

Varför ökar allergiprevalensen?

Förändrad mikrobiell belastning troligaste orsaken

Orsaken till att förekomsten av allergisjukdomar ökar markant i hela den västerländska världen måste sökas bland miljöfaktorer. För att en miljöfaktor skall kunna ha ett troligt orsakssamband med ökningen av allergiprevalensen bör den dels ha egenskapen att förskjuta immunsvaret i »allergisk» (Th2 typ) riktning, dels ha en utbredning som kan förklara skillnader i allergiförekomst mellan rik och fattig, stad och landsbygd, öst och väst.

Med dessa kriterier som utgångspunkt kan ändrad »mikrobiell belastning» bedömas utgöra den mest troliga orsaken till allergiökningen, men även andra faktorer som t ex ändrade kostvanor, dieselavgaser och miljögifter kan tänkas bidra.

Det som vi idag sammanfattar med begreppet atopisk allergi – dvs i första hand allergisk astma, hösnuva och eksem – är sjukdomar som för några decennier sedan var sällsynta men som nu i många länder utvecklats till ett betydande folkhälsoproblem. Nyligen har en rapport, benämnd European Allergy White Paper [1], sammanställts med anledning av den oroande ökningen av förekomsten av de allergiska sjukdomarna i Europa.

Allergi av typen hösnuva (allergisk rinit) betraktades tidigare som ett rent överklassproblem. John Bostock beskrev först hösnuva hos sig själv. Han

lyckades år 1828, efter omfattande efterforskningar på samtliga polikliniker i London, finna 27 andra patienter som led av samma åkomma. Philip Phoebus publicerade 1862 en utmärkt monografi om hösnuva, grundad på uppgifter från 300 fall ur de medicinska tidskrifterna avseende geografiska, sociologiska och hereditära fakta om sjukdomen. Charles Blackley från Manchester, som själv led av hösnuva, gav i en artikel från 1873 [2] övertygande belegg för att det var pollen som orsakade symtomen; vidare påpekade han att han aldrig sett ett fall av »sommarkatarr» bland arbetarklassen.

En livsstilsfråga?

I Sverige hävdades förr att sommarkatarr var en sjukdom som drabbade »lärde, adelige, rike och högt uppsatte män». Fortfarande är det uppenbart att de atopiska sjukdomarna är korrelerade till socioekonomisk standard; allmänt kan sägas att atopisk sjukdom är vanligare hos rika än hos fattiga, vanligare i stad än på landsbygd och vanligare i väst än i öst [3, 4].

Ökningen av prevalensen av atopisk allergi är i själva verket närmast explosionsartad; så har t ex astmaprevalensen hos barn och unga i Sverige flerfaldigats under den senaste tjugoförårsperioden [5]. I den engelskspråkiga litteraturen talar man om att ökningen av de allergiska sjukdomarna är associerad med en »westernisation» av livsstilen.

Analys av orsakerna

Beträffande de möjliga orsakerna till allergiökningen är det viktigt att komma ihåg att induktion av allergi, dvs *allergisk sensibilisering*, och *utlösande av allergiska symtom* är två skilda fenomen. Det är därför teoretiskt möjligt att en och samma faktor skulle kunna skydda mot allergisk sensibilisering, men också, i det fall där allergisk sensibilisering redan har ägt rum, utlösa allergiska symtom.

En analys av de möjliga orsakerna till den ökande allergiprevalensen måste utgå från hypotesen att förekomsten av faktorer som har en potentiell förmåga att stimulera allergisk sensibilisering har ändrats.

Patogenetiska mekanismer

För att få en uppfattning om hur olika miljöfaktorer skulle kunna påverka allergifrekvensen är det nödvändigt att förstå de patogenetiska mekanismer som antas ligga bakom allergisjukdomarna. Atopisk allergi är associerad med två huvudkaraktistika, nämligen förhöjd IgE-syntes och en obalans mellan olika typer av T-celler. För mer än 20 år sedan påvisades en sådan T-cellsobalans vid samtliga viktiga typer av atopisk sjukdom, dvs såväl vid astma och hösnuva som vid eksem [6].

Senare studier har visat att det bland de s k T-hjälparcellerna förekommer två populationer: en bestående av Th1-celler, som kännetecknas av att de främst bildar cytokinerna IL-2 och interferon-gamma (IFN- γ), en annan bestående av Th2-celler, som bildar cytokiner främst av typen IL-4, IL-5, IL-10 och IL-13 [7].

Denna uppdelning är på intet sätt absolut; man har t ex beskrivit andra T-cellspopulationer som frisätter cytokiner med helt andra mönster, och flera av de ovan uppräknade cytokinerna kan också bildas av andra celltyper än T-celler.

Den ofta använda beteckningen Th1-/Th2-cellsbalans är därför något oegentlig; man bör kanske hellre tala om balansen mellan cytokiner av typ 1 och typ 2. Atopisk sjukdom kännetecknas av att det föreligger en obalans mellan dessa cytokiner, så att typ 2-cytokiner bildas i onormalt höga koncentrationer relativt typ 1-cytokinerna.

Detta har visats i många studier, både genom stimulering av mononukleära celler från blod in vitro och genom demonstration av cytokinproducerande celler i vävnader. Nyligen har vi visat att det föreligger en sådan obalans mellan halten av typ 1-cytokinet interferon-gamma (IFN- γ) och typ 2-cytokinet IL-4 även i en kroppsvätska, nämligen i nässekret från barn och ungdomar med hösnuva [8].

