

Allergene in der Milch

R. Sieber

Eidgenössische Forschungsanstalt für Milchwirtschaft, Liebefeld, Bern

Schlüsselwörter

Milchprotein – Kasein – Molkenprotein – Allergen – Epitop – Kuhmilch – Schafmilch – Stutenmilch – Ziegenmilch

Key words

milk protein – casein – whey protein – allergen – epitope – bovine milk – ovine milk – equine milk – caprine milk

Allergene in der Milch

Die Milchproteine bestehen aus Kaseinen und Molkenproteinen, wobei deren Aminosäuresequenzen seit längerer Zeit aufgeklärt sind. Die Proteine der Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch unterscheiden sich in der Aminosäuresequenz an wenigen Positionen, dagegen deutlich gegenüber der Muttermilch. Die Epitope, die für die allergene Wirkung verantwortlich sind, sind inzwischen für das α_s1 -Kasein, das α -Laktalbumin und das β -Laktoglobulin der Kuhmilch bekannt.

Allergens in milk

Milk proteins are made up of caseins and whey proteins and their sequences of amino acids are known for many years. The proteins of cow's, sheep's and goat's milk differ in the sequence of amino acids on few positions, but noticeable against human milk. The epitopes responsible for the allergenicity are known for the α_s1 -casein, α -lactalbumin and β -lactoglobulin of the cow's milk.

Die Milch der Säugetiere als eine komplexe disperse Lösung besteht im wesentlichen aus Proteinen, Fett, Laktose, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen sowie Wasser (Tab. 1). Unter diesen Bestandteilen

kommen nur das Milchprotein und allenfalls höhermolekulare Hydrolyseprodukte als allergene Substanzen in Frage. Das Auftreten einer durch Milchproteine verursachten Allergie tritt vor allem im Säuglingsalter auf, seltener im Erwachsenenalter [16].

Aufbau der Kuhmilchproteine

Das Protein der Kuhmilch besteht zu etwa 80% aus Kaseinen und 20% aus Molkenproteinen (Tab. 2). Die Kaseine können aufgrund ihrer Primärstruktur* folgendermaßen unterteilt werden: α_s1 - und α_s2 -Kasein mit verschiedenen hydrophoben Phosphoserylresten, β -Kasein und κ -Kasein. α_s1 - und α_s2 -Kaseine sind mit dem κ -Kasein über Disulfidbrücken zu einem Komplex verbunden. Das kalziumreiche κ -Kasein enthält auch noch Monosaccharide in Form der N-Azetylneuraminsäure, Galaktose und dem N-Azetylgalaktosamin. Erwähnenswert ist, daß Prolin verstärkt in den Kaseinen auftritt und Serin in unterschiedlichem Grade phosphoryliert ist [27]. Zu den Molkenproteinen, bei denen es sich um globuläre Proteine handelt und die den Proteinen im Blut und in anderen Sekreten ähnlich oder identisch sind, zählen das α -Laktalbumin, das β -Laktoglobulin (Tab. 3), das Serumalbumin und verschiedene Minorproteine wie das bovine Serumalbumin (BSA), die Immunoglobuline (IgG₁, IgG₂, IgA, IgM, IgE), das β_2 -Mikroglobulin, das Laktoferrin, das Lysozym, das Transferrin und die Enzyme (über 60 verschiedene, wie Lipasen, Lysozym, Plasmin, Proteinasen, Phosphatasen, Laktoperoxidase, Superoxiddismutase, Xanthinoxidase u.a.). Das β -Laktoglobulin liegt in der Milch als Dimeres und bei tiefem pH-Wert als Monomeres vor und ist gegenüber einer sauren Verdauung oder gegenüber Proteinasen relativ stabil. Das α -

*Die Aminosäuresequenz der Milchproteine wurde in den 70er und 80er Jahren aufgeklärt [27] und kann heute im Internet unter Swiss-Prot (<http://expasy.hcuge.ch/sprot/sprot-top.html>) oder auch unter Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=p_s) abgerufen werden.

Manuskript-Eingang:
17. Dezember 1998.

