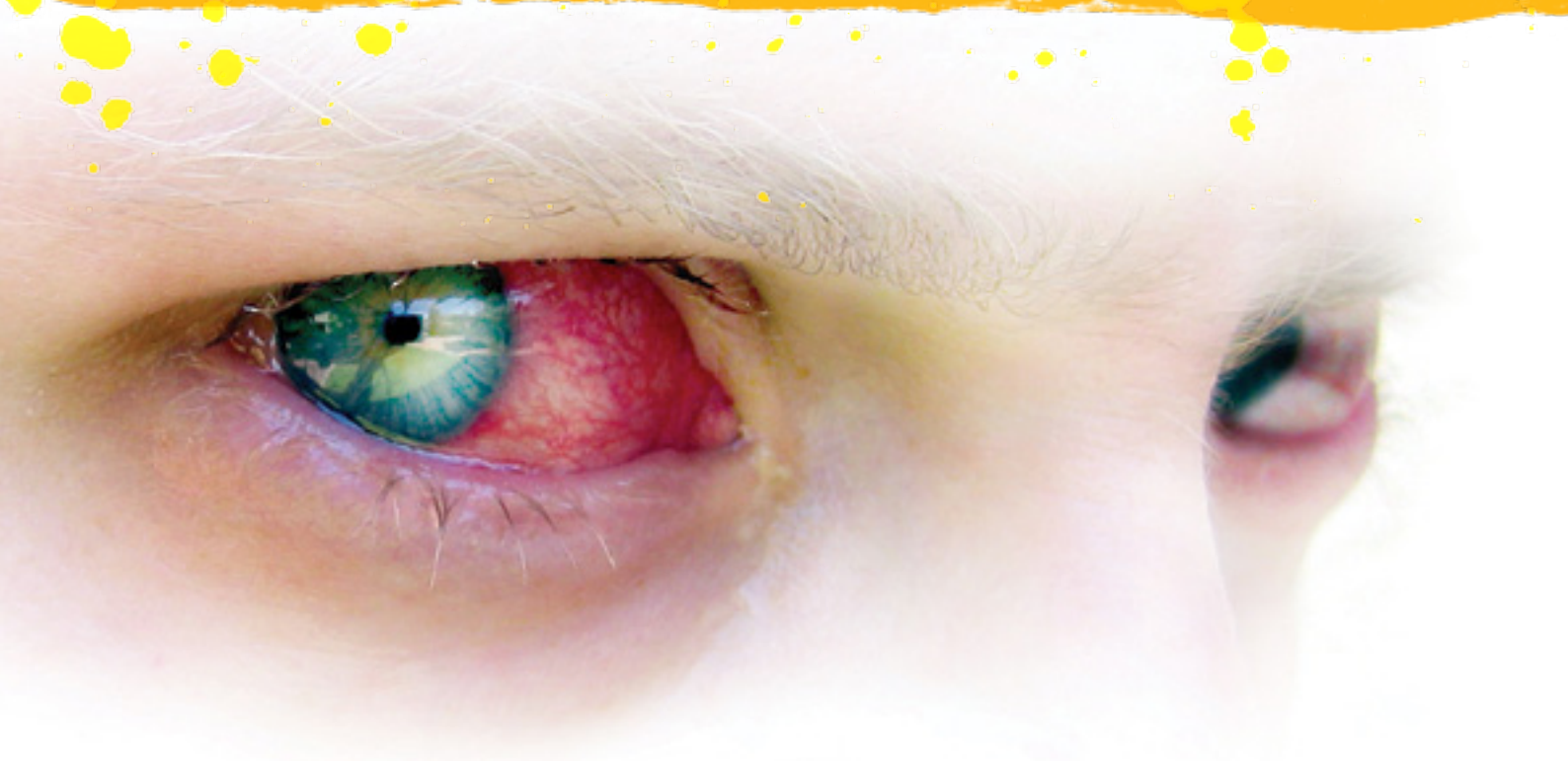
bære en modgift på sig i form af en sprøjte med adrenalin, og ellers gælder det om at ringe 112 hurtigst muligt. I ambulancens behandlerkasse er der altid adrenalin beregnet til at behandle mennesker med en svær allergisk reaktion.

Et skud adrenalin stimulerer hjertet og virker udvidende på luftvejene. Det er muligt at vaccinere imod allergiske reaktioner på stik fra bier eller hvepse, men et vaccinationsforløb tager tre-fem år.

Heldigvis er det de færreste allergikere, der oplever et *anafylaktisk* eller allergisk chok, som beskrevet ovenfor, og typisk er det kun meget få emner, der leder til det. Fx bi- eller hvepsegift, peanuts, æg, skaldyr, visse antibiotika og latex.



De allergiske symptomer



Grobunden for en allergisk reaktion bliver lagt, når kroppens immunforsvar begynder at opfatte udefra kommende, men dog almindeligt forekommende, stoffer som fjendtlige. Endnu er det ikke fuldt opklaret hvorfor. Normalt vil immunsystemet forsvare organismen mod udefra kommende stoffer, altså antigener, ved at danne ufarlige antistoffer. Men proteiner eller antigener fra fx mælk, æg, støvmider, græspollen eller skæl fra pelsdyr kan pludselig provokere immunforsvaret til at producere antistoffer, der kan sætte en allergisk reaktion i gang. Når et antigen udløser en allergisk reaktion, kaldes det et allergen.

Reaktionen fører i sidste ende til, at der bl.a. frigives store mængder histamin, der påvirker nerveender og muskelceller i luftveje og blodkar. Histamin fremkalder kontraktion (sammenrækning) af bronkiernes

glatte muskulatur og en udvidelse af blodkarrene. Derved bliver kapillærerne utætte, og væske siver ud i det omgivende væv og giver hævede og ømme slimhinder.

Når frigivelsen af histamin sker

- i øjne og næse, giver det kløe, tilstoppethed samt rindende øjne og løbende næse (høfeber og allergisk snue).
- i lungerne, får man hoste, åndenød, opspyt og pibende vejrtrækning (astma).
- i huden, får man kløe og rødt, hævet udslæt (nældefeber).
- i mange organer samtidig, dvs. hvis allergenet er kommet ud i kropsvæskerne og blodet, der hurtigt fører det rundt i hele kroppen, kan man få et anafylaktisk eller allergisk chok.

Allergityper

Gennem de seneste 20-30 år er forekomsten af astma, allergi og anden overfølsomhed eksploderet blandt børn og unge, og i dag lider hver fjerde dansker af astma, høfeber, eksem og andre allergiske reaktioner eller overfølsomhed. Det svarer til over 1,3 millioner danskere i alle aldre.

Nogle lider af lettere tilfælde af hududslæt, andre kan knap åbne et vindue om foråret, uden at pollen i luften får deres øjne og næse til at løbe i vand, og de får vejrtrækningsproblemer.

Allergier kan typeinddeles efter de symptomer, de giver:

- Allergisk chok
- Åndedræts- og luftvejsallergier (fx høfeber) og astma
- Hudallergier (fx nældefeber, eksem og kontaktallergier)

Allergier kan også grupperes på baggrund af de sædvanligvis harmløse emner, som allergikeres organisme bliver provokeret af:

- Fødevarer
- Lægemidler
- Insektgifte
- Stoffer i omgivelserne (fx fra pollen, støv, mug og pelsdyr – herunder også kontaktallergi fremprovokeret af fx nikkel og parfume).

Endelig kan allergier inddeles efter immunsystemets reaktion på allergenet.

Allergierne inddeles i fire typer: I, II, III og IV.

De fleste allergikere har type I, og det er den, som bliver beskrevet i dette kapitel. Type I giver en straksreaktion og udløses af antistoffet IgE (immunoglobulin E). En IgE-fremkaldt allergi kaldes atopisk allergi.

Det kan kort nævnes, at den næsthøypigste er type IV, der kaldes kontaktallergi. Ved type IV er det såkaldte lymfokiner, der fremkalder den allergiske reaktion, og den optræder først op til et døgn efter påvirkningen.



Fig. 5.1: Forekomst af astmatiske symptomer hos 13- og 14-årige.

I Danmark er der 250.000 astmapatienter. Astma er en kronisk lidelse, hvor luftvejene generes af mange forskellige påvirkninger. Allergikere har større risiko end ikke-allergikere for at udvikle astma, og mennesker med høfeber er særligt udsatte, fordi de har følsomme luftveje.