En obalans mellan IL-4 och IFN- γ kan leda till en onormalt hög produktion av IgE och av de olika mediatorer som ger upphov till allergiska symtom. Eftersom IL-4 och IFN- γ hämmar varandra [9] tenderar en förskjutning av

Författare

ÖRJAN STRANNEGÅRD
professor, viruslaboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/
Sahlgrenska, Göteborg

INGA-LISA STRANNEGÅRD
docent, överläkare, pediatrika kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

balansen i endera riktningen att bli bestående, även om det finns andra mekanismer som motverkar detta. Ett exempel på detta utgör förhållandet att histamin, som bildas vid Th2-medierade allergiska reaktioner, kan stimulera bildningen av IFN- γ [10].

En Th1-/Th2-obalans som uppkommer under den tidiga barnaåldern har möjligen en ökad tendens att persistera. Beträffande allergiutveckling är därför barnets första levnadsår troligen av särskilt stor betydelse.

Den genetiska bakgrunden till atopisk sjukdom är ännu ej fullständigt klarlagd, men hittills erhållna data pekar på att såväl kromosom 5, där bl a genen för IL-4 är lokaliserad, och kromosom 12, som innehåller genen för IFN- γ , kan vara involverade [11]. Även om flera andra gener skulle kunna ha omedelbar betydelse för allergiutveckling. Polymorfism i promotorregionen för IL-4-genen, men inte för IFN- γ , finns beskriven [12, 13]. Beträffande IFN- γ är det av särskild betydelse att barn som senare utvecklar allergisk sjukdom redan som nyfödda har en nedsatt förmåga, troligen ärftligt betingad, att bilda IFN- γ [14, 15].

Beträffande möjliga faktorer som kan påverka Th1-/Th2-balansen har det under de senaste åren visats att prostaglandin E2 (PGE2) har en hämmande effekt på produktionen av IFN- γ men inte i samma grad hämmar produktionen av IL-4 eller IL-5 [16]. Denna effekt av PGE2 medieras troligen av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP); in vitro-resultat visar att höga koncentrationer av dibutyryl-cAMP i vissa fall kan förskjuta IL-4-/IFN- γ -balansen åt det allergiska hållet mer än hundrafalt [Strannegård och medarbetare, opubl data].

Eftersom syntesen och frisättningen av PGE2 påverkas av såväl kostfaktorer som infektioner kan ett sökande efter potentiella miljöfaktorer som kan förklara allergiökningen till dels inriktas mot faktorer som kan stimulera PGE2-aktivitet eller på annat sätt påverka Th1/Th2-balansen.

Om en given miljöfaktor skall kunna anses ha troligt orsakssamband med allergiökningen bör den, förutom att påverka immunsystemet i riktning mot Th2-immunitet, förekomma i naturen på ett sådant sätt att den förklarar skillnaden i allergiförekomst mellan rik och fattig, mellan landsbygd och stad och mellan öst och väst.

Nedan följer en genomgång av olika miljöfaktorer som skulle kunna vara ansvariga för den ökade allergiprevalen-

sen och deras relation till de ovan angivna kriterierna.

Luftföroreningar

Antagandet att luftföroreningar orsakade framför allt av industriutsläpp skulle vara en viktig orsak till allergiökningen är mycket fast förankrad hos allmänheten och inom olika miljörelser. Det finns dock inga vetenskapliga belägg för att luftföroreningar i allmänhet skulle vara ansvariga för ökningen. I nyligen publicerade resultat från en global studie (ISAAC-studien) av allergiförekomsten i olika länder slås det i själva verket fast att föroreningar av luften inte har något orsakssamband med allergiökningen [17]. Allergiförekomsten är t ex extremt hög i Nya Zeeland, där luften är mycket ren, och den är också högre i västra än i östra Europa, dvs det föreligger ett omvänt förhållande i relation till graden av luftförorening.

Det är till och med möjligt att vissa typer av luftföroreningar skulle kunna skydda mot allergiutveckling. Från undersökningar av Per Malmberg och medarbetare är det t ex känt att exponering för luft som innehåller stora mängder »svindamm» ger ett kraftfullt cytokinsvar i cirkulationen, delvis av en typ som förekommer vid ett cellförmedlat immunsvär [18]. Det är därför möjligt att ett cytokinsvar på stimulering med olika bakterier, glykaner, mögelsporer etc som förekommer som luftföroreningar kan förskjuta Th1-/Th2-balansen mot Th1-immunitet och därigenom motverka allergiutveckling.

Det är i detta sammanhang särskilt intressant att nyligen genomförda studier i Schweiz och Österrike entydigt visat att barn som växer upp på bondgård har mycket lägre frekvens av atopisk allergi och allergisk sensibilisering mot t ex gräs och trädpollen än barn i annan miljö, och att den lägre allergifrekvensen i första hand är beroende av kontakt med kor och andra djur på gården [19, 20].

Det hävdas ofta att ett dåligt inomhusklimat skulle kunna förklara allergiökningen. Som stöd för detta anges att hus som byggts under senare årtionden är alltför täta och dåligt ventilerade. Detta medför att luften dels innehåller alltför mycket allergener och andra ämnen, t ex formalin, dels är fuktig, vilket skapar gynnsamma villkor för bl a dammskvalster. Ett flertal studier har visat att det finns en säkerställd korrelation mellan allergiprevalens och dåligt inomhusklimat [5].