Peer-reviewed

Annahme des überarbeiteten Manuskripts:
4. Februar 1999.

Tab. 1. Zusammensetzung von Kuh-, Ziegen-, Schaf-, Stuten- und Muttermilch (pro 100 g).

Nährstoff	Einheit	Kuhmilch	Ziegenmilch	Schafmilch	Stutenmilch	Muttermilch
Energie	KJ	276	281	400	199	288
Wasser	g	87,5	86,6	82,7	89,7	87,5
Fett	g	3,8	3,9	6,3	1,5	4,0
Kohlenhydrate	g	4,5	4,2	4,6	6,2	7,0
Protein	g	3,3	3,7	5,3	2,2	1,1
Kasein	g	2,7	2,9	4,7	1,2	0,4

Tab. 2. Die wichtigsten Kuhmilchproteine [27].

Proteine	Anzahl Aminosäuren	Molekularmasse Dalton	Konzentration g/L
<i>Kaseine</i>			24 – 28
α_{s1} -Kasein	199	23.600	12 – 15
α_{s2} -Kasein	207	25.200	3 – 4
β -Kasein	209	24.000	9 – 11
κ -Kasein	169	19.000	3 – 4
<i>Molkenproteine</i>			5 – 7
β -Laktoglobulin	162	18.000	2 – 4
α -Laktalbumin	123	14.100	1 – 1,5
Serumalbumin	582	66.300	0,1 – 0,4
Immunglobuline			0,6 – 1
IgG ₁		161.000 – 169.000	
IgG ₂		150.000 – 154.000	
IgA		300.000 – 420.000	
IgM		900.000 – 1.000.000	
Proteose-Peptide		4.000 – 41.000	0,6 – 1,8
Laktoferrin		86.000	

Laktalbumin hat vier Disulfidbrücken und das β -Laktoglobulin deren zwei. Im weiteren kommen in der Milch kleine Mengen an Protein in Form von Zellen und Zellfragmenten vor.

Zudem existieren die Milchproteine in verschiedenen genetischen Varianten, auch als genetischer Polymorphismus bezeichnet. Beim α_{s1} -Kasein treten fünf, beim α_{s2} -Kasein vier, beim β -Kasein sieben, beim κ -Kasein vier, beim β -Laktoglobulin sieben und beim α -Laktalbumin drei genetische Varianten auf. Diese unterscheiden sich meistens durch den Austausch einer Aminosäure oder durch das Fehlen gewisser Aminosäuren. So fehlen beispielsweise bei der α_{s1} -Kasein-Variante A die Aminosäuren 14 bis 26 im Vergleich zur Variante B [15].

Spezifische Aminosäuresequenzen mit Allergiepotential

Sämtliche Milchproteine weisen eine allergene Wirkung auf, doch ist diese unterschiedlich. Welche Komponente des Milchproteins am stärksten allergen ist, wird kontrovers diskutiert. Nach mehreren Untersuchungen muß das β -Laktoglobulin als das Hauptallergen angesehen werden (wahr-

scheinlich, weil es in der Muttermilch nicht vorkommt), gefolgt vom Kasein, dem α -Laktalbumin und Serumalbumin, nach anderen ist Kasein das am stärksten allergisch wirkende Milchprotein [11]. Eine Übersicht über die immunochemische Charakterisierung von Milchallegenen findet sich bei Wal [30].

Die allergene Wirkung wird durch eine Ansammlung potentiell antigener Stellen in einem Protein verursacht. Die Aminosäuresequenz im Protein, gegenüber der Antikörper gebildet werden, wird als antigene Determinante oder als Epitop bezeichnet. Dabei lassen sich zwei Typen unterscheiden: Sequenzdeterminanten, bei denen die Aminosäuresequenz im Protein von Bedeutung ist, und Konformationsdeterminanten, bei denen die dafür verantwortlichen Aminosäuren aufgrund der dreidimensionalen Struktur des Proteins nahe beieinander sind. Bei den Kaseinen, die sich nicht kristallisieren lassen und demzufolge keine definierte Tertiärstruktur haben, spielen vor allem die Sequenzdeterminanten eine Rolle. Eine Identifizierung von Konformationsepitopen ist schwierig, da bei einer Denaturierung des Proteins die native Konformation verändert wird und das Epitop aufbricht. Beispielsweise kann das Erhitzen der Milch (121°C, 20 Minuten) die allergische Wirkung mancher Molkenproteine zerstören, aber diejenige des Kaseins nur reduzieren [8].