FAKTA

Den allergiske reaktion



TCR = T-cellereceptor

MHC II = vævstypemolekyle

FcεRI = mastcellereceptor, som har høj affinitet for IgE
Mastceller = en type hvide blodlegemer, der findes i slimhinder og bindevæv. De er fulde af stoffer (inflammatoriske), der giver en betændelseslignende reaktion, når de bliver frigivet.

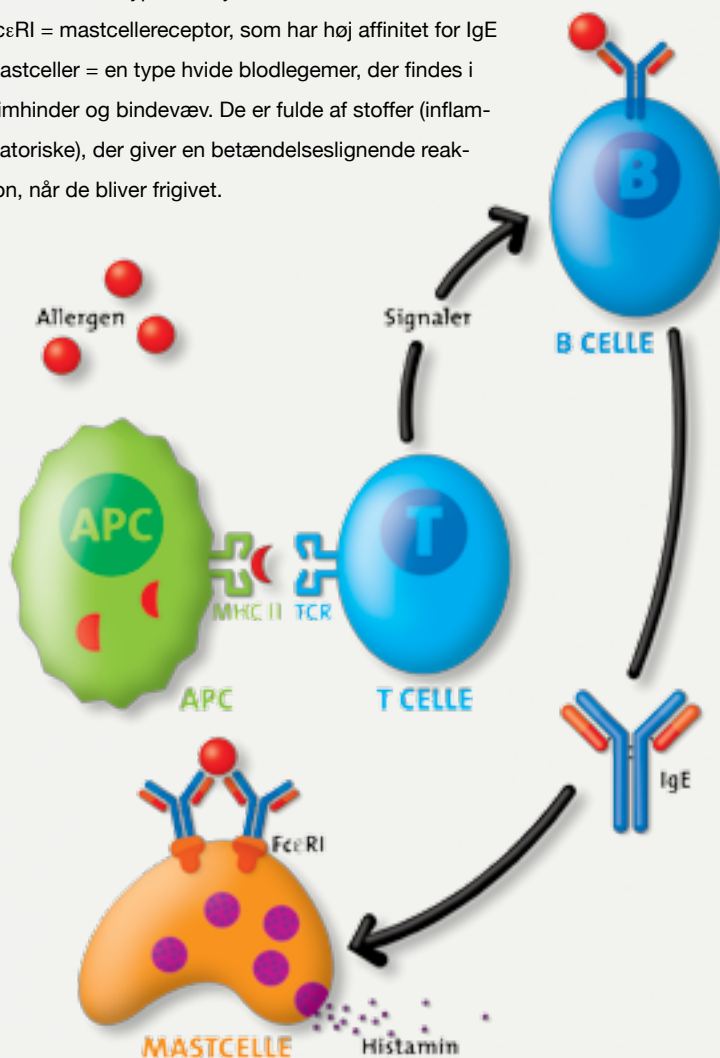


Fig. 5.2: Den allergiske reaktion.

Normalt beskytter kroppens immunforsvar os mod sygdomme og farlige stoffer. Men hos en allergisk person overreagerer immunforsvaret på fremmede stoffer, dvs. antigener, som normalt er ufarlige.

Når et antigen fører til en allergisk reaktion, kaldes det et allergen. Allergener stammer fra dyr som fx støvmider og katte eller fra planter pollen fra fx birk og græs. Allergi involverer forskellige signalveje i den enkelte celle i immunforsvaret.

Allergener (røde cirkler) opfanges og fordøjes først i de celler, der kaldes antigenpræsenterende celler (APC). APC'erne sørger for, at stumper af allergenet (rød halvcirkel) bliver præsenteret for immunforsvarets T-celler, som er lymfocytter specialiseret i at genkende fremmede molekyler.

T-cellerne sender nu besked til en anden type lymfocytter, B-celler, om tilstedeværelsen af fremmede stoffer. Hos en rask person fremstiller B-cellerne primært antistoffet IgG, hvilket i sidste ende medfører, at det fremmede stof opfanges og elimineres. Men når en allergiker udsættes for et allergen, danner B-cellerne for meget af en anden type antistoffer, IgE. IgE bindes på overfladen af mastceller, og når mastcellerne møder allergenet, krydsbinder allergenet IgE.

Det starter en signalkaskade (lilla cirkler) inde i mastcellerne, hvilket medfører frigivelse af en række stoffer, fx histamin. Den onde cirkel er nu sat i gang, og allergikeren bliver syg.

Der er "rigtige" allergier og overfølsomhedsreaktioner. Overfølsomhedsreaktioner giver de samme symptomer som allergiske reaktioner, men overfølsomhed skyldes ikke, at immunforsvaret overreagerer på et sædvanligvis harmløst stof. Fx bliver lactose-intolerance ofte betegnet mælkeallergi, men det er to forskellige ting.

Hos mælkeallergikere overreagerer immunforsvaret på proteiner i mælken, hvorimod personer med lactose-

intolerance mangler enzymet lactase i tarmen. Med kun små mængder eller slet intet lactase, kan lactosen ikke blive nedbrudt og optaget fra tyndtarmen. Den fortsætter ufordøjet til tyktarmen, hvor den ikke kan optages, men bliver nedbrudt af bakterier. Det giver diarré og mavesmerter.

Derudover kan fysisk anstrengelse eller temperaturskift påvirke det autonome nervesystem til allergilignende symptomer i luftvejene.

FAKTA

Immunforsvaret

Immunforsvaret er den samlede betegnelse for kroppens forsvar mod udefra kommende stoffer og mikroorganismer. Det er opdelt i det *medfødte immunforsvar* og det *tillærte immunforsvar*.

Det medfødte immunforsvar er for det meste uspecifikt og består af et ydre og indre forsvar. Det ydre omfatter vores naturlige fysiske barrierer som fx hud og slimhinder. Huden beskytter mod indtrængen af fremmede stoffer (fx mikroorganismers antigener), og slimhinderne er med til at beskytte mod spredning i kroppen, hvis der alligevel er trængt fremmede stoffer ind. Det indre forsvar omfatter bl.a. det såkaldte komplementsystem, der består af en gruppe proteiner, der findes i blodplasmaet. Komplementsystemet aktiveres af antistoffer, der er bundet til antigener i overfladen på fremmede celler, og for hver gang et af komplementproteinerne bliver aktiveret, vil det automatisk aktivere de næste proteiner i rækken og så fremdeles. Komplementsystemet forstærker altså virkningen af antistofferne, og reaktionen ender med at perforere sygdomsfremkaldende mikroorganismer.

Det tillærte immunforsvar opbygger vi gennem angreb fra fremmede mikroorganismer. Det tillærte immunforsvar reagerer specifikt på bestemte fremmede stoffer (antigener) og kaldes også det specifikke immunforsvar. Forsvarstropperne består bl.a. af forskellige grupper af specialiserede hvide blodlegemer, lymfocytter, der i tæt samarbejde og i samspil med en række øvrige forsvarsmekanismer (ofte) er i stand til aktivt at nedkæmpe en infektion.



FAKTA

Antistoffer (immunoglobuliner Ig)

Immunoglobuliner er en klasse af proteiner, som immunforsvaret betjener sig af til at bekæmpe fremmede stoffer, dvs. antigener og allergener. Immunoglobuliner (Ig) dannes af B-lymfocytter, som kan producere næsten uendelig mange varianter, så der findes et antistof til ethvert antigen/allergen.

Nogle fremmede stoffer har flere områder (domæner) med antigen virkning, og der dannes et antistof svarende til hvert domæne.

Immunoglobuliner opdeles i fem klasser: IgA, IgD, IgE, IgG og IgM.

Alle antistofmolekylerne er Y-formede med mindst to antigenbindende områder. De har to tunge kæder

(H for *heavy*), der er forbundet af en disulfidbinding, og to lette kæder (L for *light*) samt variable og konstante domæner (Fc for *function constant*).

Med disse ganske få byggesten er det muligt for mennesket at danne 10^{11} forskellige specifikke antistoffer. De produceres af B-lymfocytterne med en hastighed af op til 2000 molekyler per sekund. Og hvis man så tænker på, at kroppen kan aktivere 50 millioner B-lymfocytter hver dag ...