Det förefaller dock inte troligt att ökningen av allergiprevalensen generellt skulle bero på ett försämrat inomhusklimat. Anledningen till detta antagande är förhållandet att man för några årtionden sedan, när allergier var ovan-

liga, ofta levde i fuktiga hus med en mängd olika allergener, t ex djurepitel och pollen i luften, särskilt på landsbygden. Allergiökning förekommer i många länder där husen är både torra och otäta. I en studie som utförts i Kuwait, ett land med ett utomordentligt torrt och varmt klimat, har vi inte kunnat finna något som tyder på att inomhusklimatet skulle kunna vara ansvarigt för den i detta land ytterst snabba ökningen av allergiprevalensen [21].

»Nya» allergener

Introduktionen av nya kemiska ämnen som skulle kunna vara allergiframkallande, eller allergener från djur och växtriket som tidigare inte förekommit i någon större utsträckning i miljön, har i många sammanhang misstänkts vara ansvariga för allergiökningen. Det måste då påpekas att ökningen av allergier huvudsakligen rör specifika reaktioner mot välkända, »naturliga» allergener såsom djurepitel, pollen från träd, gräs och örter, dammkvalster, ägg, mjölk och fisk, och att dessa – med vissa undantag – inte ökat i förekomst under de senaste decennierna medan allergiutvecklingen skett explosionsartat.

Tillkomsten av »nya» allergener – i Sverige t ex latex och jordnötter – kan inte förklara den snabba ökningen av de allergiska sjukdomarna i vårt land. Nyttillkomna allergener har dock hävdats ha betydelse i Kuwait, där introduktionen av trädet *Prosopis juliflora*, som har ett mycket potent pollenallergen, sammanföll med startpunkten för ökningen av allergiprevalensen [22], och i Nya Guinea, där introduktion av dammkvalster via importerade filter inom några år följdes av en mer än tjugofaldig ökning av astmaprevalensen [23].

Den av många omhuldade tanken att renare luft och mindre mängd kemikalier skulle kunna ge ett »allergifritt» samhälle har inget hållfast vetenskapligt stöd. Därav skall man emellertid inte dra slutsatsen att allergisanering på något sätt skulle vara onödig. En person som redan blivit allergiskt sensibiliserad löper alltid risk att få allergiska symtom när han/hon vistas i miljöer där allergener finns. Med andra ord utgör sekundär prevention ett nödvändigt inslag i allergibekämpningen, medan det är mindre sannolikt att allergisanering framgångsrikt kan användas i primärpreventivt syfte.

Hormoner och miljögifter

Ökad stress i samhället har framförts som en möjlig predisponerande faktor för allergiutveckling. Det finns belägg för att stress kan modulera immunsvaret och förändra Th1-/Th2-balansen i riktning mot Th2-immunitet. Denna effekt skulle kunna tänkas vara medierad

av glukokortikoider, eftersom dexametason har visat sig kunna inducera ett skifte mot Th2-cytokiner in vitro och kan simulera de typ 1-/typ 2-cytokin-ändringar som man har observerat i stressinducerade modeller in vivo [24].

Bland de faktorer som förekommer i ökad utsträckning i naturen i västerländska länder finns kvinnliga könshormoner, som en följd av den ökade användningen av p-piller. Det är intressant att notera att det ändrade förhållande mellan könshormonerna som förekommer hos kvinnan under graviditet bidrar till att skapa den Th2-typ av immunitet som är typisk för graviditeten [25].

Ökningen av förekomsten av miljögifter som DDT och PCB i naturen sammanfaller i många länder med ökningen av allergiprevalensen. Spekulationer om ett möjligt kausalsamband mellan miljögifter och allergi har grundats huvudsakligen på epidemiologiska data; någon möjlig verkningsmekanism för miljögifterna har, såvitt vi kunnat finna, inte presenterats.

En studie som publicerades 1996 från Lund [26] skulle emellertid kunna ge en sådan förklaringsgrund. Här visades det att antalet CD56-positiva naturliga mördarceller (NK-celler) var nedsatt hos personer som konsumerade mycket Östersjöläx, som ju innehåller stora mängder av olika miljögifter. Vidare var antalet NK-celler i blodet i denna population omvänt korrelerat till serumnivåerna av DDT och PCB. NK-celler är en viktig källa för bildning av IFN- γ , och en nedsättning av antalet cirkulerande celler av denna typ kan därför förmodas vara åtföljd av en nedsatt IFN- γ -produktion och därmed högre IL-4-/IFN- γ -kvoter, vilket skulle kunna disponera för allergiutveckling.

Det är därvidlag viktigt att påpeka att den hittills säkraste möjligheten att predicera atopisk sjukdom hos ett nyfött barn tycks vara förmågan hos navelsträngsceller att bilda IFN- γ . En dåligt utvecklad förmåga att bilda IFN- γ neonatalt är starkt korrelerad till en ökad benägenhet för utveckling av allergisk sjukdom senare i livet [14, 15].

Minskad frekvens infektioner med virus och bakterier

Barn med många syskon har i flera studier visats ha lägre frekvens av allergi. Den omvända relationen mellan antalet syskon och allergiförekomst gäller främst antalet bröder [27, 28]. Ju fler barn som finns i familjen desto fler infektioner exponeras de för. Detta har lett till hypotesen att en hög belastning av infektioner under de tidiga barnaåren skulle kunna skydda mot allergiutveckling. Eftersom de flesta infektioner hos barn är virusorsakade har intresset i detta sammanhang fokuserats på virus. Det

har påpekats att i vissa geografiskt isolerade områden, som t ex Western Caroline Islands och Tristan da Cunha, är allergiförekomsten extremt hög, medan däremot förekomsten av infektioner förorsakade av vanliga luftvägsvirus är låg [29].

