

Cytokines in psoriasis and association with obesity – actual status



Roman Khanferyan and Levan Gevorkyan

Among all inflammatory diseases of skin the prevalence of atopic dermatitis is reaching actually 25-30 %. Pso-

R Khanferyan

riasis is one of the main chronic, immune-mediated inflammatory skin diseases affecting 1.5 to 3.0 % of the world's population up to date. It is well-established that psoriasis is an immune-mediated inflammatory skin disease. Most of chronic systemic inflammatory disorders, affecting about 2 % of the population, clinically manifests primarily in skin and joints. Up to 30 % of patients with psoriasis develop psoriatic arthritis, most common form is plaque psoriasis (80 % to 90 % of patients). Well-demarcated erythematous patches, papules, and plaques covered by silvery scales are typically symmetric and often pruritic. Most commonly scalp, sacral area, extensor surfaces of elbows and knees are involved. Other types e.g. guttate, inverse, erythrodermic, and pustular systems are included.

Psoriasis affects not only skin, there is an impact on the development of different metabolic diseases like diabetes, cardiovascular diseases (ischemia, hypertension) and other alimentary-dependent syndroms. Epidemiological studies clearly confirm an association between most of dermatological pathologies, immune disturbances and metabolic disorders. The recent studies have shown that patients with psoriasis have a higher risk of developing certain metabolic disorders, particularly obesity. Psoriasis and obesity are linked through a common pathophysiological mechanism of chronic low-grade inflammation. Various methods for targeted 'biological' treatment of psoriasis have been

emerged with this background of immunological dysfunction in psoriasis. These include four basic strategies:

- 1. To decrease the number of effector (activated) T cells.*
- 2. To inhibit cell-cell interaction that leads to T cell activation and migration of T cells to the skin.*
- 3. To change the cytokine profile from Th1 to Th2 (immune deviation).*
- 4. To bind and inactivate proinflammatory cytokines to prevent effects on keratinocytes and downregulate the inflammatory process.*

The aim of our study was to investigate the actually known association between cytokine production in psoriasis patients and obesity and highlighting the importance of obesity control in the efficacy and safety of treatment of psoriasis. In our study 59 patients (18 to 50 years old) with psoriasis of different localizations of lesions and severity were examined. Pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-17, IL-18 and TNF- α) and adipokines (adiponectin, visfatin and chemerin) in sera of psoriasis patients and healthy volunteers (36 adults) were assayed.

It has been demonstrated that serum levels of all studied cytokines were higher in psoriasis patients compared to healthy controls (more than two times, $p < 0.05$). In our preliminary studies the increased synthesis of IL-6 and IFN γ by peripheral mononuclear cells of psoriasis patients was demonstrated to be more than 3-4 times in comparison to healthy donor cells. In psoriasis patients with high BMI (26-30) the level of all pro-inflammatory cytokines was higher than in patients with normal BMI (21-25).

It can be concluded that the measurement of the concentration of pro-inflammatory cytokines may be used as a biomarker tool for the analysis of the response of patients with psoriasis treatment as well as in clinical trials for the study of the efficacy of a new anti-psoriatic medication as well as other types of psoriasis treatment.

Zusammenfassung

Zytokine bei Psoriasis und Zusammenhang mit Fettleibigkeit - aktueller Status

Roman Khanferyan und Levan Gevorkyan

Unter allen entzündlichen Hauterkrankungen erreicht die Prävalenz der atopischen Dermatitis aktuell 25-30 %. Die Psoriasis ist eine der wichtigsten chronischen, immunvermittelten entzündlichen Hauterkrankungen, von denen derzeit 1,5 bis 3,0 % der Weltbevölkerung betroffen sind. Es ist allgemein bekannt, dass Psoriasis eine immunvermittelte entzündliche Hauterkrankung ist. Die meisten chronischen systemischen Entzündungskrankheiten, von denen etwa 2 % der Bevölkerung betroffen sind, manifestieren sich klinisch vor allem in Haut und Gelenken. Bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis entwickeln eine psoriatische Arthritis, die häufigste Form ist die Plaque-Psoriasis (80 % bis 90 % der Patienten). Gut abgegrenzte erythematöse Flecken, Papeln und Plaques, die mit silbernen Schuppen bedeckt sind, sind typischerweise symmetrisch und oft juckend. Am häufigsten sind Kopfhaut, Sakralbereich, Streckseiten von Ellenbogen und Knien betroffen. Weitere Psoriasis-Typen sind *P. guttata, inversa, erythroderma* und *pustula*.

Psoriasis betrifft nicht nur die Haut, sondern hat auch Auswirkungen auf die Entwicklung verschiedener Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Ischämie, Bluthochdruck) und andere nahrungsabhängige Syndrome. Epidemiologische Studien bestätigen eindeutig einen Zusammenhang zwischen den meisten dermatologischen Pathologien, Immunstörungen und Stoffwechselstörungen. Die jüngsten Studien haben gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit Psoriasis ein höheres Risiko haben, bestimmte Stoffwechselstörungen, insbesondere Fettleibigkeit, zu entwickeln. Psoriasis und Adipositas sind durch einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus der chronischen leichten Entzündungen verbunden.