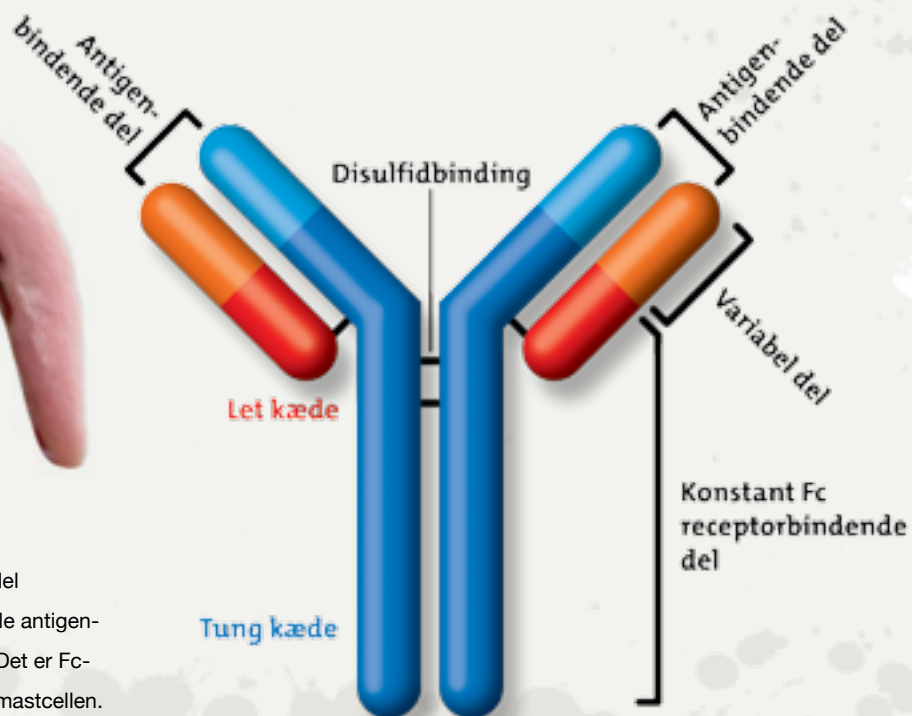


Fig. 5.3: Antistofmolekyle. Øverste tredjedel (N-terminaldelen) i kæderne er den variable antigenbindende del, og resten er konstant (Fc). Det er Fc-delen, som kan binde til receptorerne på mastcellen.

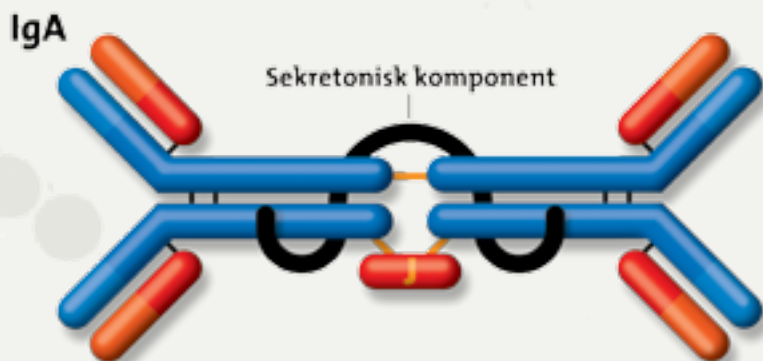


Fig. 5.4: IgA: Produceres akut, når fremmede mikroorganismer trænger sig på. IgA produceres i slimhinderne og forekommer derfor primært i slimhinde og kirtelsekreter. IgA-molekylerne binder sig til de fremmede mikroorganismers overflade og virker antagelig primært ved at uskadeliggøre antigenerne ved at binde sig til dem. IgA kan både være en monomer og en dimer og har altså to eller fire bindingssteder. Som dimer er IgA bundet sammen af en J-kæde (J for joining = sammenføjeende).

IgM



Fig. 5.5: IgM: De antistoffer, som frigives fra plasmacellerne i begyndelsen af fremmede mikroorganismers aktive påvirkning. IgM er opbygget af fem ens grundenheder (pentamer) og har således ti antigenbindingssteder, der dog hver især har lav affinitet.

IgG

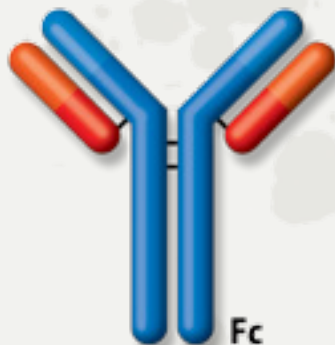


Fig. 5.6: IgG: Inddeles i flere undertyper med lidt forskellige funktioner. IgG er det antistof, som findes i størst koncentration i blodet. Det frigives, når kroppen har været påvirket af fremmed antigen et stykke tid, og IgM ikke slår til. Optræder altid som monomer og har høj affinitet. IgG overføres fra mor til barn under graviditeten, dvs. på et tidspunkt, hvor barnet ikke selv har dannet antistoffer. IgG kan overføres både via moderkagen og modermælken.

IgG-molekylets konstante region (Fc) kan binde sig til receptorer på de såkaldte fagocytter, en type hvide blodlegemer, der optager store partikler som fx bakterier og fordøjer dem. Derfor kaldes de også ædeceller. IgG stimulerer fagocytterne til at optage store antistof-antigen-komplekser og fremmer derfor, at antigenerne bliver nedbrudt.

IgE: IgE's struktur ligner IgG's. Hos raske personer findes det kun i meget lav koncentration i plasma, men hos allergikere er koncentrationen høj. IgE findes også i høje koncentrationer hos mennesker med bestemte immundefekter, som fx type 1-diabetes, men sammenhængen er ikke opklaret. IgE binder sig primært til mastceller, der, når de bliver aktiveret, udskiller store mængder af inflammatoriske stoffer, som giver den allergiske reaktion.

IgD: IgD's struktur ligner IgG's. Er bundet til overfladen af B-lymfocytter. IgD spiller formentlig en rolle for genkendelsen af et antigen, men dets særlige funktion er ikke opklaret. Findes kun i meget lav koncentration i kroppen. Koncentrationen af de forskellige typer antistoffer i en blodprøve kan bruges som ledetråd, når der skal stilles en diagnose, og kan også give et fingerpeg om, hvorvidt en infektion er på vej op eller har toppet.

Den allergiske reaktion i detaljer

Den allergiske reaktion involverer en lang række af immunsystemets celler:

● **Lymfocytterne** (B- og T-celler) er antigen-specifikke og tilhører dermed den tillærte del af immunforsvaret, mens de øvrige celletyper tilhører den medfødte del.

● **B-cellerne** er som nævnt de celler, der står for produktionen af immunoglobulinerne. Under dannelsen i knoglemarven omarrangeres generne for B-cellernes immunoglobuliner, således at hver B-celle danner ét unikt antistof. Det sikrer, at et meget stort antal forskellige antigener kan genkendes af antistofferne og dermed elimineres.

På ydersiden har B-cellerne en membranbunden form af antistoffet. Når det binder sig til antigenet, aktiveres B-cellen til at syntetisere og udskille mange kopier af antistoffet. På den måde kan en lille mængde antigen fremkalde et forstærket og specifikt immunrespons. Efter genkendelse af et antigen differentierer B-cellen til en såkaldt plasmacelle, der hurtigt deler sig og udskiller opløselige antistoffer.

● **T-cellerne** står for det celle-baserede immunforsvar. De er karakteriseret ved at have receptorer på overfladen. Receptorerne kan genkende peptider bundet til vævstypemolekyler, MHC-molekyler (MHC = major histocompatibility complex). Også T-cellerne dannes i knoglemarven, men modnes i thymus (bristen), hvor en kompleks selektion sikrer, at T-celler, der genkender dele af kroppens egne antigener, ikke får lov til at udvikle sig til modne T-celler. Efter genkendelse af et fremmed antigen differentierer T-cellen til en af to former:

❶ Cytotoksiske T-celler, i daglig tale kaldet T-dræberceller.

T-dræberceller er direkte involveret i nedbrydningen af især virusinficerede celler.

❷ T-hjælperceller, der kan differentieres til forskellige typer. Før differentiering kaldes T-hjælperceller for T_H0 -celler. T-hjælperceller er essentielle for:

● a Makrofag-aktivering. Denne produktion er styret af T_H1 -celler

● b B-cellers produktion af IgG. Denne produktion er styret af T_H1 -celler

● c B-cellers produktion af IgE. Denne produktion er styret af T_H2 -celler.