Informationen über die Epitope eines Proteins können auf verschiedenen Wegen erhalten werden. Beim klassischen Weg werden die antigenen Eigenschaften von Peptiden getestet, die aus einem Protein enzymatisch oder chemisch gewonnen wurden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Verwendung von synthetischen Peptiden, die der Sequenz des in Frage kommenden Proteins entsprechen. Ein weiterer Zugang besteht darin, Peptide, die sich in der Sequenz überlappen, auf einem festen Träger zu synthetisieren. Diese können direkt mit einem ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)-Testverfahren überprüft werden. Auf diese Weise haben Spuergerin und Mitarbeiter [24] die allergenen Epitope des α_{s1} -Kaseins mit Hilfe der spezifischen Bindung an IgG oder IgE bestimmt. Sie synthetisierten auf inerten Polyethylenträgern 188 Dekapeptide, die sich jeweils durch eine Aminosäure gemäß der bekannten Sequenz des α_{s1} -Kaseins unterscheiden. Sie fanden Pepti-

Tab. 4. Reaktive Spektren humaner IgE- und IgG-Antikörper gegen α - und β -Kasein- sowie β -Laktoglobulinfragmente [17].

α -Kasein Fragment	IgE	IgG	β -Kasein Fragment	IgE	IgG	β -Laktoglobulin Fragment	IgE	IgG
1-54	+	+	1-139	+	+	25-61	+	+
24-150	+	+	106-209	+	+	25-107	+	+
24-199	+	+	157-185	+	+	41-107	+	+
61-123	+	+	186-209	+	+	62-107	+	+
124-135	+	+	1-60	+	-	108-145	+	+
136-196	+	+	1-93	+	-	125-145	+	+
152-193	+	+	26-93	+	-	146-162	+	+
165-199	+	+	110-144	+	-	1-7	-	-
1-23	-	-	132-144	+	-	8-24	-	-
55-60	-	-	1-25	-	-	25-40	-	-
136-151	-	-	61-93	-	-	108-124	-	-
180-190	-	-	110-121	-	-			
197-199	-	-	122-131	-	-			

die IgE-Bindungs­kapazität dieser Peptide überprüft. Dabei reagierte die Sequenz 17-58 am stärksten. Der kompetitive ELISA-Hemmungstest bestätigte dieses Resultat und ergab ebenfalls einen Hinweis für eine IgE-Bindung der Peptide mit der Sequenz 6-10:S-S:115-123 sowie 109-123. Beim Peptid mit der Disulfidbrücke muß es sich um ein Konformationsepitop handeln. Die beiden Peptide 17-58 und 109-123 sind mit den entsprechenden Sequenzen des α -Laktalbumins der Muttermilch zu 81% resp. 87% homolog. Dieses Beispiel zeigt, daß eine hohe Homologie nicht eine allergische Reaktivität ausschließt [14].

Auch Otani und Mitarbeiter [17] haben α - und β -Kasein sowie β -Laktoglobulin mit proteolytischen Enzymen und/oder chemischen Reagentien gespalten, und die erhaltenen Peptidfragmente durch Gelfiltration und/oder Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Mit den erhaltenen, oft sehr langen Peptiden wurde die Reaktivität von IgE- und IgG-Antikörpern klinisch allergischer Kindern mittels einer ELISA-Methode überprüft und mehrere Peptide gefunden, die positiv reagierten (Tab. 4). Es zeigen sich einige Unterschiede im Vergleich zu den Resultaten von Spuergin und Mitarbeitern [24] für das α_{s1} -Kasein und von Ball und Mitarbeitern [1] für das β -Laktoglobulin.