Vor diesem Hintergrund der immunologischen Dysfunktion bei Psoriasis wurden verschiedene Methoden zur gezielten "biologischen" Behandlung der Psoriasis entwickelt.

Dazu gehören vier grundlegende Strategien:

1. Verringerung der Anzahl der Effektor- (aktivierten) T-Zellen,
2. Hemmung der Zell-Zell-Interaktion, die zu einer T-Zell-Aktivierung und Migration von T-Zellen auf die Haut führen,

3. Änderung des Zytokin-Profiles von Th1 auf Th2 (Unterdrückung der Immunantwort),
4. Bindung und Inaktivierung von proinflammatorischen Zytokinen, um Auswirkungen auf Keratinozyten zu verhindern und den Entzündungsprozess herunter zu regulieren.

Ziel unserer Studie war es, den tatsächlich bekannten Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion bei Psoriasispatienten und Adipositas zu untersuchen und die Bedeutung der Adipositaskontrolle für die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Psoriasis hervorzuheben. In unserer Studie wurden 59 Patienten (18 bis 50 Jahre alt) mit Psoriasis verschiedener Lokalisationen von Läsionen und Schweregrad untersucht. Proinflammatorische Zytokine (IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-17, IL-18 und TNF- α) und Adipokine (Adiponectin, Visfatin und Chemerin) in Seren von Psoriasis-Patienten und gesunden Probanden (36 Erwachsene) wurden untersucht.

Es wurde nachgewiesen, dass die Serumspiegel aller untersuchten Zytokine bei Psoriasis-Patienten mehr als zweifach höher waren als bei gesunden Kontrollen ($p < 0,05$). In unseren Vorstudien wurde die erhöhte Synthese von IL-6 und IFN- γ durch periphere mononukleäre Zellen von Psoriasis-Patienten mehr als drei- bis viermal erhöht im Vergleich zu gesunden Spenderzellen nachgewiesen. Bei Psoriasis-Patienten mit hohem BMI (26-30) war das Niveau aller proinflammatorischen Zytokine höher als bei Patienten mit normalem BMI (21-25).

Es kann der Schluss gezogen werden, dass die Messung der Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen als Biomarker-Tool für die Analyse der Reaktion von Patienten mit Psoriasis-Behandlung sowie in klinischen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit eines neuen antipsoriatischen Medikaments und anderer Arten der Psoriasis-Behandlung verwendet werden kann.

Prof. Dr. Roman Khanferyan, MD, PhD
Dr. Levon Gevorkyan

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
Moscow, Russian Federation

Emails:
khanfer1949@gmail.com
gevorkyan75@bk.ru

Nahrungsmittelallergien und intoleranzen

Andreas Steneberg



Durchschnittsfamilie betroffen ist.

Dabei ist die Nahrung der intimste Kontakt mit der Umwelt: Wir verleiben uns mehrfach täglich körperfremde Stoffe ein. Dabei kommt es häufig zu Missverständnissen und Unzulänglichkeiten: Statt Nahrung als lebensnotwendig zu akzeptieren, bekämpft das Abwehrsystem von Allergikerinnen und Allergikern individuell Lebensmittel als Fremdstoffe. Eine Vielzahl von Menschen kann diese nicht adäquat verdauen oder verträgt Inhaltsstoffe, Zusatzstoffe und Kontaminanten natürlichen oder synthetischen Ursprungs nicht.

Bereits der griechische Arzt Hippokrates beschrieb vor mehr als 2.000 Jahren Milchunverträglichkeiten, die sich als Verdauungsbeschwerden oder Hautauschlag äußerten. In Anbetracht der heute überwiegend industriell angebaute, sowie chemisch und technisch veränderten Nahrungsmittel ist es kein Wunder, dass heute in Europa jeder sechste Mensch nach eigenen Angaben an Lebensmittelunverträglichkeiten leidet.

In diesem Vortrag werden die Unterschiede zwischen Nahrungsmittel-Allergien (NMA) und Nahrungsmittel-Intoleranzen (NMI) vorgestellt, wobei sich die Symptome durchaus ähneln können. So kann einer Milchunverträglichkeit entweder eine Allergie auf Molkenproteine, aber auch eine mangelnde Verdaubarkeit von Milchzucker (Lactose) zugrunde liegen. Ein anderes Beispiel: Das Krankheitsbild Zöliakie beruht nicht auf einer Weizenallergie,

sondern einer Unverträglichkeit des Klebereiweißes Gluten.

Einer schwierigen und zeitaufwändigen Diagnose, die häufig selbst oder durch zweifelhafte „Allergietests“ gestellt wird, folgt eine in den meisten Fällen unzureichende oder falsche Ernährungsberatung durch Dr. Google oder Dr. Book.