● **Makrofager** er store fagocytter, som er celler, der udfører endocytose, dvs. optagelse af store partikler, som fx bakterier. På celleoverfladen har de receptorer, som kan genkende og binde immunoglobuliner, og derfor kan fagocytterne/makrofagerne starte endocytosen af antigener eller allergener med bundne immunoglobuliner.

Makrofager er desuden vigtige som antigenpræsenterende celler (APC): Efter endocytose bliver antigenet eller allergenet nedbrudt til små molekyler. Nogle af dem bliver bundet til MHC-molekyler, og endelig bliver MHC-antigen-komplekser bragt til makrofagens overflade.

● **MHC-molekyler** er vævstypemolekyler. Der findes to hovedgrupper af vævstypemolekyler: MHC klasse I og MHC klasse II. MHC Klasse I findes på overfladen af alle kroppens celler undtagen på de røde blodlegemer.

MHC klasse II findes kun på overfladen af antigen-præsenterende celler, dvs. især makrofager men også dendritiske celler og B-lymfocytter. T-hjælpercellerne har på deres ydre et protein, CD4, som gør T-celle-receptorerne i stand til at binde sig til MHC klasse II-molekylerne.

T-dræbercellerne derimod binder sig til og genkender MHC klasse I ved hjælp af proteinet CD8.

● **Mastceller** kan udskille store mængder af inflammatoriske stoffer som histamin og heparin m.fl.

● **Granulocytter** findes i to typer: Basofile og eosinofile. Basofile granulocytter kan frigøre histamin præcis som mastceller, mens de eosinofile granulocytter frigør andre inflammatoriske stoffer, som medfører, at slimhinden i luftvejene fortykkes. Derved besværliggøres vejtrækningen, og slimhinden bliver irriteret.

● **FcεRI-receptorer** er IgE-receptorer og findes på mastceller og basofile granulocytter. IgE-receptorer kaldes Fcε-receptorer, fordi de binder til IgE's konstante Fc-del, som kaldes ε efter betegnelsen for den tunge kæde i IgE-molekylet. RI angiver, at receptoren har høj affinitet for IgE. (IgE-receptorer med lav affinitet for IgE angives med fx RII).

Når et allergen krydsbinder IgE bundet til IgE-receptorer på cellernes yderside, frigør mastceller og basofile granulocytter histamin.

● **Cytokiner** er signalstoffer. I immunsystemet omfatter de bl.a. interferon (IFN) og interleukiner (IL) af mange forskellige slags og med forskellige virkninger. Væsentlige i forbindelse med allergi er fx IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 og IL-13.

Den allergiske reaktion forstås bedst på baggrund af immunsystemets normale svar på antigener: Når immunforsvaret møder et antigen, vil det blive optaget af en APC, som dernæst vandrer til lymfesystemet, hvor den ender i lymfeknuderne. Her vil APC'en præsentere dele af antigenet for T_H0-celler. Cellens receptorer bruges til at undersøge, om de fremviste MHC-komplekser indeholder dele af fremmede molekyler. I så fald bliver T-hjælpercellen i stand til at aktivere B-celler, som producerer antistof rettet mod antigenet.

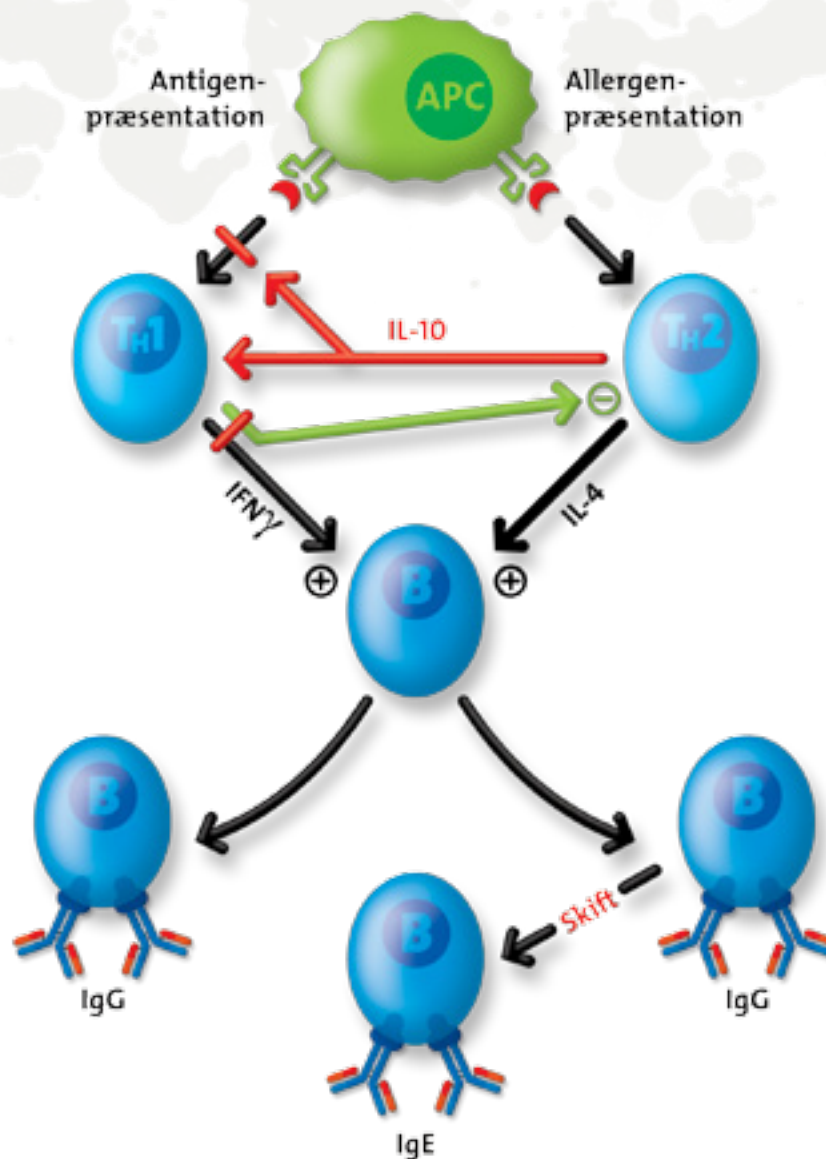


Fig. 5.7: T-hjælpecellernes aktivering af B-cellerne i den allergiske reaktion.

Visse individer er disponeret for at udvikle allergi, hvilket vil sige, at allergenerne får T_H0 -cellerne til primært at differentiere til T_H2 -celler, hvor de normalt ville blive til T_H1 -celler.

Når T_H1 -celler bliver aktiveret, producerer og frigør de bl.a. cytokinet $IFN\gamma$, som stimulerer B-cellerne til at danne antistoffet IgG.

Hvis derimod T_H2 -celler bliver aktiveret, producerer og frigør de bl.a. IL-4, som påvirker B-cellerne til i stedet at producere antistoffet IgE, som slimhinde-mastceller har særlig høj affinitet for.

De aktiverede B- og T-celler vandrer ud i luftvejenes slimhinder, hvor de udskiller transmitterstoffer, som tilkalder basofile og eosinofile granulocytter, hvorved der sker en fortykkelse af slimhinden (inflammation). T_H2 -induceret IgE kan binde til FcεRI-receptorer på

overfladen af mastceller og basofile granulocytter. Ved fornyet eksponering for allergenet vil det forårsage krydsbinding af de receptorbundne IgE-molekyler, hvilket resulterer i, at FcεRI-receptorerne kommer tæt sammen. FcεRI-receptorer er transmembrane receptorer, hvilket vil sige, at de også har en del, som befinder sig inde i cellen. Disse dele vil således også blive bragt tæt sammen, og denne kontakt vil starte en signalkaskade i cellen, som via dannelsen af store signaleringskomplekser påvirker genekspressionen i cellekernen. Krydsbindingen resulterer i sidste ende i, at mastcellen frigiver allergiske mediatorer som fx histamin. Frigørelsen af de stoffer udgør sammen med transmitterstofferne fra de aktiverede B- og T-celler årsagen til inflammationen, der kommer til udtryk som fx kløe, løbende næse eller astma (se figur 5.2).

Årsager til allergi

Astma og allergi er blevet folkesygdomme i den industrialiserede verden. Derimod er forekomsten lav i fattige udviklingslande, hvor sundhedsvæsenet fungerer dårligt, de sanitære forhold er elendige, og man ikke har ressourcer til at forebygge og behandle sygdomme.