Proteine der Schaf-, Ziegen- und Stutenmilch

Beim Auftreten einer Kuhmilchproteinallergie besteht die Ernährungstherapie im Vermeiden der Kuhmilchproteine. Zu diesem Zwecke wird alternativer Milchersatz wie Sojabohnennährmittel oder Ziegenmilch empfohlen. Möglicherweise wird auch Schaf- und Stutenmilch als Alternative für Kinder mit einer Kuhmilchproteinallergie eingesetzt. Für Erwachsene ist letztere Maßnahme nicht anwendbar [26]. Für die Beurteilung über den möglichen Einsatz bei einer Kuhmilchproteinallergie ist der Aufbau der Proteine dieser drei Milchsorten mit demjenigen der Kuhmilch zu vergleichen.

Der Proteingehalt der Kuh-, Ziegen-, Schaf-, Stuten- und Muttermilch sowie deren Zusammensetzung zeigt einige deutliche Unterschiede auf (Tab. 1). Im weiteren ist das β -Laktoglobulin in der Muttermilch nicht und das α_{s1} -Kasein in der Ziegenmilch nur in geringen Konzentrationen vorhanden. In der Aminosäuresequenz unterscheiden sich diese Milcharten ebenfalls (siehe Tab. 3 für die Aminosäuresequenz des β -Laktoglobulins). Auch bei den Milchproteinen der Schaf-, Ziegen- und Stutenmilch treten genetische Varianten auf [15].

Bei einem Vergleich der α_{s1} - und α_{s2} -Kaseine von Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch er-

gibt sich, daß mehr als 85% der Aminosäuren identisch sind:

- α_{s1} -Kasein: Kuh – Schaf 88,5%, Kuh – Ziege 86,9%, Schaf – Ziege 97,4%.
- α_{s2} -Kasein: Kuh – Schaf 88,9%, Kuh – Ziege 87,9%, Schaf – Ziege 98,1%.

Dagegen ist die Homologie der α_{s1} - und α_{s2} -Kaseine der gleichen Art sehr klein und beträgt nur 20 – 23% identische Aminosäuren. Auch die Aminosäuresequenzen des β -Kaseins, des κ -Kaseins, des α -Laktalbumins und β -Laktoglobulins von Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch unterscheiden sich nur an wenigen Positionen, dagegen deutlich gegenüber der Muttermilch. Einzig diejenigen des α -Laktalbumins von Kuh- und Muttermilch weisen eine große Ähnlichkeit auf, denn 74% der Reste sind identisch und weitere 6% chemisch ähnlich.

Schaf-, Ziegen- oder Stutenmilch als Alternative für Milchproteinallergiker?

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich zur Verwendung von Ziegenmilch als hypoallergisches Lebensmittel für Kinder oder als Substitut von Kuhmilch verschiedene Mitteilungen über Personen, die aufgrund einer allergischen Wirkung gegenüber Kuhmilchprotein unter Ekzemen, Asthma, chronischem Katarrh, Migräne, Kolitis, Heufieber, Magengeschwüren und Bauchschmerzen litten. Ein Fall einer durch ein Kindernährmittel auf Kuhmilchbasis verursachten chronischen Enteropathie bei Kindern wurde nach einem Wechsel auf Ziegenmilch geheilt. Auch wurde über die erfolgreiche Behandlung einer Kuhmilchproteinallergie durch den Ersatz mit einem Kindernährmittel auf Ziegenmilchbasis sowie einer gastrointestinalen Allergie in Kindern mit Eosinophilie nach Verabreichung von Ziegenmilch berichtet. Im weiteren sollen ungefähr 40% der gegenüber Kuhmilchprotein allergischen Patienten Ziegenmilchproteine tolerieren und von 100 Kindern mit einer Kuhmilchproteinallergie soll nur eines mit Ziegenmilch nicht gut gedeihen [18, 31]. Bei sieben von zehn Patienten mit einer Kuhmilchallergie war die Substitution der Kuhmilch durch Ziegenmilch erfolgreich,

in den drei anderen Fällen traten allergische Reaktionen auf [22], und unter 55 Kindern mit einer Kuhmilchproteinintoleranz akzeptierten deren 51 die Ziegenmilch gut [21]. Es ist durchaus möglich, daß der bei den Proteinen verschiedener Milchsorten vorkommende genetische Polymorphismus sich unterschiedlich auf das Auftreten von allergischen Reaktionen auswirken kann [13].