Ytterligare stöd för hypotesen att tidiga virusinfektioner skulle ha en skyddande effekt har erhållits beträffande mässling [30] och hepatit A [31]. Hepatit A-virus är nära släkt med enterovirus, varav det finns över 100 olika serotyper. Enterovirus, som är potenta induktorer av IFN- γ [32], förekommer i mycket högre frekvens i utvecklingsländer, som generellt kännetecknas av låg allergiförekomst, än i industriländer. Som ett exempel på detta kan nämnas att vi i en studie från 1974 kunde påvisa enterovirus i prov från mer än 70 procent av 3 månader till 3 år gamla adoptivbarn från utvecklingsländer, medan förekomsten av dessa virus hos svenska barn i motsvarande åldrar var lägre än 5 procent [33].

Hypotesen att infektioner i allmänhet skulle ha en skyddande effekt mot allergiutveckling motsägs av data som klart antyder att vissa virusinfektioner, framför allt de som orsakas av respiratoriskt syncytievirus (RSV), tvärtom stimulerar utveckling av såväl astma som allergisk sensibilisering [34]. Ett annat virus, Epstein-Barr-virus (EBV), har visat sig ha en särskild förmåga att inducera IgE och kan därför misstänkas ha en stimulerande snarare än en hämmande effekt på allergiutvecklingen. I studier av barn och vuxna med atopiska sjukdomar har vi påvisat förhöjda titrar av EBV-antikroppar [35, 36].

Tillsammans anger resultaten beträffande virussjukdomar att vissa virus tycks kunna stimulera allergiutveckling, medan andra kan ha en skyddande effekt.

De flesta virusinfektioner inducerar ett starkt cellförmittlat immunsvär, dvs ett immunsvär som styrs främst av Th1-celler och IFN- γ . Samma förmåga har också intracellulära bakterier, t ex mykobakterier, och det har därför antagits att tidiga infektioner med främst *Mycobacterium tuberculosis* skulle kunna ge ett skydd mot senare allergiutveckling. En studie har redovisats som skulle kunna tyda på detta [37].

Slutsatserna av denna studie grundade sig dock på en tolkning som inte tog hänsyn till förhållandet att individer med atopisk sjukdom har en försämrad Th1-immunitet, som yttrar sig bl a som en lägre reaktivitet i tuberkulintest. I senare studier av tuberkulin- och sensitinreaktivitet hos över 6 000 barn har vi erhållit resultat som antyder att tidiga infektioner med atypiska mykobakterier inte skyddar mot allergiutveckling [38].

Dessutom finns resultat som tyder på att inte heller BCG-vaccination har skyddande effekt [38, 39].

Om antagandet att tidiga virusinfektioner eller bakteriella infektioner skulle kunna skydda mot allergiutveckling är korrekt, skulle vaccinationer och antibiotikabehandling kunna bidra till ökningen av allergiförekomsten. Stöd för denna hypotes kan erhållas från en studie av Johan Alm och medarbetare [40], som visade dels att barn som växt upp i en antroposofisk miljö hade signifikant lägre frekvens av atopisk sjukdom än barn från andra uppväxtmiljöer, dels att prevalensen av atopi är korrelerad till MPR-vaccination och antibiotikakonsumtion.

I en sammanställning gjord av Sten Lindgren har en tidsmässigt mycket god korrelation mellan penicillinkonsumtion och prevalens av allergisk rinit i Sverige kunnat konstateras [41]. Ytterligare stöd för en skyddande effekt av mikrobiella agens kan erhållas från ovan citerade studier [19, 20], som klart visar en skyddande effekt av den livsstil som är typisk för livet på en bondgård.

I en nyligen publicerad studie från Tyskland kunde det påvisas att barn från små (men inte stora) familjer utvecklade allergisk sensibilisering i direkt förhållande till åldern när de började på daghem [42]. Allergisk sensibilisering var omkring dubbelt så vanlig hos barn som börjat vid en ålder av 1–2 år än hos dem som börjat före 1 års ålder, och nästan trefaldigt ökad hos dem som börjat efter 2 års ålder.

Det är svårt att finna någon annan förklaring till dessa fynd än att utbytet av infektioner mellan barnen skulle vara orsaken till den lägre allergifrekvensen. Samtidigt ifrågasätter fynden den ofta framförda uppfattningen att det huvudsakligen är den allra tidigaste spädbarnstiden som är viktigt för allergiutveckling.

Trots de mycket påtagliga korrelationer som kan påvisas är det omöjligt att dra säkra slutsatser beträffande kausalsamband mellan atopiprevalens och olika typer av infektioner. Det förefaller ändå rimligt att anta att en förbättrad hygienisk standard och en därav följande minskning av exponeringen för olika infektiösa agens borde leda till en ökning av allergiförekomsten. Från ett evolutionärt perspektiv är det kanske inte så oväntat att vårt immunsystem, som under årmiljoner anpassats till en viss typ av mikrobiell belastning, vid en plötslig, radikal förändring av denna belastning på grund av vaccinationer, antibiotika och, framför allt, förbättrad hygien, reagerar på ett »inadekvat» sätt.

Bortfallet av flera typer av virussjukdomar som tidigare drabbat små barn (t ex polio och mässling) och en dras-

ANNONS

tisk minskning av antalet svåra bakteriella infektioner (t ex tuberkulos) borde rimligen medföra att den normala mög-naden av immunsystemet från den Th2-typ som råder under graviditeten och hos barnet vid födelsen [25] till den vuxnes normala Th1-/Th2-balans förändras. Detta förhållande gör det troligt att ett ändrat infektionspanorama är en viktig bidragande orsak till den ökade atopiprevalensen.