Dette umiddelbare paradoks har været en medvirkende årsag til den udbredte opfattelse af, at allergi-eksplosionen i den vestlige verden skyldes forurening fra industrivirksomhederne og af tilsætningsstoffer i vores fødevarer. Det er dog ikke entydigt dokumenteret, og teorien stemmer heller ikke overens med, at der i løbet af de seneste 20-30 år – samtidig med at forekomsten af allergi har antaget nærmest epidemilignende dimensioner – er udviklet stadig bedre miljøteknologier, der har givet mindre luftforurening. Og hvis man sammenligner allergiforekomsten i de to tidligere tysklønde, så var den højere i Vesttyskland end i Østtyskland, der ellers var sået til med gamle og meget forurenende fabrikker. Endvidere var tobaksforbruget stort, og østtyskerne boede tæt og trangt i små boliger. Efter genforeningen af de to tysklønde i 1990 er antallet af nye allergitilfælde i Øst steget ganske betydeligt.

Der er foretaget mange lignende undersøgelser, der modsiger en entydig sammenhæng mellem forurening og allergiforekomst. Undersøgelserne tyder snarere på, at udviklingen af allergi hænger sammen med rigdom og vestlig livsstil, og i dag lyder den herskende teori ligefrem, at vores velstand har ført til, at vi praktisk talt lever for rent!

Den såkaldte hygiejne-hypotese understøttes bl.a. af, at en analyse af de hvide blodlegemer hos 9-24 må-

neder gamle børn viste, at immunforsvaret hos børn i hjem med mange bakterier i husstøvet dannede flest allergibeskyttende *interferon*-stoffer.

Det har også vist sig, at astma og allergi tilsyneladende optræder oftere hos enebørn og hos den førstefødte i en søskendeflok end hos de yngre børn i en familie. Der er derfor forskere, der mener, at børns immunforsvar bliver ledt på afveje, hvis de kun udsættes for få mikroorganismer i løbet af deres første leveår. Har børnene derimod ældre søskende eller kommer tidligt i vuggestue, hvor de bliver smittet med diverse sygdomme af andre børn, bliver deres immunforsvar sporet ind på allergibeskyttende mekanismer.

I en undersøgelse, der omfattede 2.500 børn, forekom allergi dobbelt så hyppigt hos børn, der var kommet i vuggestue, da de var 12-23 måneder gamle i forhold til dem, der var kommet i vuggestue tidligere, og allergi forekom tre gange så hyppigt hos børn, der først var kommet i vuggestue efter 24 måneder.

Endnu et faktum kan tælle som støtte for hygiejne-hypotesen. Nemlig at bybørn oftere lider af allergi og astma end børn, der vokser op på landet, hvor de udsættes for meget pollen og er i tættere kontakt med pelsdyr. Den samme tendens ses i fattige samfund: På landet er der færre tilfælde af allergi end i byerne (hvilket ikke udelukker tesen om, at luftforurening kan fremprovokere allergiske reaktioner).

De færreste sætter spørgsmålstegn ved, at miljøpåvirkninger og levevis spiller ind i den eksplosionsagtige allergiudvikling. Endnu er det som nævnt ikke lykkedes at finde den fulde årsagssammenhæng, men det er sikkert, at arvelige forhold også spiller ind. Hvordan er ikke fuldt opklaret, men forskerne arbejder på at



identificere de involverede gener for at komme svaret nærmere.

Børn af forældre med allergi har større risiko for at udvikle allergi end børn af ikke-allergiske forældre. Hvis den ene af forældrene er allergisk, er risikoen 25-50 procent, og hvis begge forældre er allergiske, er risikoen højere end 50 procent.

Hygiejnehypotesen

Som det fremgår, synes det altså at være afgørende, om det er T_H1 -celler eller T_H2 -celler, der er på patrulje, og differentieringen til T_H1 og T_H2 har da også tiltrukket sig særlig meget opmærksomhed blandt allergiforskerne. Endnu er det ukendt, hvordan balancen af T_H1 og T_H2 reguleres, men forskerne er optaget af, om det er muligt at udvikle en behandling, der – ved hjælp af cytokiner – kan dirigere immunforsvaret i retning af T_H1 . En god og effektiv terapi har dog umiddelbart lange udsigter. Foreløbige eksperimenter med at manipulere en differentiering af immunresponsen i en bestemt retning har nemlig påvirket immunforsvaret til at bekæmpe andre infektioner på en u hensigtsmæssig måde. Fx har studier med computergenererede astma-modeller vist, at en manipulation af T_H1 -/ T_H2 -balancen til fordel for T_H1 snarere fremmede inflammationer af luftvejene end undertrykte dem.

De forskere, der støtter hygiejne-hypotesen, argumenterer, at balancen mellem T_H1 og T_H2 bliver forskudt i retning af T_H2 , når børn ikke får infektioner tidligt i livet. Mens T_H2 oftest optræder i forbindelse med bekæmpelse af parasitter, er det især T_H1 , der bliver sendt på arbejde, bl.a. når immunforsvaret skal bekæmpe bakterielle eller virusforårsagede infektioner. Ræsonnementet lyder altså, at når et barn kun har få eller ingen infektioner, lærer immunforsvaret ikke at anvende T_H1 -cellerne. Selvom forsvaret måske sender enkelte T_H1 -reserver af sted, og selvom især INF (fra

T_H1) har tendens til at nedregulere T_H2 -cellernes aktivering, så har IL-4 (fra T_H2) omvendt en tendens til at nedregulere T_H1 -cellernes aktivering. T_H2 -dominansen vil dermed bestå.

Som nævnt understøttes hygiejne-hypotesen af diverse undersøgelser af små børn. Men der findes også fakta, der modsiger hypotesen. Fx skete den største stigning i allergiforekomsten i USA og Storbritannien i perioden 1830 - 1900, dvs. lang tid inden, man var blevet i stand til at bekæmpe og undgå infektioner i de to lande.

Endelig er der forskere, der mener, at allergi slet ikke kan forklares alene ved en T_H1 -/ T_H2 -ubalance. Der er studier, der peger på, at høje niveauer af det anti-inflammatoriske cytokin IL-10, som produceres af T_H2 , har en allergibeskyttende effekt. Det er bl.a. observeret ved undersøgelser af mennesker i udviklingslande, hvor der er en stor forekomst af helmintinfektioner (se note næste side). Helmint fører til et stærkt T_H2 -respons, men helmintpatienterne udviklede sjældnere allergi end mennesker uden helmint, og på den baggrund har forskere lanceret en ny version af hygiejne-hypotesen. Den går ud på, at immunforsvaret bliver stærkt, når det vedvarende udfordres af infektioner af både den ene og anden slags – sådan som det er tilfældet hos mennesker i udviklingslandene. Hvis immunforsvaret klarer skærene ved et barns første infektioner, vil nye infektioner resultere i, at der konstant er 'fyret op' under de anti-inflammatoriske molekyler, hvorved immunsystemet lærer at kontrollere angreb af udefra kommende stoffer.

Tilhængerne af denne variant af hygiejne-hypotesen henviser endvidere til, at det ikke kun er allergiforekomsten, der er steget markant i de industrialiserede lande gennem de seneste årtier. Også forekomsten af autoimmune sygdomme som type 1-diabetes er steget. Ved autoimmune sygdomme er især T_H1 -cellerne involveret, hvilket modsiger teorien om, at det er en undertrykkelse af T_H1 -cellerne eller omvendt en fremskning af T_H2 -cellerne, der fører til allergi. Meget tyder på, at der ligefrem er en sammenhæng mellem forekomsten af type 1-diabetes og astma i en befolkning. Forskerne antager derfor, at den grundlæggende årsag til den øgede forekomst af allergi er den samme, som er årsag til den øgede forekomst af autoimmune

sygdomme. Altså at allergi ikke kun kan forklares med en ubalance i T_H1 -/ T_H2 -responsen. Varianten af hygiejne-hypotesen lyder derfor: Et immunforsvar, der vedvarende udsættes for fremmede stoffer, resulterer i dannelsen af regulerende T-celler, der producerer cytokiner, som sørger for, at T_H1 - og T_H2 -celler bliver holdt under kontrol, og at der dermed sker en fremelskning af effektive anti-inflammatoriske molekyler. Tilhængerne af denne hypotese mener på denne baggrund, at strategien for det fremtidige arbejde med at udvikle en allergibehandling hellere bør fokusere på at kunne *booste* et anti-inflammatorisk respons end et allergen-specifikt T_H1 -respons. Disse anti-inflammatoriske molekyler skal dog først identificeres, og deres genetik skal afklares.