Daß die Situation auf diesem Gebiet kontrovers ist, zeigen jedoch Berichte, die zur Vorsicht bei der Verwendung von Ziegen- wie auch Schafmilch für Patienten mit einer Kuhmilchproteinallergie mahnen. So warnte beispielsweise Jelert [10] vor der Verwendung von Ziegenmilch bei einer Kuhmilchproteinallergie. Bereits in den 60er Jahren wurde gezeigt, daß die Proteine der Kuhmilch immunologisch mit denen der Ziegenmilch verwandt sind [3], und die gekreuzte Radioimmunelektrophorese mit Ziegenmilch als Antigen bestätigte dieses Resultat [7]. In 28 von 31 Patienten konnte eine Kreuzreaktion gegenüber den Proteinen von Kuh- und Ziegenmilch nachgewiesen werden [22]. Auch wurde bereits über einen jungen Mann berichtet, der nach dem Melken von Schafen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Milch, Kasein und β -Laktoglobulin zeigte [29]. Bei zwei jungen Männern zeigten sich allergische Reaktionen nach dem Verzehr von Käsen aus Schaf- oder Ziegenmilch, nicht aber nach einem solchen von Käse aus Kuhmilch [32]. Bei einem fünfjährigen Knaben wurden nach dem Verzehr von Schafmilchkäse anaphylaktische Reaktionen festgestellt, der Hautpricktest war positiv gegenüber frischer Schaf- und Ziegenmilch, aber negativ gegenüber Kuhmilchproteinen [2].

Spuergin und Mitarbeiter [25] haben die allergische Wirkung der α -Kaseine von Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch miteinander verglichen. Diese drei Kaseine wurden mit einer spezifischen IgE- und IgG-ELISA auf Seren von Kindern mit einer Kuhmilchproteinallergie, von Kindern mit einer Atopie ohne Lebensmittelallergie und von gesunden Kindern angewendet. In den Seren von Patienten mit einer Kuhmilchproteinallergie wurde eine signifikant höhere IgE- und IgG-Bindung festgestellt als in den beiden anderen Gruppen von Kindern. Auch zeigte sich, daß die Lücke von acht Aminosäuren in der Sequenz des

α -Kaseins der Schafmilch gegenüber der Kuhmilch immunologisch bedeutungslos ist. Die geringen Unterschiede in der Primärstruktur dieser drei α -Kaseine erzeugen zwar markante Unterschiede in deren IgE- und IgG-Bindungs Kapazität. Von diesen Autoren wird jedoch festgehalten, daß aufgrund der Kreuzreaktion der IgG- und IgE-Antikörper die Ziegen- wie auch die Schafsmilch ein allergisches Potential aufweisen und also für die Ernährung von Patienten mit einer Milchallergie oder von atopischen Patienten nicht geeignet sind. Bei einem Vergleich der Aminosäuresequenz der α_{s1} -Kaseine der Schaf- und Ziegenmilch mit derjenigen der Kuhmilch zeigt sich, daß zwei der von Spuergin und Mitarbeitern [24] gefundenen Hauptepitope und eines der Nebenepitope auch in den α_{s1} -Kaseinen der Schaf- und Ziegenmilch vorhanden sind.

Das β -Laktoglobulin (Tab. 3) und das α -Laktalbumin der Schaf- wie auch der Ziegenmilch unterscheiden sich gegenüber demjenigen der Kuhmilch nur an wenigen Positionen der Aminosäuresequenz. Es müßten deshalb in der Schaf- und Ziegenmilch in etwa die gleichen Epitope vorhanden sein, wie sie in der Kuhmilch von Ball und Mitarbeitern [1] sowie von Maynard und Mitarbeitern [14] ermittelt wurden. Obwohl diese Proteine in ihrer Primärstruktur ähnlich sind, ist es durchaus möglich, daß sich die Tertiärstruktur unterscheidet, womit auch unterschiedliche Konformationsepitope vorhanden sein können.