I förhållande till den mångfald av infektiösa agens som infekterar männi-skan bör man kanske inte förvänta sig att en ändring av prevalensen av något eller några enstaka typer av virus eller bakterier skall ge ett säkert utslag på atopiprevalensen, även om en förändring av infektionspanoramat ensam skulle vara ansvarig för allergiökning-en. Det är sålunda nästan förvånansvärt att det, som nämnts, verkligen påvisats ett samband mellan atopiprevalens och genomgången infektion med mässling eller hepatit A. Det förefaller rimligt att anta att genomgången infektion med dessa virus kan ses som en markör för dålig hygienisk standard, vilken i sin tur är associerad med en ökad förekomst av en mängd andra typer av infektioner.

Ändrad tarmflora

Allergier kan ses som ett tecken på ett aggressivt immunsvär, som reagerar mot antigener vilka vanligtvis brukar tolereras. Ämnen som intas per os igno-reras normalt av mukosans immunsys-tem; ett tillstånd som kallas oral tole-rans induceras. Flera mekanismer tycks vara involverade i utvecklingen av oral tolerans, bl a induktion av vissa regula-toriska T-celler. När dessa celler senare konfronteras med det antigen som för-anlett deras aktivering svarar de med att utsöndra vissa inhibitoriska cytokiner, särskilt IL-10 och TGF-beta.

För att oral tolerans skall kunna in-duceras krävs att det finns en normal mikroflora i tarmen. Steriluppfoädda djur utvecklar sålunda ej normal oral to-lerans [43]. Detta anses bero på frånva-ro av lipopolysackarid (LPS), som före-kommer i cellmembranens yttre del hos gramnegativa bakterier och som före-faller vara nödvändig för att tolerans skall uppkomma [44].

Tidigare koloniserades friska nyföda barn snabbt med *E coli* eller andra enterobakterier under de första levnadsdagarna, men i länder som känneteck-nas av den västerländska levnadsstilen sker detta i långsammare takt [42]. Spridning av *E coli* kan ses som ett teck-en på dålig hygien, och med stigande hygienisk standard blir allt färre barn koloniserade tidigt med dessa bakterier. Det föreligger därför i detta hänseende skillnader mellan utvecklingsländer och industrialiserade länder.

En försenad kolonisering med gramnegativa bakterier kan göra att det finns alltför litet LPS i tarmen, och att oral tolerans därför inte utvecklas på ett normalt sätt. Om barnen ej utsätts för enterobakterier koloniserar de med andra bakterier; tidig kolonisering med stafylokocker tycks vara vanligare nu än tidigare [45].

Det eventuella sambandet mellan tarmflora och allergiutveckling är ännu inte klarlagt, även om nyligen framlag-da resultat visar att det finns skillnader beträffande tarmfloras sammansätt-ning mellan allergiska och icke-allergiska barn [46]. Det är möjligen av sär-skild betydelse att laktobaciller tycks förekomma i lägre frekvens hos de al-lergiska barnen än hos kontroller, efter-som dessa bakterier förekommer i högre frekvens i Estland än hos barn i Sve-rige, dvs i omvänt förhållande till aller-gifrekvensen [47]. Laktobaciller har hävdats vara terapeutiskt verksamma vid atopisk eksem [48].

Av intresse är också förhållandet att det antroposofiska levnadssättet inne-fattar en kost innehållande mycket mjölksyrade grönsaker, som innehåller laktobaciller, och att barn som vuxit upp i antroposofisk miljö i lägre frekvens har allergiska sjukdomar än andra barn [40]. Det förhållande att olika bakterier har olika benägenhet att inducera typ 1- och typ 2-cytokiner [49, 50] antyder att de skulle kunna påverka Th1-/ Th2-ba-lansen på olika sätt.

I detta sammanhang är det av särskilt intresse att bakteriellt DNA, som inne-håller vissa s k immunstimulerande nukleotidsekvenser, har visat sig kunna preferentiellt stimulera Th1-immunitet [51, 52]. En form av hyposensibilise-ring med vaccinering med plasmid-DNA bestående av gener för allergen i kombination med immunstimulerande sekvenser, s k DNA-vaccination, prö-vas nu i djurförsök i avsikt att stimulera Th1-immunitet [53].

Om på grund av ändrade hygieniska förhållanden den normala bakteriella koloniseringen ändras är det troligt att induktion av såväl tolerans som allergi-hämmande Th1-immunitet kan påver-kas i enlighet med ovan beskrivna me-kanismer. En förändrad bakteriekolo-nisering, särskilt hos det späda barnet, kan därför tänkas leda till en persistent preferentiell immunitet av Th2-typ och senare utveckling av allergi.

Ändrade kostvanor

Atopisk allergi är vanligare i rika än i fattiga länder; undernäring disponerar inte för allergi, trots att den har en häm-mande effekt på det cellförmedlade im-munsvaret. Det är dock av intresse att notera att vitamin A-brist, som ofta är associerad med undernäring, i djurför-

sök har visat sig leda till en ökad IFN- γ -produktion som en del av ett generellt ökat inflammatoriskt svar [54]. Detta fynd skulle möjligen delvis kunna för-klara varför atopisk allergi är ovanlig bland undernärda barn.