Selbst die inzwischen in Kraft getretene Lebensmittel-Informationsverordnung (LMIV), nach der die 20 häufigsten Stoffe oder Erzeugnisse, die Allergien oder Unverträglichkeiten auslösen, deklariert werden müssen, verunsichert mehr als sie hilft.

Abstract

Food allergies and intolerances

Andreas Steneberg

More than 30 million Germans suffer from allergies or other intolerances. This means that at least one member of an average family is affected.

Food is the most intimate contact with the environment: we ingest foreign substances several times a day. This often leads to errors and inadequacies: Instead of accepting food as vital, the immune system of allergy sufferers individually fights against food as foreign substances. Many people do not adequately digest or tolerate ingredients, additives and contaminants of natural or synthetic origin.

The Greek doctor Hippocrates described milk intolerances more than 2,000 years ago, which were manifested as digestive complaints or skin rashes. In view of today's predominantly industrially cultivated, chemically and technically modified foods, it is no wonder that every sixth person in Europe today suffers from food intolerances according to their own statements.

In this lecture the differences between food allergies (FA) and food intolerances (FI) will be presented, whereby the symptoms can be quite similar. Milk intolerance can be caused by an allergy to whey proteins or a lack of digestibility of lactose. Another example: The clinical picture of celiac disease is not based on wheat allergy, but on an intolerance to gluten.

A difficult and time-consuming diagnosis, which is often made by oneself or

by dubious "allergy tests", is often followed by inadequate or incorrect nutritional advice from Dr. Google or Dr. Book.

Even the Food Information Regulation (FIR), which has now come into force and requires the declaration of the 20 most common substances or products that trigger allergies or intolerances, is more unsettling than helpful.

Dipl.oec.troph.
Andreas Steneberg
Walter-Jost-Str. 20
58638 Iserlohn

Email: a.steneberg@onlinehome.de

Isothiazolinone „Neues“ Kontaktallergen mit vielen Gesichtern

Hugo Boonen



Isothiazolinone sind Konservierungsmittel, die eine Vielzahl von Krankheitsbildern verursachen können.

Die Themen, die besprochen

werden, sind:

1. Was sind Isothiazolinone?
2. Wie sieht das klinische Bild einer Kontaktallergie durch Isothiazolinone aus?
3. Wie lässt sich die Diagnose stellen und wie kann man die Kreuzreaktion und die polyvalente Sensibilisierung erklären?
4. Weiterhin gehen wir etwas tiefer ein auf Fotosensibilisierung, aerogene und lymphomatoide Dermatitis.

Abstract

Isothiazolinones – „New“ contactallergens with many faces

Hugo Boonen

Isothiazolinones (MI) are preservatives that can cause a variety of clinical pictures.

Themes of discussion are how to test them, how to explain polysensitization and cross-reactivity. Especially photoaggravation, airborne Dermatitis and lymphomatoid dermatitis are other problem caused by MI.

Dr. med. Hugo Boonen
Hautarzt - Allergologe
Heilig Hartziekenhuis
Gasthuisstraat 1
B- 2440 Mol

The health of children after in vitro-fertilization (IVF)

Irina Moiseeva and Marina Scherban



Irina Moiseeva

Actually preserving human reproductive health is becoming highly important. A high number of couples who are planning a pregnancy is confronted with the problem of infertility. The frequency of infertility reached 17 - 20 %, bringing the problem beyond the medical framework. Almost every fifth couple is forced to seek help from an expert in reproductive medicine. The first successful in vitro fertilization (IVF) took place in England in 1978 resulting in the birth of Louise Brown, the first IVF-child! For the development of this method of fertilization the physiologist, Robert G. Edwards co-developed the treatment together with Patrick Steptoe and embryologist Jean Purdy, and they were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2010 [1].

One of the main reasons for infertility is the early onset of sexual activity and a significant increase in the interval between the "debut of maturity" and the planning of pregnancy. Consequently, the risks of genital infections in women and men increase, as does the possibility of unwanted pregnancy. The factors that negatively affect reproductive health are hypodynamia, obesity, "postponing the

birth of the first child" with the acquisition of somatic diseases with age and decrease in fertility. This is true since human beings are an inseparable component of the ecosystem. Negative abiotic (temperature and humidity of the air, the composition of water, soil, etc.), biotic (effects of animals, plants, microorganisms) and anthropogenic (pollution of water bodies, air, soil by industrial waste, household garbage) environmental factors clearly affect its health generally. Reproductive health also suffers from these factors. A lot of these environmental factors damage oocytogenesis and spermatogenesis. In recent years, a new term "ecological infertility" has been introduced, emphasizing the importance of this problem.



Marina Scherban

More than 48 million barren couples were registered in the world in 2010 [1]. At least 2/3 of them need treatment with IVF. Today, almost any couple with infertility can have medical assistance. 1.5 million IVF-cycles in the world are performed annually. More than 123,000 IVF cycles were carried out in Russia in 2016 [2]. From 2 % to 6 % of children in Europe are children after IVF. 7 million IVF-children were registered in 2018 [1]. The number of children after IVF is growing steadily. What is the state of health of children after ART [3, 4]? How safe is this type of treatment? This is an important point [5, 6, 7, 8, 9].

