

Allergieforschung

Induziert Vitamin D Allergien?

MATTHIAS WJST

GSF - FORSCHUNGSZENTRUM FÜR UMWELT UND GESUNDHEIT

Bei Einführung der Vitamin D Rachitis-Prophylaxe vor rund 50 Jahren war nicht bekannt, dass Vitamin D Metabolite wichtige Funktionen im Immunsystem ausüben. Sie hemmen die Entwicklung der T-Helfer Lymphozyten, was zugleich ein Hauptmechanismus der Allergieinduktion ist. Tierexperimente und epidemiologische Studien stützen ebenfalls die Hypothese, dass die allergische Sensibilisierung eine bisher unbekannte Nebenwirkung der Vitamin D Prophylaxe ist.

■ Vitamin D ist der Sammelbegriff für eine Gruppe von Steroidabkömmlingen. Dazu gehört Calciferol (oder Cholecalciferol), das in der Haut unter Einfluss von Sonnenlicht gebildet wird. Es wird dann in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) und zuletzt in der Niere zu der eigentlich wirksamen Substanz 1,25-Dihydroxycholecalciferol (oder Calcitriol) hydroxyliert (**Abb. 1**)^[1]. Calcitriol stimuliert die Calcium-Freisetzung aus den Knochen sowie seine Resorption im Darm und hält damit den Calciumspiegel im Blut konstant.

Obwohl die Zusammenhänge von Sonnenlicht, Vitamin D Mangel und Rachitis bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt waren, wurde die Rachitisprophylaxe bei Neugeborenen erst ab den 50er Jahren eingeführt. Adolf Windaus hatte zwar schon 1928 den Nobelpreis für Chemie „für seine Verdienste um die Erforschung des Aufbaus

der Sterine und ihres Zusammenhanges mit den Vitaminen“ bekommen, Vitamin D wurde aber aus Kostengründen nur zur Behandlung der manifesten Rachitis eingesetzt. Wegen möglicher Nebenwirkungen war die generelle Prophylaxe in Deutschland zunächst heftig umstritten^[2]. Die Dosis 500 bis 1000 IU entspricht etwa dem Äquivalent an Cholecalciferol, das in einem Esslöffel Lebertran enthalten ist. Die Rachitis war damit in Deutschland praktisch ausgerottet – eine Erfolgsgeschichte der Pädiatrie.

Das Vitamin ist kein Vitamin

Dennoch gibt es einige Ungereimtheiten: die Bezeichnung „Vitamin“ ist irreführend da Vitamin D unter normalen Umgebungsbedingungen nicht exogen zugeführt werden muss. Eine entscheidende Entdeckung kam mit Arbeiten von Provvedini Anfang der 80er Jahre^[3]: Calcidiol wird erstmals als Hormon

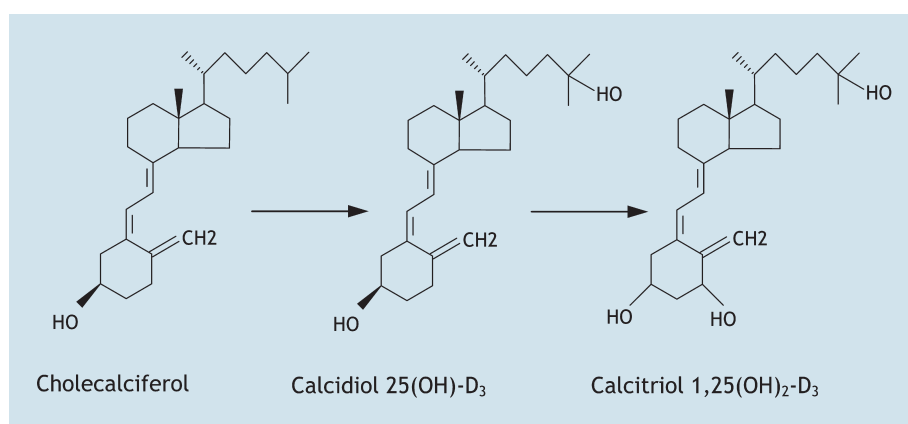
beschrieben, das die IL-2 Produktion in humanen T Lymphozyten inhibiert. Folgearbeiten zeigen, dass durch Calcidiol vorwiegend die normale Entwicklung von dendritischen Zellen (DCs) des Immunsystems gestört ist und mit IL-12 auch noch das wichtigste Differenzierungssignal für T Helferzellen Typ 1 (Th1) supprimiert wird^[4]. DCs üben ansonsten eine zentrale Kontrolle der Immunantwort aus; sie befinden sich unter der Haut oder Schleimhaut, wo sie Erreger wie Viren und Bakterien aufnehmen und in die Lymphknoten einwandern. Im Lymphknoten präsentieren DCs die in der Haut aufgenommenen Antigene den T Zellen, welche dann ihrerseits aktiviert werden und wieder in die Peripherie auswandern, um am Infektionsherd die vom Erreger befallenen Zellen oder im Tumor die Tumorzellen abzutöten.