Det har sedan lång tid tillbaka varit känt att atopiska individer har abnorma proportioner av olika fleromättade fett-syror i blodet. I en studie av barn med atopisk dermatit från 1987 fann vi för-höjda värden av linolsyra och en korre-lation mellan mängden IgE och linolsy-ra i navelsträngsblod [55]. I en översiktsartikel av Black och Sharpe [56] påpekades att det relativa linolsyrainne-hållet i fettvävnad hos normalpopula-tionen i flera länder har ökat i samma takt som astmaprevalensen under de se-naste decennierna. Dessutom visade författarna att det föreligger en korre-lation mellan prevalensen av allergisk ri-nit i olika regioner i Finland och relatio-nen mellan plasmakoncentrationerna av omega-6- och omega-3-fettsyror.

Dessa resultat har legat till grund för hypotesen att allergiökningen beror på en ändring av kostvanorna, på så sätt att det skett en ökning av konsumtionen av linolsyrarhaltig föda som t ex margarin, medan däremot andelen omega-3-fett-syror, som finns i särskilt hög grad i bl a fiskolja, har minskat.

Ett teoretiskt underlag för denna hy-potes finns enligt följande:

Linolsyra utgör en prekursor för ara-kidonsyra, som i sin tur är prekursor för bl a PGE2. Långkedjiga fettsyror av omega-3-serien konkurrerar med ome-ga-6-fettsyrorna om flera olika enzymer som leder till bildning av PGE2, och minskar därför bildningen av denna substans. PGE2 har, som nämnts ovan, en starkt hämmande effekt på bildning-en av IFN- γ , men en tendens att öka bildningen av IL-4. En ändring av kost-vanor i riktning mot ett ökat innehåll av omega-6-fettsyror och ett minskat inne-håll av omega-3-fettsyror borde därför leda till en ökad PGE2-aktivitet och en förskjutning av immuniteten i »aller-gisk» (Th2) riktning.

Det nyfödda barnet har ett omoget immunsvär som är präglad av den Th2-miljö som finns in utero [25]. Barnets kost, dvs modersmjölken, kan antas ha stor betydelse för den vidare utveck-lingen av immunsvaret. Det är därför intressant att det nyligen visats att bröstmjölken från atopiska mödrar har ett högre linolsyra-/alfa-linolensy-ra(dvs omega-6/omega-3)-förhållande än mjölk från icke-atopiska mödrar [57].

Det är sålunda möjligt att barn som ärvt sin atopiska predisposition från modern inte får det skydd mot atopiut-veckling som kanske kan förväntas, medan däremot barn som ärver sin ato-

Tabell I. Miljöfaktorer som utgör tänkbara orsaker till allergiökningen. Faktorerna är rangordnade uppifrån och ner i ett försök till värdering av deras relativa betydelse.

Faktor	Förskjutning av Th1-/Th2-balans mot Th2	Epidemiologiska kriterier uppfyllda	Trolig bidragande orsak
Lägre frekvens infektioner och annan mikrobiell belastning (på grund av bättre hygien, antibiotika och vaccinationer)	Ja; minskad IFN- γ -syntes	Ja	Ja
Ändrad tarmflora (främst på grund av förbättrad hygien)	Ja; olika bakterier påverkar Th1-/Th2-balans på olika sätt	Ja	Ja
Ändrad kost; mer omega-6- och mindre omega-3-fettsyror	Ja; PGE2 ger högre IL-4-/IFN- γ -kvot	(Ja)	Ja
Dieselavgaser	Ja; ökad IL-4-syntes	(Ja)	(Ja)
Dåligt inomhusklimat	Ja, men endast indirekt via t ex tobaksrök och »nya» allergener	(Ja)	(Ja)
»Nya» allergener	Ja, men inte generellt	(Ja)	(Ja)
Tobaksrök	Ja; ökad IL-4-syntes	Nej	(Ja)
Miljögifter (t ex PCB, DDT)	Ja; minskat antal NK-celler ger lägre IFN- γ -syntes	Nej	(Nej)
Ändrad kost; mindre antioxidantia	Ja; fria radikaler hämmar syntes av IFN- γ från NK-celler	Nej	(Nej)
Paracetamol i stället för acetylsalicylsyra till små barn	Ja; PGE2 ger högre IL-4-/IFN- γ -kvot	Nej	Nej
Allmänna luftföroreningar	Nej	Nej	Nej

pi från pappan skulle kunna erhålla skydd från bröstmjölken. Denna hypotes skulle möjligen delvis kunna förklara de motstridiga rapporter som finns i litteraturen angående effekten av amning på allergiutveckling.

Under de senaste decennierna har i många länder skett en förändring av fettkonsumtionen, som nu innefattar mindre mättat fett än tidigare och i stället en ökad mängd omättade fettsyror. Detta sammanhänger med en minskad konsumtion av animaliskt fett till förmån för vegetabiliskt fett, som förekommer i margarin och i olika vegetabiliska oljor. Dessa oljor innehåller som regel omega-6-fleromättade fettsyror, t ex linolsyra. I de flesta europeiska länder får barn numera inte heller som för några decennier sedan fiskleverolja som har rikligt med omega-3-fettsyror. I många fall har dessutom konsumtionen av feta fiskar, som innehåller omega-3-fleromättade fettsyror, minskat.

Nyligen framlagda resultat visar att skillnaden i allergiprevalens mellan förutvarande Väst- och Östtyskland motsvaras av en skillnad i margarinkonsumtion, på så sätt att såväl allergiprevalens som konsumtion av margarin (i stället för smör) är betydligt högre i Västtyskland [58]. Vid tolkning av dessa resultat måste man givetvis beakta att det finns flera andra faktorer, t ex graden av luftförorening och infektionspanorama, som skiljer sig åt mellan de två regionerna i Tyskland.