FAKTA

Helminthinfektioner

En helmint er en orm – oftest en parasitisk orm. Der findes tre store grupper af helmint, som benytter mennesket som vært, og som er almindeligt forekommende i udviklingslandene: Rundorme (nematoder), bændelorme (cestoder) og ikter (trematoder). Nedenfor ses til venstre hovedet af ikten, *Schistosoma mansoni* (forstørret 135 gange), som er skyld i den udbredte sneglefeber: 200 millioner mennesker på verdensplan er smittet – heraf 80 procent i Afrika. Til højre hovedet af en bændelorm, *Taenia saginata*, (forstørret 22 gange) som bliver 4-10 meter lang.

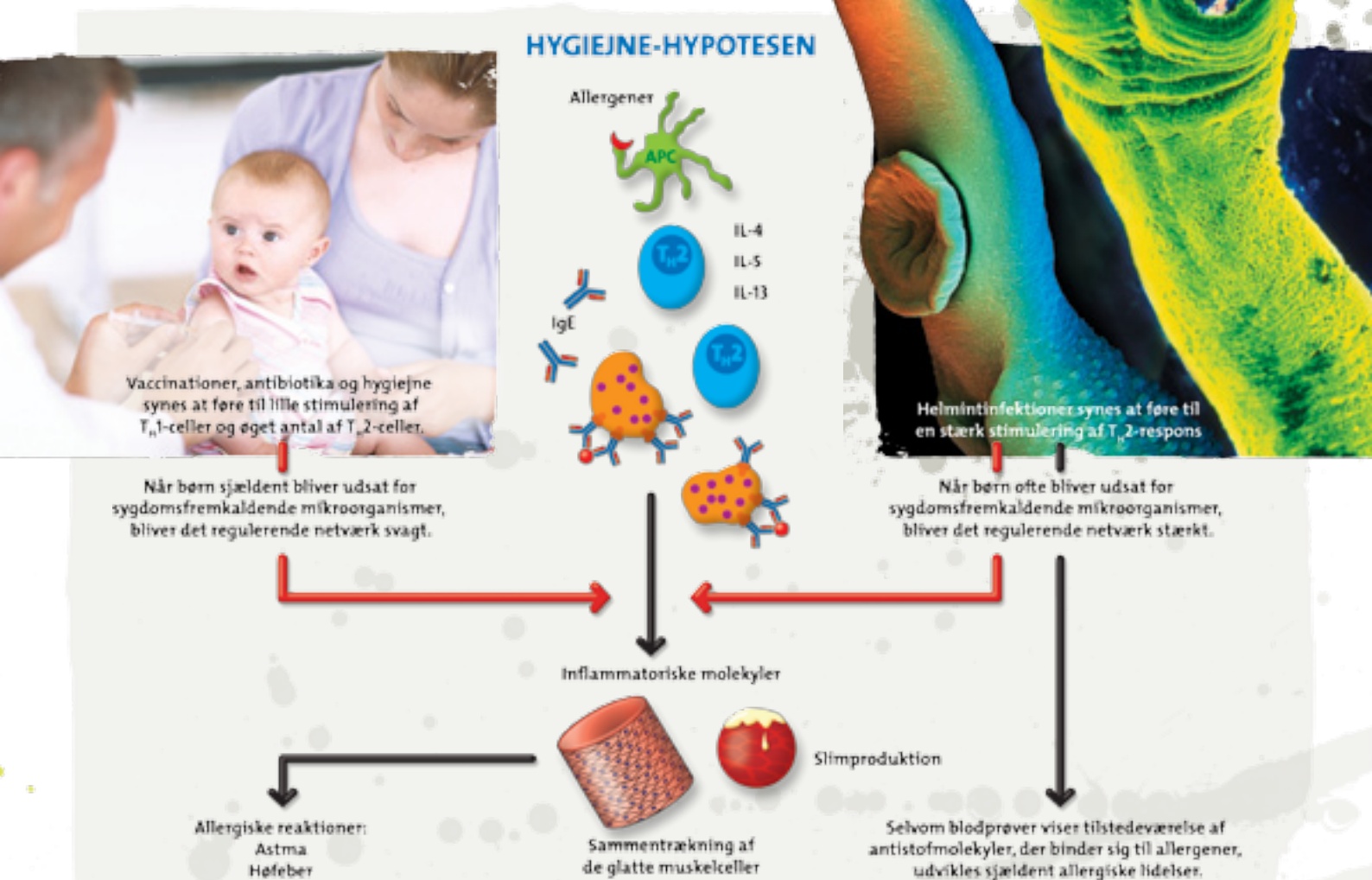


Fig. 5.8: Hypotesen er udledt på baggrund af undersøgelser blandt børn i udviklingslande, hvor der er en stor forekomst af helminthinfektioner. Undersøgelserne viser, at helmint fører til, at immunforsvaret udvikler et stærkt T_H2 -respons. Ikke desto mindre udvikler børn, der har været inficeret med helmint, sjældent allergi. APC = antigenpræsenterende celle.

Diagnose



Det er forholdsvis enkelt at diagnosticere hvilken allergi en person lider af.

Symptomerne i sig selv og hvornår og i hvilke forbindelser de optræder, fortæller meget. Men man kan også anvende den såkaldte priktest, hvor huden udsættes for forskellige kendte allergen-opløsninger.

Lægen sætter et stykke tape fast på patientens underarm. På tapen skrives en række tal, og ud for hvert tal sættes en dråbe af kendte allergener (typisk fra forskellige pollen, støvmider og skimmelsvampe).

For at kunne sammenligne reaktionerne sætter lægen også en dråbe histamin, som alle mennesker reagerer på – samt en dråbe rent opløsningsmiddel. Dernæst prikker lægen et lille hul gennem alle dråberne, så allergenerne kan trænge ind i huden. Hvis man er allergisk over for nogle af ekstrakterne, vil der komme små kløende blærer dér, hvor dråberne er sat.

Priktesten kan evt. kombineres med en blodprøve, der kan afgøre, om mængden af IgE er større end det normale. For visse allergier er det specifikke IgE-antistof kendt, og det er derfor muligt at måle mængden af det.

Allergikere har større risiko end ikke-allergikere for at udvikle astma. Hvis en person har fået konstateret astma, eller der er mistanke om astma, måles luftvejenes følsomhed over for bestemte allergener. Hos lægen skal patienten puste i et apparat, et spirometer, som måler mængden af luft, som udåndes i løbet af et sekund (FEV1) og mængden af luft, som patienten i alt kan puste ud (FVC).

Der bliver målt før, under og efter, at patienten har indåndet forstøvede mængder af allergener i stigende koncentrationer.



Fig. 5.9

Hvis lungefunktionen falder med 20 procent eller mere, er testen positiv.

Astmatikere skal have styr på deres lungekapacitet og måle den hver dag og aften. Det gør de med et peak-flow-meter, som de har hjemme. Det er ikke meget større end en næsespray. Patienten skal blæse af fuld kraft i peak-flow-meteret, som måler strømningshastigheden i udåndingen, altså hvor hårdt og hurtigt man kan blæse luften ud af lungerne. Jo højere værdi, desto bedre. Resultaterne og øvrige symptomer skrives ned, så astmatikeren lærer variationerne i sin sygdom at kende og kan tilpasse forebyggelse og behandling. Peak-flow er afhængig af køn, alder, højde og sværhedsgraden af en eventuel anden sygdom.



Behandling

Uanset hvilken type allergi, man lider af, er det naturligvis vigtigt så vidt muligt at undgå det allergifremkaldende allergen. Desuden skal man være opmærksom på, at når en person først har én type allergi, er der risiko for også at udvikle andre allergier.