Eine verzögerte Th1 Entwicklung wurde dabei unabhängig auch als wichtigster Mechanismus der Allergieentwicklung beschrieben^[5]. Zufall? Monographien zu Vitamin D beschreiben mittlerweile die endokrine Wirkung von Vitamin D auf den Calciumstoffwechsel nur noch als Spitze des Eisberges^[6].

Mit der jetzigen oralen Zufuhr von Vitamin D wird auch der selbstlimitierende Mechanismus der Vitamin D Produktion in der Epidermis übergangen. Selbst exzessive Sonnenlichtexposition führt nie zu einer Vitamin D Intoxikation^[6], da nach 30–60 Minuten die Konversion eingestellt wird.

Studien zu Vitamin D und Allergien

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass es unter Behandlung von Mäusen mit Vitamin D und gleichzeitiger Allergenexposition zu höheren Spiegeln allergen-spezifischer IgE kommt, typischerweise mit dem Profil einer Th2 Immunantwort^[7]. Mäuse mit einem Defekt im Vitamin D Rezeptor (VDR knock-out) entwickeln zudem kein allergisches Asthma^[8]. Klinische und epidemiologische Studien bestätigen dies: Moneret-Vautrin zeigte ein 9,0-fach erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung unter Allergen und Vitamin D-Gabe in einer kleineren Fall-Kontrollstudie^[9]. Zwei unabhängige Kohortenstudien, einmal an 8200 US Kindern^[10] und an 12.000 finnischen Kindern^[11] kamen zu dem Schluss, dass die



▲ **Abb. 1:** Konversion von Vitamin D von Vorstufe über Speicherform zu Hormon.

Vitamin D Gabe das Risiko für die Sensibilisierung um das 1,7 fache erhöht. Dabei wurde die regelmäßige versus unregelmäßige Supplementierung untersucht, so dass von einem weitaus höheren absoluten Risiko für die Supplementierung an sich auszugehen ist.

Offensichtlich reagieren aber nicht alle Menschen gleich auf Vitamin D. Wir haben deshalb bei allergischen Familien Genvarianten aus dem Vitamin D Metabolismus und Signalweg untersucht. Die Spiegelmessung von Calcidiol zeigte dabei eine hohe Heritabilität^[12]. Mehr als ein Dutzend Vitamin D regulierter Gene sind mittlerweile auch mit Allergien assoziiert worden und damit fast die Hälfte der „Allergiegene“: IL12B, IL12RB, SPP, CD14, CD23, VDR, TNF, GC, IFNG, IL1RN, IL8, CARD15, IL4R, ALOX5, FLG, SOCS3 und ADRB2R^[13, 14, 15]. Die genetische Empfindlichkeit ist dabei wohl weniger auf eine einzige Mutation zurückzuführen, als auf den additiven Effekt vieler Minorvarianten.

Systemischer oder lokaler Effekt?

Der genaue Mechanismus der Allergieentstehung liegt ebenfalls noch im Dunkeln; vermutlich ist nicht einmal eine systemische Wirkung von Vitamin D auf den Organismus notwendig. Parakrine Vitamin D Effekte in der Darmmucosa direkt nach Resorption der oralen Dosis reichen offensichtlich aus (da sowohl Kolonellen als auch Makrophagen alle notwendigen Konversionsenzyme besitzen), um die Entwicklung von DCs zu blockieren und T Zell Homing Rezeptoren wie CD83 und CCR2 herunterzuregeln^[16]. (Aero-) Allergene werden dabei ebenso wie Nahrungsmittelallergene verschluckt und überstehen die Magenpassage ohne nennenswerten Aktivitätsverlust^[17]. Der kombinierte Effekt von intaktem Allergen und insuffizienter T Zelle ist dann wohl für die allergische Reaktion im Darm verantwortlich (Nahrungsmittelallergien sind häufig die erste Manifestation von Allergien) ebenso wie an anderen Allergen - Brennpunkten, wie Lunge oder Haut. Das immunologische Gedächtnis vergisst zudem nichts; nach vielen Jahren bleiben spezifische IgE Moleküle nachweisbar^[18].

Schlussfolgerung

„Das Wissen darum, dass es Kinder gibt, die überempfindlich auf Vitamin D ansprechen, fordert dazu auf, die wahllose Verabfolgung von Vitamin D an gesunde Kinder zu unterlassen. Gewiss wird niemand einen Abbau der bewährten Rachitisprophylaxe wünschen; sie sollte aber mit genau kontrollierten Dosen und nicht mit irgendwelchen „vitaminverstärkten“ Kindermilchpräparaten durchgeführt werden“ schrieb ein Pädiater vor genau 50 Jahren in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift“^[19].