Über den Einsatz von Stutenmilch bei Kuhmilchallergikern finden sich nur wenig

Angaben in der Literatur, da Stutenmilch nur wenig konsumiert wird. Werden die Aminosäuresequenzen des α -Laktalbumins und β -Laktoglobulins mit denjenigen der Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch verglichen, sind deutliche Unterschiede festzustellen. Doch unterscheidet sich das von Ball und Mitarbeitern [1] nachgewiesene Hauptepitop des β -Laktoglobulins nur an einer Stelle (101), und an zwei Stellen (104 und 105) sind die Aminosäuren vertauscht (Tab. 3). Für die Empfehlung, Stutenmilch als Alternative zur Kuhmilch zu verwenden, ist eine gewisse Vorsicht walten zu lassen. Eine 51 Jahre alte Frau zeigte anaphylaktische Reaktionen gegenüber Stutenmilch, nicht aber gegenüber Kuhmilch [5]. Die durch eine IgE-vermittelte Stutenmilchallergie wird wahrscheinlich durch die hitzelablen Molkenproteine α -Laktalbumin und β -Laktoglobulin verursacht, wobei diese Proteine keine Kreuzreaktion mit den entsprechenden Molkenproteinen der Kuhmilch zeigten [6]. Einer 30-jährigen Frau wie auch einem 14-jährigen Mädchen, die eine respiratorische Allergie gegenüber Pferdeepithelien aufwiesen, wurde empfohlen, Stutenmilch zu trinken. Innerhalb von 30 Minuten bis zu einer Stunde oder wenigen Minuten nach dem Verzehr von Stutenmilch entwickelten beide Personen anaphylaktische Reaktionen [4, 28].

Homogenisieren der Milch

Beim Homogenisieren wird die Milch unter hohem Druck durch Düsen gepreßt, wodurch der mittlere Durchmesser der Fettkügelchen von etwa 3 – 5 auf $< 1 \mu\text{m}$ reduziert wird. Die gesamte Oberfläche der Fettkügelchen wird erhöht und dabei werden Kaseinmizellen und Molkenproteine an diese neuen Fettkügelchen adsorbiert. An Mäusen wurde gezeigt, daß homogenisierte Milch stärker allergisch wirkt und mehr anaphylaktische Reaktionen verursacht als unbehandelte Milch [19, 20]. Auch wurde postuliert, daß rohe Milch nützlich sei, das Entstehen einer Kuhmilchallergie zu verhindern [19]. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie an fünf Kindern mit einer Milchproteinallergie verursachte oral verabreichte rohe, pasteurisierte und homogenisierte/pasteurisierte Milch ebenfalls allergische Reaktionen, jedoch das

Tab. 5. Hautpricktest (mm) mit roher, pasteurisierter und homogenisierter/pasteurisierter Milch und Kaseinhydrolysat bei fünf Kindern mit einer Kuhmilchallergie [9].

Patient-Nr.	roh	pasteurisiert	homog./past.	Kaseinhydrolysat	pos. Ref. ¹	neg. Ref. ²
1	9	11	10	0	4	0
2	4	4	6	0	2	0
3	2	2	2	0	2	0
4	3	6	8	0	3	0
5	3	5	6	0	3	0

¹Positive Referenz: Histamindihydrochlorid 3 mg/ml in 50% Glycerin-Verdünnungsmittel; ²Negative Referenz: 0,5% NaCl + 0,25% NaHCO₃ in 50% Glycerin-Verdünnungsmittel.

Plazebo (hypoallergisches Kindernährmittel auf der Basis von hydrolysiertem Kasein) nicht. Der Hautpricktest war bei allen Kindern positiv, zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Milchsor ten (Tab. 5) [9].