På markedet findes tre typer lægemidler til behandling af allergi:

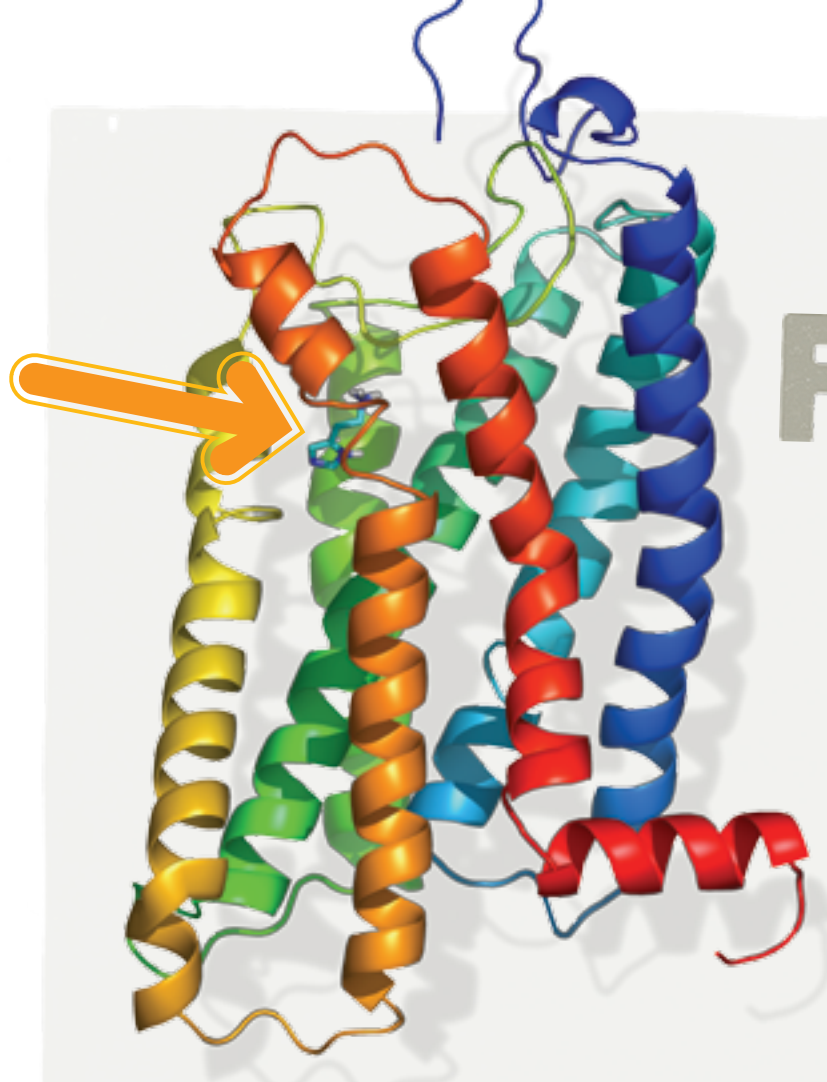
- Bronkie- eller luftvejsudvidende medicin i form af β_2 -agonister. Der findes både korttidsvirkende β_2 -agonister, der bliver anvendt ved akutte astmaanfald, og langtidsvirkende, der anvendes til forebyggelse af anfald. Lægemidlet skal inhaleres gennem spray for at få de virksomme stoffer ned i lungerne.
- Betændeshæmmende medicin i form af steroider (binyrebarkhormon), der hæmmer inflammationen i hud og slimhinder. Anven-

des som salve til behandling af eksem og kan endvidere indtages som tabletter mod senreaktioner i forbindelse med høfeber, insektallergi og lægemidler. Findes også som tabletter, inhalator eller indsprøjtning, hvis behandling med β_2 -agonister ikke er nok til at bekæmpe et astmaanfald.

- Antihistaminer, som hæmmer effekten af bl.a. histamin ved at blokere histaminreceptorerne på muskelcellerne i bronkierne og på de blodkar, der findes i hud og lunger.

Straks-reaktion: Er den mest almindelige. Den allergiske reaktion kommer ofte inden for få minutter, efter at organismen er blevet udsat for et allergen.

Sen-reaktion: Reaktionen kommer typisk op til et døgn efter udsættelse for et allergen. Sen-reaktion optræder især ved kontaktallergi.



FAKTA

Antihistaminer

Mastcellernes frigivelse af histamin stimulerer sammentrækning af glatte muskler. Det sker fx i bronkierne og vanskeliggør luftens passage til lungerne, sådan som det er tilfældet ved sygdommen astma. Muskelsammentrækningen begynder ved, at histamin bindes til receptorer på muskelcellernes overflade. Receptorer er proteiner, som ofte er delvist integrerede i cellemembranen. De kan aktiveres ved binding af en ligand som fx histamin. Aktiveringen vil starte en kaskade af kemiske reaktioner inde i cellen, hvilket endeligt vil resultere i muskelsammentrækningen. Antihistaminer er de mest almindelige lægemidler mod allergiske symptomer. Antihistaminer er forbindelser, som er strukturelt beslægtede med histamin. Nedenfor ses de kemiske formler af henholdsvis histamin og af stoffet Loratadin, et af de mest almindelige lægemidler mod allergi. Molekylestrukturene ser dog umiddelbart ret forskellige ud, og studier tyder på, at kun de to alifatiske aminogruupper har analoge vekselvirkninger med receptoren. Antihistaminer fungerer som kompetitive antagonist, hvilket vil sige, at de binder omtrent samme sted på histaminreceptoren som histamin og fastholder receptoren i en inaktiv tilstand. Det ses, at Loratadin er et langt større molekyle end histamin. Hvilke af de ekstra atomer, som er ansvarlige for den antagonistiske effekt, altså fastholdelsen af receptoren i den inaktive tilstand, vides endnu ikke helt præcist. Det vil kræve detaljeret kendskab til strukturen af H1 og mere viden om, hvordan histamin vekselvirker med receptoren. Denne viden vil formentlig blive tilgængelig inden for den nærmeste fremtid. Når strukturen af H1 bliver kendt, vil det formentlig blive muligt at designe nye og forbedrede antihistaminer på et mere rationelt grundlag.

Fig. 5.10: Professor, ph.d. Michael Gajhede, Det Farmaceutiske Fakultet på Københavns Universitet, har udarbejdet en computermodel af den transmembrane del af histaminreceptoren H1. H1 er en såkaldt G-proteinkoblet receptor (GPCR), som er en af de hyppigst forekommende humane receptortyper. De syv helixer, som ses på figuren, er et karakteristisk træk for denne klasse af receptorer. De kaldes derfor for 7TM- receptorer (hvor TM står for transmembrane). Bindingsstedet for histamin, som er vist med pilen, er fundet efter en lang række biokemiske studier.

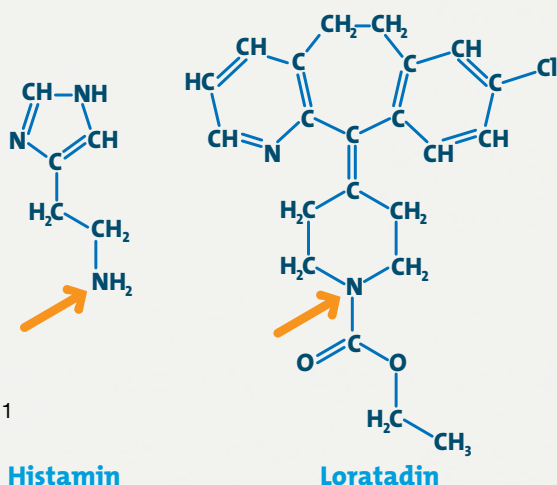


Fig. 5.11

FAKTA

β_2 -agonister virker ved at stimulere de adrenerge såkaldte β_2 -receptorer på bronkiernes glatte muskelceller. Herved afslappes musklerne, og bronkierne udvides.

For et par årtier siden fandtes ikke præparater, der virkede selektivt på bronkierne. De tidligere anvendte stoffer stimulerer også β_1 -receptorer i blodkar og i hjertemusklen. Det er fx tilfældet med adrenalin. Adrenalin stimulerer tillige α -receptorerne i de samme organer. Stimulering af α -receptorerne fører til sammentrækning af cellerne og stimulering af β -receptorerne til afslapning. Når man giver adrenalin ved et anafylaktisk chok eller et akut astmaanfald, får patienten derfor lettere ved at trække vejret, samtidig med at hjertet begynder at slå hurtigere, og blodkarrene trækker sig sammen, hvilket slår den akutte hævelse i slimhinden ned.