Möjligheten att en skillnad i allergiprevalens skulle kunna orsakas av flera samverkande faktorer belyses av intressanta djurförsök, som nyligen publicerats [59]. I dessa experiment utfodrades råttor med antingen en fiskolja (med omega-3-fettsyror) eller en kontrollolja innehållande omega-6-fettsyror. Efter infektion med en intracellulär bakterie,

Listeria monocytogenes, utvecklade råttor som matats med fiskolja signifikant högre nivåer av IFN- γ i blodet än kontrolldjuren, helt i enlighet med antagandet att fiskolja dämpar syntesen av den interferon- γ -hämmande substansen PGE2.

Beträffande betydelsen av fiskolja är det intressant att notera att astmaprevalensen är låg bland eskimåer, som har ett högt intag av fiskolja [60]. I en studie från Australien fann man att barn som fick en kost som inkluderade fet fisk som lax, tonfisk och sardiner löpte en signifikant lägre risk att få astma än barn uppfödda på annan kost [61]. En annan studie visade att skolbarn av asiatiskt ursprung som bibehöll sina asiatiska matvanor hade en lägre prevalens av astma, hyperreaktivitet och atopi än såväl engelska barn som de asiater som anammat västerländska matvanor [62].

Hypotesen att förändrade kostvanor skulle utgöra en bidragande orsak till den ökade allergiprevalensen stöds sålunda både av epidemiologiska data och av det faktum att det föreligger en plausibel, experimentellt belagd verkningsmekanism för effekten.

Acetylsalicylsyra till små barn

I en intressant, men kanske inte särskilt sannolik hypotes, som nyligen framförts [63], diskuteras huruvida allergiprevalensen delvis kan ha ökat som en följd av att man, framför allt i moderna västliga samhällen, sedan början av 1980-talet har minskat användningen av acetylsalicylsyra till små barn, på grund av risken för den sällsynta, men mycket allvarliga, sjukdomen Reyes syndrom. Aspirin har potent immunmodulerande egenskaper och inverkar på lymfocyternas cytokinproduktion. Vid virala luftvägsinfektioner induceras ett flertal produkter ur arakidonsyra-

kaskaden, särskilt efter den initiala frisättningen av cytokiner [64]. Akuta pro-inflammatoriska cytokiner, t ex IL-1, aktiverar cyklooxygenas 2 (COX-2), vilket leder till bildning av PGE2. Som beskrivits ovan påverkar PGE2 balansen mellan Th1 och Th2 i riktning mot Th2-övervikt. Acetylsalicylsyra blockerar COX-2 och hämmar därigenom PGE2-produktionen, vilket paracetamol inte gör.

Att ersätta acetylsalicylsyra med paracetamol till barn med febrila sjukdomar leder således till att den immunmodulerande effekten av PGE2 får fullt genomslag, vilket befrämjar utvecklingen av allergi och astma. I USA har ökningen av förskrivningen av paracetamol förlöpt parallellt med ökningen av allergiprevalensen [63], men epidemiologiska data i övrigt talar inte för att den globala allergiökningen skulle kunna ha orsakssamband med ett minskat bruk av acetylsalicylsyra.

Dieselavgaser

Ökningen av allergier har skett parallellt med en ökad användning av fossila bränslen. Vissa typer av luftföroreningar från dessa, särskilt dieselavgaser, kan stimulera IgE-bildning både vid experiment in vivo och in vitro [65].

Dieselpartiklar har också visat sig kunna stimulera genexpressionen och bildningen av Th2-cytokiner, t ex i nässekreter [66, 67]. I en studie från Japan har man funnit en högre förekomst av allergi mot japanskt cederträd hos individer som bodde nära en motorväg än hos dem som utsattes för samma pollenmängder men som ej på samma sätt var exponerade för bilavgaser [68].

Tobaksrökning

Bland alla de adjuvansfaktorer som föreslagits kunna bidra till uppkomst av

allergi intar tobaken en särställning. Det visades tidigt, bl a av svenska forskare [69], att tobaksrök, administrerad till råttor, kunde stimulera bildning av IgE-antikroppar. Det har senare visats att denna effekt troligen kan förklaras av den stimulering av IL-4-syntes som tobaksröken ger. Man har även sett höga eosinofila, högre serum-IgE och högre koncentrationer av IL-4 hos barn till rökande föräldrar; dessa barn hade dessutom frekventa respiratoriska symtom [70]. Passiv rökning har visat sig vara en riskfaktor för utveckling av såväl allergisk sensibilisering som obstruktiv respiratorisk sjukdom [71].

Allergiprevention för små barn innefattar som sin troligen väsentligaste del rökförbud för nyblivna föräldrar, även under graviditeten, eftersom passiv rökning under graviditet visat sig vara en riskfaktor inte bara för reducerad lungfunktion hos barnet vid födelsen utan också för tidig sensibilisering, tidiga besvär av obstruktiv bronkit och sedermera astma [1].

Även om rökningen således har en bevisad effekt på allergiutveckling är det dock, att döma av de epidemiologiska data som finns tillgängliga, inte sannolikt att den till någon väsentlig del påverkat den globala allergiökningen.