Es gibt eine Vielzahl von Optionen, die nun überprüft werden könnten. Das Spektrum reicht von einer leichten Dosisreduktion bis hin zum völligen Verzicht der Vitamin D Prophylaxe (mit on-demand Therapie bei Rachitisfrühzeichen). Oder aber man testet auf Genvarianten im Vitamin D Stoffwechsel und führt eine selektive Prophylaxe nur von Risikokindern durch. Man könnte die Prophylaxe unter Koadministration von Probiotika durchführen. Oder aber könnte man das Applikationsschema wechseln (Stosstherapie) ebenso wie die Applikationsart (parenteral), um Interaktionseffekte von Allergenen und Vitamin D zu reduzieren. ■

Literatur

- [1] Vieth, R. (2004): Why „Vitamin D“ is not a hormone, and not a synonym for 1,25-dihydroxy-vitamin D, its analogs or delta-oids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:571-573.
- [2] Wjst, M. (2004): The triple T allergy hypothesis. *Clin Dev Immunol* 11:175.
- [3] Provedini, D.M., Tsoukas, C.D., Defetos, L.J., Manolagas, S.C. (1983): 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 221:1181-1183.
- [4] Adorini, L. (2003): Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann NY Acad Sci* 987:258-261.
- [5] Holt, P.G., Macaubas, C., Stumbles, P.A., Sly, P.D. (1999): The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 402:B12-17.
- [6] Feldman D., Glorieux F. (eds). (1997): *Vitamin D*.

- [7] Matheu, V., Back, O., Mondoc, E., Issazadeh-Navikas, S. (2003): Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 112:585-592.
- [8] Wittke, A., Weaver, V., Mahon, B.D., August, A., Cantorna, M.T. (2004): Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 173:3432-3436.
- [9] Moneret-Vautrin D.A., H.R., Kanny G., Ait-Djafer Z. (1991): Allergenic peanut oil in milk formulas. *The Lancet* 338:1149.
- [10] Milner, J.D., Stein, D.M., McCarter, R., Moon, R.Y. (2004): Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 114:27-32.
- [11] Hyppönen, E., Sovio, U., Wjst, M., Patel, S., Pekkanen, J., Hartikainen, A.L., Järvelin, M.R. (2004): Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 1037:84-95.
- [12] Wjst, M. (2006): Maternal vitamin D status and childhood bone mass. *Lancet* in press.
- [13] Wjst, M., Altmüller, J., Faus-Kessler, T., Braig, C., Bahnweg, M., André, E. (2006): Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir Res* in press.
- [14] Morahan, G., Huang, D., Wu, M., Holt, B.J., White, G.P., Kendall, G.E., Sly, P.D., Holt, P.G. (2002): Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet* 360:455-459.
- [15] Raby, B.A., Lazarus, R., Silverman, E.K., Lake, S., Lange, C., Wjst, M., Weiss, S.T. (2004): Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1057-1065.
- [16] Griffin, M.D., Xing, N., Kumar, R. (2004): Gene expression profiles in dendritic cells conditioned by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 analog. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:443-448.
- [17] Untersmayr, E., Bakos, N., Scholl, I., Kundi, M., Roth-Walter, F., Szalai, K., Riemer, A.B., Ankersmit, H.J., Scheiner, O., Boltz-Nitulescu, G., et al. (2005): Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *Faseb J* 19:656-658.
- [18] Mitre, E., and Nutman, T.B. (2006): IgE memory: Persistence of antigen-specific IgE responses years after treatment of human filarial infections. *J Allergy Clin Immunol* 117:939-945.
- [19] Schulze, E. (1956): Überempfindlichkeit gegen Vitamin D. *Dtsch Med Wochenschr* 81:1364-1365.

Korrespondenzadresse:

Matthias Wjst
GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Ingolstädter Landstraße 1
D-85764 Neuherberg
Tel.: 089-3187 3206
wjst@gsf.de

AUTOR



Matthias Wjst

Jahrgang 1958; Krankenpflege in Karlsruhe bei Prof. Spohn, dann Medizin- und Theologiestudium in Marburg und Göttingen; 1988 Promotion bei Prof. Röher (Düsseldorf) über Schilddrüsenantikörper; 1989 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Arzt an der Dr. von Haunerschen Kinderklinik der LMU München mit Forschungsschwerpunkt Allergien; 1992 GSF- Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Leiter der Arbeitsgruppe Molekulare Epidemiologie; 2000 Habilitation über die Genetik von Asthma bei Prof. Neiss an der TU München