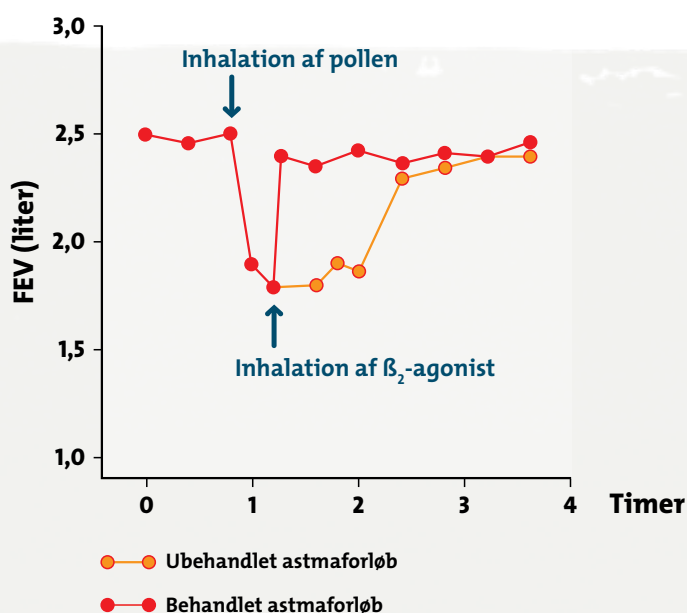
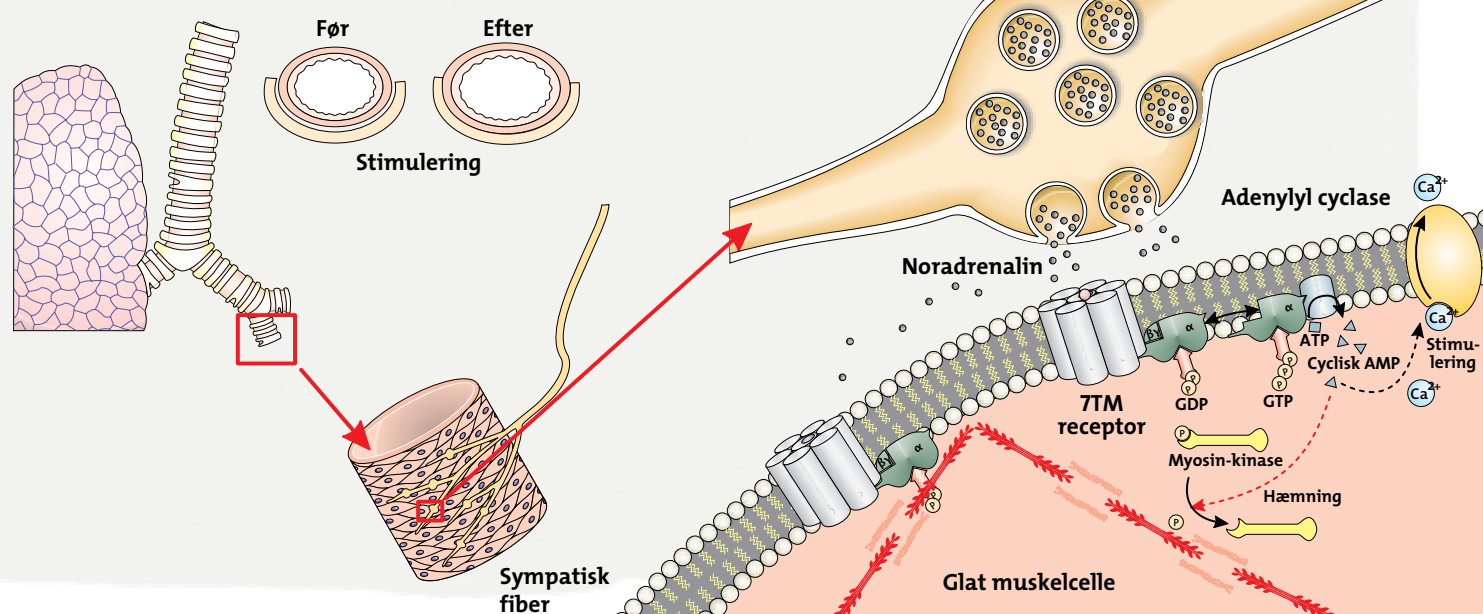


Fig. 5.12: Forløbet af et pollen-provokeret akut astmaforløb med og uden behandling med β_2 -agonistinhalation. Graden af astma er målt som FEV, der står for "Forceret Ekspiratorisk Volumen", dvs. den mængde luft, der maksimalt kan udåndes i ét sekund.

Fig. 5.13: Når astmatikere med akutte anfald får en injektion med adrenalin, benytter man sig af kroppens eget reguleringssystem til udvidelse af bronkierne. Dette sker via en afslapning af de glatte muskler i bronkierne, og i en normal situation vil det sympatiske nervesystem sørge for denne reaktion. De sympatiske fibre afgiver noradrenalin (og lidt adrenalin) fra opsvulmninger på fibrene. De glatte muskelceller har G-proteinkoblede receptorer, β_2 -receptorer, spredt ud over hele overfladen. Når noradrenalin (eller adrenalin) reagerer med receptoren, vil G-proteinet binde GTP (guanin-triphosphat) i stedet for GDP (guanin-diphosphat). Samtidig løsnes en del af G-proteinet (α -delen) fra receptoren og aktiverer et andet protein i membranen – adenylyl cyclase – som katalyserer omdannelsen af ATP til cyclisk AMP. Et forhøjet niveau af cyclisk AMP i de glatte muskelceller medfører dels, at den myosin-kinase, som normalt phosphorylerer myosin inden en kontraktion, bliver hæmmet, dels at den intracellulære calciumkoncentration falder. Calciumkoncentrationen falder, fordi cyclisk AMP øger udpumpningen af Ca^{2+} (og formentlig indpumpningen i det sarcoplasmatiske reticulum). Både hæmningen af myosin-kinasen og faldet i intercellulært Ca^{2+} fører til muskelafslapning og dermed udvidelse af bronkiolerne.





Mindst to slags receptorer for et og samme transmitterstof

Udviklingen af β_2 -agonister er sket takket være den skotske videnskabsmand og læge Sir James Black (f. 1924).

I midten af det forrige århundrede blev han bekendt med teorien om, at når stofferne adrenalin og nor-adrenalin kan føre til både sammentrækning og afslapning af muskelceller, så måtte det være fordi, mål-organet havde to slags receptorer for et og samme transmitterstof: En slags receptorer, α -receptorer, der, når de blev aktiveret, førte til sammentrækning, og en anden slags receptorer, β -receptorer, der, når de blev aktiveret, førte til afslapning.

Den tankemåde overførte Black til udviklingen af hjertemedicin. Traditionel behandling af hjertekrampe (angina pectoris) bestod tidligere i at tilføre hjertet mere ilt, eftersom hjertekrampe opstår, når hjertemusklens iltbehov ikke tilfredsstilles. Tilførsel af ilt indebærer hospitalsindlæggelse, men Black mente, at det måtte være muligt at lindre patientens smerter med medicin. Han følte sig overbevist om, at ligesom der er receptorer, der modtager besked om at øge pumpeaktiviteten, hvilket fører til øget iltbehov, så måtte der også være receptorer, som kunne blokeres og derved

snyde hjertet til at sænke pumpeaktiviteten og dermed reducere iltbehovet.

Det lykkedes ham at dokumentere, at det forholdt sig sådan. Han fandt β -receptorerne, deraf navnet β -blokkere, som kom på markedet i 1962. Den dag i dag bliver de brugt både til behandling af hjertekrampe og som beroligende middel, fx i forbindelse med eksamensangst.

Ved hjertetilfælde spiller også histamin ind, ligesom histamin også er involveret ved overfølsomhedssygdomme og ved syresekretionen i maven. Histamin er medvirkende til, at der opstår sår i mavesækken og i tolvfingertarmen. De hidtil anvendte antihistaminpræparater virkede imidlertid ikke på mavesår, som derfor kun kunne behandles ved at operere såret væk. Black overførte ideen med beta-receptorerne til histamin og fandt ganske rigtigt nogle ' β -receptorer' for histamin: H₂-receptorerne. I 1972 havde han udviklet et antihistamin-præparat, der kunne blokere

H₂-receptorerne, som spiller en væsentlig rolle for syresekretionen i mavesækken.

For sit banebrydende arbejde inden for medicinvidenskaben er Black blevet adlet, og i 1988 fik han Nobelprisen i medicin.