Schluß

In den letzten Jahren konnte beim α_s1 -Kasein und β -Laktoglobulin mit Hilfe von synthetisierten Peptiden die Aminosäuresequenz der Epitope aufgeklärt werden. Bei diesen Proteinen, wie auch beim β -Kasein und α -Laktalbumin, ist ebenfalls die Aminosäuresequenz der mit Hilfe von proteolytischen Enzymen entstandenen Peptide bekannt, die eine allergene Wirkung aufwiesen. Diese Erkenntnisse lassen sich nun mit den Fortschritten auf dem Gebiete der transgenen Tiere zu einer genetischen Manipulation der Milchproteine verbinden. In laktierenden transgenen Tieren können inzwischen pharmakologisch-aktive Proteine und Peptide produziert werden. Diese Erfahrungen lassen es nun in Zukunft als machbar erscheinen, daß auch Proteine, die einen relativ geringen Wert aufweisen und in der Lebensmittelindustrie in großen Mengen verarbeitet werden, von transgenen Tieren produziert werden. So könnte in Zukunft die genetische Modifizierung der Kaseine und Molkenproteine durchaus dazu verwendet werden, die allergene Wirkung dieser Proteine zum Verschwinden zu bringen. Da die heutigen Erkenntnisse an kleinen Tieren gewonnen wurden, sind noch immense Forschungsanstrengungen notwendig, um bei größeren Wiederkäuern zum Ziel zu kommen [12]. Eine Möglichkeit, die heute bereits zur Anwendung gelangt, ist die Verwendung von extensiv hydrolysierten Kindernährmitteln, die für die meisten Kinder mit einer Kuhmilchproteinallergie als sicher gelten, im Gegensatz zu den partiell hydrolysierten Kindernährmitteln [8].

Literatur

- [1] Ball G., M.J. Shelton, B.J. Walsh, D.J. Hill, C.S. Hosking, M.E.H. Howden: A major continuous allergenic epitope of bovine β -lactoglobulin recognized by human IgE binding. *Clin. Exp. Allergy* 24, 758-764 (1994).
- [2] Calvani M., C. Alessandri: Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur. J. Pediatr.* 157, 17-19 (1998).
- [3] Crawford L.V., F.T. Grogan: Allergenicity of cow's milk proteins. IV. Relationship to goat's milk proteins as studied by serum-agar precipitation. *J. Pediatr.* 59, 347-350 (1961).
- [4] Fanta C., C. Ebner: Allergy to mare's milk. *Allergy* 53, 539-540 (1998).
- [5] Gall H., C.M. Kalveram, U. Reichert, W. Sterry: Anaphylaktische Reaktion nach Genuß von Stutenmilchgranulat. *Allergo. J.* 3, 78-80 (1994).
- [6] Gall H., C.M. Kalveram, H. Sick, W. Sterry: Allergy to the heat-labile proteins α -lactalbumin and β -lactoglobulin in mare's milk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 1304-1307 (1996).
- [7] Gjesing B., O. Osterballe, B. Schwartz, U. Wahn, H. Lowenstein: Allergen-specific IgE antibodies against antigenic components in cow milk and milk substitutes. *Allergy* 41, 51-56 (1986).
- [8] Halken S., A. Host: How hypoallergenic are hypoallergenic cow's milk-based formulas? *Allergy* 52, 1175-1183 (1997).
- [9] Host A., E.-G. Samuelsson: Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. A double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 43, 113-118 (1988).
- [10] Jelert H.: [Nutrition with goat's milk in cow's milk allergy is a poor alternative and ought to be discouraged]. *Sygeplejersken* 84 (50), 20-22 (1984).
- [11] König E.: Die Milcheiweißallergie – Ursachen, Diagnose, Behandlung. *Milchwissenschaft Gies sen* 15, 1-158 (1993).
- [12] Leaver J.: Designer milks – the genetic manipulation of milk proteins. *Hannah Research Institute, Ayr, Yearbook* 46-54 (1996).
- [13] Malik Z., R. Bottomley, B. Austen: Allergenic properties of the genetic variants A and B of bovine beta-lactoglobulin. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* 86, 245-248 (1988).
- [14] Maynard F., R. Jost, J.-M. Wal: Human IgE binding capacity of tryptic peptides from bovine α -lactalbumin. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 113, 478-488 (1997).
- [15] Ng-Kwai-Hang K.F., F. Grosclaude: Genetic polymorphism of milk protein. In: Fox P.F.: *Advanced Dairy Chemistry – 1. Proteins.* Elsevier Applied Science, London 1992, 405-455.
- [16] Osterwalder P., A.J. Bircher, B. Wüthrich: Gastrointestinale Kuhmilchallergie vom Spättyp. *Allergologie* 21, 73-77 (1998).
- [17] Otani H., X.Y. Dong, T. Hara, M. Kobayashi, H. Kayahara, A. Hosono: Specificities to milk proteins of human serum antibodies from clinically allergic patients. *Milchwissenschaft* 44, 267-270 (1989).
- [18] Park Y.W.: Hypo-allergenic and therapeutic significance of goat milk. *Small Ruminant. Res.* 14, 151-159 (1994).