Russian specialists have great experience in the field of IVF. Practically in all regions of the Russian Federation state centers of reproductive medicine are open. There is also a network of private clinical centers for IVF in Russia. IVF in Russia demonstrates high clinical efficacy.

The aim of our study was to analyze the success of IVF and the health status of children born after IVF in two cities of Russia with a population of over a million people: Samara and Krasnodar. Every year, 1,500 patients receive infertility treatment using IVF at the Dynasty

Medical Center (Samara). The frequency of clinical pregnancies ranges from 46.9 % to 47.2 %. The study included a retrospective analysis of pregnancy outcomes and the health status of children after IVF was conducted (3,300 cases). The birth of the mature fruits was in 2,690 cases, which amounted to 81.6 %, the birth of premature fetuses occurred in 610 cases (18.4 %). Single birth in 2,310 cases (70 %), twins in 970 cases (29.4 %), triplets - 20 cases (0.57 %). Two embryos were transferred in all cases of multiple pregnancies. The difference in the incidence of congenital malformations (CM) in children after IVF from the frequency of CM in children after spontaneous pregnancy was not statistically significant, while the frequency of chromosomal abnormalities (CA) was reliably lower in the group of children after IVF.

7,992 patients with infertility were registered in 2018 in female medical consultation centers in the Krasnodar region. The incidence rate per 100,000 women of fertile age was 600.2. Infertility treatment was performed in the year 2018 with 1,795 married couples using IVF and the efficacy was 35.4 %. These findings demonstrated that there wasn't any increase in pathology and diseases prevalence like an allergy of children after IVF, compared to children after spontaneous natural pregnancy.

It can be concluded that a professional approach, strict adherence to standard operating procedures, quality control of work, modern equipment, continuity in work with outpatient and inpatient doctors give the right to rely on a positive result in the treatment in IVF programs.

Key words: *infertility, IVF, pregnancy, immune system diseases, health of children*

Zusammenfassung

Die Gesundheit von Kindern nach der In vitro-Fertilisation (IVF)

Irina Moiseeva und Marina Scherban

Die Erhaltung der menschlichen reproduktiven Gesundheit wird immer wichtiger. Eine hohe Anzahl von Paaren, die eine Schwangerschaft planen, ist mit dem Problem der Unfruchtbarkeit konfrontiert. Die Häufigkeit der Unfruchtbarkeit erreichte 17 - 20 % und brachte das Problem über den medizinischen Rahmen hinaus. Fast jedes fünfte Paar ist gezwungen, Hilfe von einem Exper-

ten der Reproduktionsmedizin zu suchen. Die erste erfolgreiche In-vitro-Fertilisation (IVF) fand 1978 in England statt, was zur Geburt von *Louise Brown* führte, dem ersten IVF-Kind! Für die Entwicklung dieser Befruchtungsmethode hat der Physiologe *Robert G. Edwards* die Behandlung zusammen mit *Patrick Steptoe* und dem Embryologen *Jean Purdy* entwickelt und 2010 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten. (1)

Einer der Hauptgründe für die Unfruchtbarkeit ist der frühe Beginn der sexuellen Aktivität und eine deutliche Zunahme des Intervalls zwischen dem „Debüt der Reife“ und der Planung der Schwangerschaft. In der Folge steigen die Risiken von Genitalinfektionen bei Frauen und Männern sowie die Möglichkeit einer unerwünschten Schwangerschaft. Die Faktoren, die die reproduktive Gesundheit negativ beeinflussen, sind Hypodynamie, Fettleibigkeit, „Verschiebung der Geburt des ersten Kindes“ mit dem Erwerb von somatischen Erkrankungen mit dem Alter und einem Rückgang der Fruchtbarkeit. Der Mensch ist ein untrennbarer Bestandteil des Ökosystems. Negative abiotische (Temperatur und Luftfeuchtigkeit, Zusammensetzung von Wasser, Boden und so weiter), biotische (Auswirkungen von Tieren, Pflanzen, Mikroorganismen) und anthropogene (Verschmutzung von Gewässern, Luft, Boden durch Industrieabfälle, Hausmüll) Umweltfaktoren beeinflussen eindeutig die Gesundheit im Allgemeinen. Auch die reproduktive Gesundheit leidet unter diesen Faktoren. Viele dieser Umweltfaktoren schädigen die Oozytogenese und Spermatogenese. In den letzten Jahren wurde ein neuer Begriff „ökologische Unfruchtbarkeit“ eingeführt, der die Bedeutung dieses Problems unterstreicht.