Fria syreradikaler

Fria syreradikaler, som bildas vid olika inflammatoriska processer, har en hämmande effekt på vissa typer av immunsvär. Ett exempel på detta förhållande är att aktiverade monocyter/makrofager bildar fria radikaler som hämmar framför allt NK-celler, men även T-celler [72]. Ett upphävande av denna effekt med histamin, som i detta sammanhang fungerar som en kraftfull antioxidant, leder till en markant stimulering av NK-cellernas syntes av IFN- γ . En liknande effekt kan erhållas med andra antioxidanter, t ex katalas [10].

Nettoresultatet av behandling med antioxidanter kan därför bli att IFN- γ -syntesen ökar, medan t ex IL-4-syntesen inte påverkas eftersom NK-cellerna inte bildar detta cytokin. Förhållandet att fria syreradikaler har en starkt hämmande effekt på produktionen av IFN antyder att antioxidanter i kosten borde ha en antiallergisk effekt. Det finns emellertid inga epidemiologiska belägg för att en minskad andel av antioxidanter i kosten skulle kunna vara ansvarig för allergiökningen. Det måste dock noteras att blodkoncentrationen av glutathionperoxidas, som är en viktig antioxidant, är onormalt låg hos barn och vuxna med astma [73].

Konklusioner

Prevalensen av atopisk allergi ökar explosionsartat i hela den västerländska

världen. Detta måste med nödvändighet vara betingat av förändringar i miljön. För att utgöra en trolig bidragande orsak till allergiökningen bör en miljöfaktor uppfylla två kriterier, nämligen

- att utöva immunologiska effekter som gör att den s k Th1-/Th2-balansen förskjuts åt Th2-hållet;

- att förekomma i naturen på ett sådant sätt att epidemiologiska fynd beträffande skillnader i allergiprevalens kan förklaras.

Med dessa kriterier som grund kan ett flertal miljöfaktorer förmodas bidra till allergiökningen. Av de faktorer som förtecknats i Tabell I kan en minskad mikrobiell belastning, som främst orsakas av förbättrad hygien, bedömas som den mest troliga orsaken. Förbättrad hygien är associerad med en minskad frekvens av Th1-immunitetsstimulerande infektioner och en ändrad tarmflora.

En annan möjlig orsak är ändrade kostvanor, som kan leda till ändrade förhållanden mellan omega-6- och omega-3-fettsyror och en därav följande ökad syntes av PGE₂, vilket i sin tur leder till förskjutning av Th1-/Th2-balansen åt Th2-hållet.

Ytterligare ett flertal miljöfaktorer har en liknande effekt på Th1-/Th2-balansen, och en ändring av förekomsten av dessa faktorer sammanfaller i flera fall tidsmässigt med ökningen av allergiförekomsten. Det är därför troligt att denna ökning är multifaktoriellt betingad. Flera av de misstänkta miljöfaktorerna har utomordentligt kraftfulla effekter in vitro, och det är därför kanske inte förvånande att allergiprevalensen ökat så mycket som den faktiskt gjort.

Referenser

- Strannegård Ö, Strannegård IL. T lymphocyte numbers and function in human IgE mediated allergy. *Immunol Rev* 1978; 41: 148-70.
- Romagnani S, Parronchi P, D'Elia MM, Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP et al. An update on human Th1 and Th2 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 153-6.
- Benson M, Strannegård IL, Wennergren G, Strannegård Ö. Cytokines in nasal fluids from schoolchildren with seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 143-9.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- Wang Z, Larsson K, Palmberg L, Malmberg P, Larsson P, Larsson L. Inhalation of swine dust induces cytokine release in the upper and lower airways. *Eur Respir J* 1997; 10: 381-7.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser F H, Varonier HSS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensi-

zation in farmers' children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28-34.

- Svensson BG, Hallberg T, Nilsson A, Schütz A, Hagmar L. Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 351-8.
- Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-91.
- Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren GW, Strannegård Ö. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53: 249-54.
- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-8.
- Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450-4.
- Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-6.
- Strannegård IL, Strannegård Ö, Svennerholm L. Essential fatty acids in serum lecithin of children with atopic dermatitis and in umbilical cord serum of infants with high or low IgE levels. *Int Arch Allergy Immunol* 1987; 82: 422-4.
- Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Austr* 1996; 164: 137-40.
- Powell CV, Nash AA, Powers HJ, Primhak RA. Antioxidant status in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 34-8.

En fullständig referenslista kan erhållas från professor Örjan Strannegård, Virologiska laboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Guldhedsgatan 10B, 413 46 Göteborg.

Summary

Why is the prevalence of allergy increasing?

Örjan Strannegård, Inga-Lisa Strannegård

Läkartidningen 1999; 96: 4306-12.

The prevalence of allergic disease is increasing dramatically in industrialised countries. Environmental factors that are putative causes of this increase are to be sought among those that induce a shift in T-helper cell (Th1/Th2) balance toward Th2 immunity dominance, and whose natural occurrence is consistent with epidemiological evidence of regional differences in allergy prevalence. Of such factors, changes in the panorama of bacterial and viral infections, altered intestinal microflora, and changes in dietary habits (particularly increased consumption of omega-6 fatty acids) seem to be the most likely causes of the increased prevalence of allergic diseases. There are also other factors, however, such as diesel exhaust particles, tobacco smoke and environmental toxins, which may partly fulfil the immunological and epidemiological criteria. As several of these putative environmental factors exert powerful effects in vitro, the increase in allergy prevalence is hardly surprising.

Correspondence: Professor Örjan Strannegård, Virology Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Guldhedsgatan 10B, SE-413 46 Göteborg, Sweden.