- [19] *Poulsen O.M., J. Hau, J. Kollerup*: Effect of homogenization and pasteurization on the allergenicity of bovine milk analysed by a murine anaphylactic shock model. *Clin. Allergy* 17, 449-458 (1987).
- [20] *Poulsen O.M., B.R. Nielsen, A. Busse, J. Hau*: Comparison of intestinal anaphylactic reactions in sensitized mice challenged with untreated bovine milk and homogenized bovine milk. *Allergy* 45, 321-326 (1990).
- [21] *Reinert P., A. Fabre*: Utilisation du lait de chèvre chez l'enfant. Expérience de Créteil. In: Freund G.: Interêts nutritionnel et diététique du lait de chèvre. INRA, Paris 1997, 119-121.
- [22] *Sabbah A., S. Hassoun, M. Drouet*: L'allergie au lait de vache et sa substitution par le lait de chèvre. In: Freund G.: Interêts nutritionnel et diététique du lait de chèvre. INRA, Paris 1997, 111-118.
- [23] *Séto I., L. Négroni, C. Créminon, M. Yvon, G. Peltre, J.-M. Wal*: Allergy to bovine β -lactoglobulin: specificity of human IgE using cyanogen bromide-derived peptides. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 117, 20-28 (1998).
- [24] *Spuergin P., H. Mueller, M. Walter, E. Schiltz, J. Forster*: Allergenic epitopes of bovine α_{s1} -casein recognized by human IgE and IgG. *Allergy* 51, 306-312 (1996).
- [25] *Spuergin P., M. Walter, E. Schiltz, K. Deichmann, J. Forster, H. Mueller*: Allergenicity of α -caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy* 52, 293-298 (1997).
- [26] *Stöger P., B. Wüthrich*: Type I allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 102, 399-407 (1993).
- [27] *Swaisgood H.E.*: Chemistry of the caseins. In: Fox P.F.: *Advanced Dairy Chemistry – 1. Proteins*. Elsevier Applied Science, London 1992, 63-100.
- [28] *Teller J., P. Eng*: Anaphylaktische Reaktion nach Einnahme von Stutenmilch bei bekannter Sensibilisierung auf Pferdeepithelien. *Schweiz. Med. Wschr.* 128 (Suppl. 99), 21S (1998).
- [29] *Vargiu A., G. Vargiu, F. Locci, S. del Giacco, G.S. del Giacco*: Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy* 49, 386-387 (1994).
- [30] *Wal J.M.*: Immunochemical and molecular characterization of milk allergens. *Allergy* 53 (Suppl. 46), 114-117 (1998).
- [31] *Wilken-Jensen K.*: [Nutrition. Goat's milk can be extremely beneficial in cow's milk allergy]. *Sygeplejersken* 84 (50), 23-24 (1984).
- [32] *Wüthrich B., S.G.O. Johansson*: Allergy to cheese produced from sheep's and goat's milk but not to cheese produced from cow's milk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 96, 270-273 (1995).

Dr. R. Sieber
Eidgenössische Forschungsanstalt
für Milchwirtschaft
Liebefeld
Schwarzenburgstraße 161
CH-3003 Bern