Mehr als 48 Millionen unfruchtbare Paare wurden 2010 weltweit registriert. (1) Mindestens 2/3 von ihnen müssen mit IVF behandelt werden. Heute kann fast jedes Paar mit Unfruchtbarkeit medizinische Hilfe erhalten. Weltweit werden jährlich 1,5 Millionen IVF-Zyklen durchgeführt. Im Jahr 2016 wurden in Russland mehr als 123.000 IVF-Zyklen durchgeführt. (2) Zwei bis sechs Prozent der Kinder in Europa sind Kinder nach der IVF. Im Jahr 2018 wurden sieben Millionen IVF-Kinder registriert. (1)

Die Zahl der Kinder nach der IVF wächst stetig. Wie ist der Gesundheits-

zustand von Kindern nach ART? (3, 4) Wie sicher ist diese Art der Behandlung? Dies ist ein wichtiger Punkt. (5, 6, 7, 8, 9)

Russische Spezialisten verfügen über große Erfahrung auf dem Gebiet der IVF. Praktisch in allen Regionen der Russischen Föderation sind staatliche Zentren der Reproduktionsmedizin offen. In Russland gibt es auch ein Netzwerk von privaten klinischen Zentren für IVF. Die IVF in Russland zeigt eine hohe klinische Wirksamkeit.

Ziel unserer Studie war es, den Erfolg der IVF und den Gesundheitszustand von Kindern, die nach der IVF geboren wurden, in zwei Städten Russlands mit einer Bevölkerung von über einer Million Menschen zu analysieren: Samara und Krasnodar. Jedes Jahr werden 1.500 Patienten im Dynasty Medical Center (Samara) mit IVF behandelt. Die Häufigkeit der klinischen Schwangerschaften liegt zwischen 46,9 % und 47,2 %.

Die Studie beinhaltete eine retrospektive Analyse der Schwangerschaftsergebnisse und des Gesundheitszustandes von Kindern nach Durchführung der IVF (3.300 Fälle). Die Geburt der ausgereiften Föten erfolgte in 2.690 Fällen, das waren 81,6 %, die Geburt der frühgeborenen Föten in 610 Fällen (18,4 %). Einzelgeburt in 2.310 Fällen (70 %), Zwillinge in 970 Fällen (29,4 %), Drillinge - 20 Fälle (0,57 %). Bei allen Mehrlingsschwangerschaften wurden zwei Embryonen übertragen. Der Unterschied in der Inzidenz angeborener Missbildungen (CM) bei Kindern nach IVF von der Häufigkeit von CM bei Kindern nach spontaner Schwangerschaft war nicht statistisch signifikant, während die Häufigkeit chromosomaler Missbildungen (CA) in der Gruppe der Kinder nach IVF zuverlässig niedriger war.

Im Jahr 2018 wurden 7.992 Patienten mit Unfruchtbarkeit in weiblichen medizinischen Beratungszentren in der Region Krasnodar registriert. Die Inzidenzrate pro 100.000 Frauen im fruchtbaren Alter betrug 600,2. Die Behandlung der Unfruchtbarkeit wurde im Jahr 2018 mit 1.795 Ehepaaren unter IVF durchgeführt und die Wirksamkeit betrug 35,4 %.

Diese Ergebnisse zeigten, dass es keinen Anstieg der Pathologie und der Prävalenz von Krankheiten wie einer Allergie bei Kindern nach IVF gab, verglichen mit Kindern nach spontaner natürlicher Schwangerschaft.

Es kann festgestellt werden, dass ein professioneller Ansatz, die strikte Einhaltung von Standardarbeitsanweisungen, die Qualitätskontrolle der Arbeit, moderne Ausrüstung, die Kontinuität in der Arbeit mit ambulanten und stationären Ärzten zu einem positiven Ergebnis bei der Behandlung in IVF-Programmen führen.

Schlüsselwörter: Unfruchtbarkeit, IVF, Schwangerschaft, Krankheiten des Immunsystems, Gesundheit der Kinder.

Dr. med. Irina Moiseeva

Samara regional medical center Dynasty
Samara, Russian Federation

Dr. med. Marina Scherban

Center of reproductive and cell medicine
Krasnodar, Russian Federation

References

1. European IVF Monitoring (EIM) 2015
2. *Korsak VS*: Register of ART centers in Russia. The report for 2016. M. Sweetchild. 2018
3. *Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT, Ullah K, Sheng JZ, Huang HF*: Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* **107** 3 (2017) 622-31
<https://www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/13964-22940>
4. *Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF*: Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J* **36** 25 (2015) 1583-9
5. *Belva F, Roelants M, De Schepper J, Van Steirteghem A, Tournaye H, Bonduelle M*: Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod* **32** 2 (2017) 439-46
6. *Barbuscia A, Mills MC*: Cognitive development in children up to age 11 years born after ART—a longitudinal cohort study. *UK. Hum Reprod* **32** 7 (2017) 1482-8
7. *Punamäki RL, Tiitinen A, Lindblom J, Unkila-Kallio L, Flykt M, Vänskä M, Poikkeus P, Tulppala M*: Mental health and developmental outcomes for children born after ART: a comparative prospective study on child gender and treatment type. *Hum Reprod* **3** 1 (2016) 100-7
8. *Amor DJ, Lewis S, Kennedy J, Habgood E, McBain J, McLachlan RI, Rombauts LJ, Williams K, Halliday J*: Health outcomes of school-aged children conceived using donor sperm. *Reprod Biomed Online* **35** 4 (2017) 445-52 Australia Health of ICSI children. U. Wennerholm. University of Göteborg, Department of OB/GYN\Institute for Women's & Children's Health, Göteborg, Sweden.
9. *Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E*: Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* **118** 5 (2006) 1819-27

Warum nehmen Allergien zu? Immunologische und zelluläre Hintergründe

Bernhard F. Gibbs



Allergien sind unangemessene immunologische Reaktionen auf hauptsächlich harmlose Sub-

stanzen in unserer Umwelt, bei denen normalerweise allergenspezifische IgE-Antikörper gebildet werden. Wenn eine allergische Person Allergenen ausgesetzt ist (zum Beispiel Hausstaubmilben, Pollen und so weiter), können diese IgE-Antikörper entzündliche Zellen wie Mastzellen und Basophile aktivieren, die chemische Mediatoren wie Histamin rapide freisetzen, die für die Symptome von Allergien verantwortlich sind (zum Beispiel Juckreiz, Husten und gelegentlich lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock).

Allergische Erkrankungen waren vor der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts sehr selten, nahmen jedoch in mehreren Stadien danach rasch zu. Es hat sich gezeigt, dass eine erhöhte Hygiene (insbesondere im Hinblick auf verbesserte sanitäre Anlagen und eine verringerte Exposition gegenüber Nutztieren, die zu einer Verarmung des Bioms geführt hat) mit einer Zunahme allergischer Erkrankungen verbunden ist. Die Verbesserung von sanitären Anlagen und Verstärkung in der westlichen Welt war jedoch zu Beginn des 20. Jahrhunderts weitgehend abgeschlossen, was darauf hindeutet, dass Hygiene allein den dramatischen Anstieg von Asthma bei Kindern ab den 1960er Jahren oder die derzeitige Zunahme von Nahrungsmittelallergien nicht vollständig erklärt. In dieser Plenarvorlesung werden einige der Umwelt- und Lebensstilfaktoren erörtert, von denen angenommen wird, dass sie zum Anstieg allergischer Erkrankungen beitragen sowohl die immunologischen Grundlagen allergischer Reaktionen.

Abstract

Why are allergies increasing? Immunological and cellular concepts

Bernhard F. Gibbs

Allergies are inappropriate immunological responses to mainly harmless substances in our environment usually involving the production of allergen-specific IgE antibodies. When an allergic individual is exposed to allergens (e.g. house dust mite, pollen etc.) these IgE antibodies can activate inflammatory cells, such as mast cells and basophils, which rapidly release chemical mediators, such as histamine, that are responsible for the symptoms of allergies (e.g. itching, cough and occasionally life-threatening anaphylactic shock).

Allergic diseases were very rare before the latter part of the 19th century but increased rapidly in several stages thereafter. It has been shown that increased hygiene (especially in terms of improved sanitation and reduced exposure to farm animals which has led to biome depletion) is associated with increases in allergic diseases. However, public sanitation and urbanization in the Western world was largely complete in the early 20th century suggesting that hygiene alone does not fully explain the dramatic rise in childhood asthma since in the 1960s or the current increase in food allergies. This plenary lecture will explore some of the environmental and lifestyle factors which are thought to contribute to the rise in allergic diseases as well as elucidating the immunological basis of allergic reactions.

Prof. Dr. Bernhard F. Gibbs

Principal Research Associate & Reader
in Experimental Allergology, W16,
Carl von Ossietzky Universität
26129 Oldenburg

apl. Professor für Experimentelle Allergologie, Universität Lübeck (unpaid second affiliation)

Email: bernhard.gibbs@uni-oldenburg.de

Neurodermitis und Mikroben: von „mikrobieller Flora“ bis zum „Mikro- biom“

Alexandru Tudor Constantinescu und
John Ionescu



AT Constantinescu

Es wird geschätzt, dass zirka 30 % der Weltbevölkerung beziehungsweise 50 % der Kinder an einer Allergie leiden, Tendenz steigend. Die Th2 (humorale) -Immunantwort dominiert bei der Geburt über die Th1 (zelluläre) -Antwort und unter idealen Bedingungen dauert es beim Menschen zwischen 6 und 12 Monaten, bevor ein Gleichgewicht zwischen den beiden Formen erreicht wird.

Dieses Gleichgewicht kann durch Toxine verschiedener pathogener Organismen (zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, *Candida sp.* oder *Trycophyton sp.*) wiederum in Richtung Th2 verschoben werden, was zu einer überdurchschnittlichen Synthese der spezifischen IgE-Antikörper gegen das Toxin selbst oder andere Allergene führt. Bereits im Jahre 1990 konnten wir bei Neurodermitis Patienten Infekte mit *Staph. aureus*, *Enterococci*, hämolysierende *Streptococci*, *Candida albicans* etc. sowohl auf der Haut, als auch auf der Nasen-, Rachen-, und Vaginalschleimhaut nachweisen, während in der Flora der gesunden Probanden praktisch keine solchen Keime nachweisbar waren. Die beobachtete chronische Hautentzündung, erhöhte PGE2- und IgE-Werte, abgeschwächte Reaktionen vom verzögerten Typ (DCH = Th1) und Anergie lassen sich damit teilweise erklären.

Als Allergie bezeichnet man eine IgE-vermittelte Immunreaktion vom Soforttyp, charakterisiert durch eine Überaktivierung des Th2-Arms des Immunsystems.

Die Darmflora spielt eine wichtige Rolle in der Schulung des Immunsystems. Während probiotische Bakterien und deren Metabolite eine gesundheitsfördernde Th1-Aktivierung einleiten, führen die pathogenen Keime zu einer verstärkten Th2- und, folglich, zu einer abgeschwächten Th1-Antwort. Studienergebnisse, sowohl aus unserer Klinik als auch von anderen Forschungsgruppen, beweisen, dass die Darmflora allergischer Kinder signifikant erhöhte Koloniezahlen von *Candida sp.*, hämolysierenden *E. coli*, pathogenen *Clostridien* beziehungsweise geringere Zahlen von probiotischen Bakterien nachweist.

Die rasanten technischen Fortschritte der letzten Dekade haben es ermöglicht, die Gene der gesamten Bakterienpopulation (bekannt als Mikrobiom) in einem kurzen Zeitraum und zu erschwinglichen Preisen zu sequenzieren. Menschliche Mikrobiomanalysen haben einerseits die durch klassische Mikrobiologie gewonnenen Erkenntnisse bestätigt, aber andererseits andere mögliche Mitwirkende bei der Erreichung des Th1/Th2-Gleichgewichts entdeckt; wir haben auch über andere Pfade gelernt, durch welche das Mikrobiom sich auf die Entwicklung des Immunsystems *in utero* und nach der Geburt auswirkt.

Zusammenfassend können mikrobielle Faktoren (die die Haut, Schleimhäute, das Magen-Darm Trakt des Kindes, aber auch den Mund, Uterus, die Vagina, innere und äußere Brust der Mutter besiedeln) eine wichtige Rolle bei der Entstehung (oder Vorbeugung) des atopischen Status spielen. Zusätzlich können pro-entzündliche Diäten, Umwelttoxine, Impfungen und so weiter eine ausgeglichene Entwicklung des kindlichen Immunsystems beeinträchtigen und somit für den individuellen Atopiestatus als auch für die erhöhte weltweite Prävalenz der Allergien verantwortlich sein.

Abstract

Atopic dermatitis and microbes: from “microbial flora” to “microbiome”

Alexandru Tudor Constantinescu and John Ionescu

Allergies are immediate hypersensitivity reactions triggered by IgE and characterized by an overactivation of the Th2 arm of the immune system. They affect about 30 % of world population and 40 – 50 % of the children. At birth, the Th2 (humoral) immune response is dominant

over the Th1 (cellular) one and in humans it takes 6-12 months to reach equilibrium.

This equilibrium can be pushed again in the Th2 direction by so called “superantigens”, i.e. toxins or antigens from various pathogens (such as *Staphylococcus aureus*, *Candida sp.* and *Trycophyton sp.*) able to induce an exacerbated synthesis of IgE antibodies against the toxin or other substances in the environment. We showed as early as 1990 that infections with *Staph. aureus*, *enterococci*, *streptococci*, *Candida albicans* etc. are prevalent on the skin, pharyngeal, nasal and vaginal mucosa of atopic eczema patients, but absent from the microbial flora of healthy controls, partially explaining the observed chronic skin inflammation, increased PGE2 and IgE levels, as well as attenuated delayed-type hypersensitivity (DCH = Th1) and anergy.

An important role in the training of the immune system is played by intestinal microbial flora. Probiotic bacteria promote a healthy Th1 response, whereas pathogens lead to a hyperactivation of the Th2 response and concomitant Th1 suppression. Studies performed in our clinic and elsewhere show that the intestinal flora of allergic children harbors significantly higher counts of pathogens such as *Candida sp.*, hemolytic *E. coli*, pathogenic *Clostridia* and/or lower counts of probiotics.

The rapid technological advances of the last decade have made possible to sequence the genome of all bacteria living in a habitat (=microbiome) in a reasonable amount of time for an affordable price. Studies of the human microbiome on the one hand recapitulated the results obtained by the means of the classical culture-dependent microbiology, but on the other hand identified novel putative contributors to the regulation of the Th1/Th2 balance; we learned of other pathways through which the microbiome can play both *in utero* and after birth a role in the development of the immune system.

Thus, various microbial factors (which colonize the skin, mucosa and GI tract of the child, but also the mouth, uterus, vagina, and the internal and external breast of the mother) play a crucial role in the development (or prevention) of atopy. Other factors such as pro-inflammatory diet, pollutants, vaccina-

tion etc. may hinder the balanced development of the infant's immune system and could be responsible for both the individual atopic status and the increase in allergy prevalence worldwide.

Dr. Alexandru Tudor Constantinescu¹
Prof. Dr. John Ionescu^{1,2}

¹Forschungsabteilung der Spezialklinik Neukirchen, D-93453 Neukirchen

²Donau Universität Krems, Austria; Universität für Medizin und Pharmazie „Carol Davila“, Bukarest, Rumänien

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. John Ionescu
Spezialklinik Neukirchen
Krankenhausstr. 9
93453 Neukirchen
Tel.: 09947-280
www.spezialklinik-neukirchen.de

Verpackungswahnsinn

Friedhelm Diel



Bereits vor vier Jahren berichteten wir über den „Verpackungswahn“ und dass schon 1991 die erste Verordnung (Verpack V) zur Ver-

meidung und Verwertung von Verpackungsabfällen in Deutschland verabschiedet worden war. (Diel F 2015)

Ziel dieses Beitrages ist die Darstellung der Entwicklung in den letzten Jahren angesichts der Überhand nehmenden Internet-Bestellungen, wo insbesondere ungebremste Verpackungsmethoden für spezielle Transport- und Vermittlungsbetriebe greifen. Ganz abgesehen davon, dass Verpackungsmaterialien wie schwer abbaubares Plastik insgesamt der Natur schaden, werden die hier eingesetzten Materialien nicht auf Gesundheitsgefährdende und vor allen Dingen auch allergene Wirkungen hin geprüft.

Es gibt zwar eine neue deutsche Verpackungsverordnung seit 2014 und die europäischen Verpackungsregeln nach REACH, doch mit der immensen Internet-Bestellerei hat sich der Verpackungswahn im Online-Handel nun zu

einem „Verpackungswahnsinn“ entwickelt.

Der Verband Kommunaler Unternehmen (VKU) hat Anfang des Jahres hierzu veröffentlicht, dass das Verpackungsaufkommen sich in den letzten zwanzig Jahren nahezu verdoppelt hat – das Resultat von aktuell etwa vier Milliarden Online-Shoppings.

Abstract

Packing horror/mania

Friedhelm Diel

Already four years ago we published an article about the packing mania and that the first packing regulation (VerpackV) on the avoidance and re-use of packing waste became law in Germany.

The purpose of this contribution is to demonstrate the development since then reflecting a dramatic increase in internet commerce resulting in a wide variety of packing and transport methods used by enterprises engaging in internet commerce.

In this field the use of hazardous materials – especially allergens – is not regulated, not to speak of the environmental risks posed e.g. by the use of not digestible plastic materials.

Although both a new packing law in force in Germany since 2014 and a European packing law based on REACH do exist, the sheer quantity of internet commerce is the reason for an increasing packing mania, which can be characterized to be packing horror.

At the beginning of this year the „Verband Kommunaler Unternehmen (VKU)“ has published numbers showing that the volume of the packing mania has increased twofold – the consequence of about more than 4.000.000.000 individual online retail transactions.

Prof. Dr. Dr. h.c. Friedhelm Diel
Institut für Umwelt und Gesundheit - IUG
Am Zillbach 27
36100 Petersberg
Tel.: 0661-603 242
Email: umweltberatung.fulda@t-online.de
www.iug-umwelt-gesundheit.de

Allergie von gestern bis heute



Cindy Maréchal

Die allerersten Beschreibungen allergischer Erkrankungen gehen bis etwa 2.600 v. Chr. zurück. Seit Beginn des

20. Jahrhunderts folgten umfangreiche Forschungen zur Funktionsweise des Immunsystems und zur Atopie. Erste Organisationen, die sich mit der Therapie allergischer Erkrankungen beschäftigten, entstanden ab zirka 1900. Im Jahre 1989 wurde dann der Allergieverein in Europa e.V. (AVE) gegründet. Dieser versteht sich bis heute als Mittler zwischen Therapeuten und Betroffenen.

In diesem Jahr feiert der AVE sein 30-jähriges Bestehen und das Thema Allergien ist so aktuell wie nie zuvor: Trotz moderner Therapien leiden immer mehr Betroffene unter Beschwerden, die nicht vollständig heilbar sind und denen sie nur mit weitgehender Allergenvermeidung beziehungsweise (dauerhaft verabreichten) Medikamenten begegnen können.

Abstract

Allergy from yesterday to today

Cindy Maréchal

The very first descriptions of allergic diseases date back to about 2600 BC. Since the beginning of the 20th century, extensive research has followed on the functioning of the immune system and atopy. In 1989 the Allergy Association in Europa e.V. (AVE) was founded. To this day, it sees itself as a mediator between doctors, therapists and sufferers.

This year, the AVE celebrates its 30th anniversary and the topic of allergies is more topical than ever before: Despite modern therapies, more and more patients suffer from complaints that cannot be completely cured and which they can only counter with extensive allergen avoidance or (permanently administered) medication.

Dipl. oec. troph. (FH) Cindy Maréchal
Sandwall 52
25938 Wyk auf Föhr
Email: c.marechal@gmx.de