

Neue Erkenntnisse aus Stadt-Land-Vergleich zu Neurodermitis-Immunmarkern

Fragestellung: Inwiefern unterscheiden sich die Immunprofile von Kindern mit und ohne Neurodermitis aus ländlichen und städtischen Regionen Südafrikas?

Hintergrund: Fast jedes fünfte Kind aus Südafrika ist heute von Neurodermitis (atopisches Ekzem (AE), atopische Dermatitis) betroffen – die Zahlen aus Deutschland sind ähnlich [1, 2]. Das AE äußert sich unter anderem in trockener Haut, Ekzemen und Juckreiz. Die Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Familien ist stark eingeschränkt.

Es wird davon ausgegangen, dass es verschiedene Endotypen gibt, also unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen, die zu den Beschwerden führen [3]. Die ethnische Herkunft spielt in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Rolle. Beispielsweise haben Kinder afrikanischer Herkunft ein erhöhtes Risiko, am AE zu erkranken. Genetische Variationen, die mit der TH-2-Immunantwort assoziiert sind, erklären den Zusammenhang nur teilweise. Darüber hinaus sind Umweltfaktoren mit Immunmarkern und dem AE assoziiert.

Patienten und Methoden: Es wurden 152 Kinder im Alter zwischen 12 und 36 Monaten aus der südafrikanischen AmaXhosa Population in die alters- und geschlechtsgematchte Fall-Kontroll-Studie aufgenommen (32 Fälle mit AE und 35 gesunde Kontrollen aus Kapstadt; 46 Fälle mit AE und 39 gesunde Kontrollen aus der ländlichen Region Umthatha).

Bei allen Kindern erfolgten ein Skin-Prick-Test und eine klinische Untersuchung mit Blutabnahme. Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Kinder füllten einen Fragebogen mit Angaben zur familiären atopischen Disposition, Haushaltsgröße, Haushaltseinkommen, frühkindlicher Exposition, Medikation und Umweltexposition aus.

Ergebnisse: Unabhängig vom Wohnort wurden bei Kindern mit AE mehr eosinophile Granulozyten und Monozyten, höhere allergenspezifische IgE-Werte sowie niedrigere Level an Interleukin(IL)-17A und IL-23 als bei gesunden Kontrollkindern festgestellt. Die zirkulierenden Level von TARC (ThymusAktivitäts-Reguliertes Chemokin), MCP(Monocyte Chemotactic Protein)-4 und IL-16 waren bei Kindern mit AE im Vergleich zu den gesunden erhöht und positiv mit der Symptomstärke

(SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) korreliert. Hingegen konnten keine Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne AE bezüglich der Gesamtzahl weißer Blutkörperchen, Lymphozyten und neutrophiler Granulozyten oder sonstiger Plasmazytokine gefunden werden.

Originalie

Lunjani N, Tan G, Dreher A et al. Environment-dependent alterations of immune mediators in urban and rural South African children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2022;77(2):569-81

Es juckt, schuppt und quält Kinder und ihre Familien in Südafrika ähnlich wie in Deutschland: das atopische Ekzem. Trotz vieler neuer Erkenntnisse kommt man Präventionsansätzen nur langsam näher.

Eine hyperinflammatorische Subgruppe der Kinder mit AE aus der urbanen Region wies erhöhte IL-4-Werte auf. IL-4 war in dieser Gruppe positiv korreliert mit IL-13, IL-12p70, Interferon(IFN)-Gamma, IL-1beta, IL-2 und IL-10.

Interessanterweise war bei einigen Immunmarkern der Stadt-Land-Unterschied größer als der Unterschied zwischen Kindern mit und ohne AE, zum Beispiel in Bezug auf TNF-alpha, IL-6 oder IL-8. Die meisten Chemokin-Level waren bei Kindern aus ländlichen Regionen im Vergleich zu Kindern aus der Stadt erhöht. Hingegen hatten Kinder aus der urbanen Region höhere Level von IL-22, IL-15, FMS-like Tyrosinekinase, PlGF (Placental Growth Factor) und Basic Fibroblast Growth Factor. Außerdem wurde bei Kindern aus der Stadt eher eine Sensibilisierung gegenüber Eiern festgestellt, während Kinder aus ländlichen Gebieten tendenziell eher gegenüber Erdnüssen und Kuhmilch sensibilisiert waren.

Verschiedene Umweltfaktoren waren mit individuellen Immunmarkern assoziiert: frühkindliche Ernährung, Medikation, Wohnungsfaktoren, Außenraumfaktoren und sozioökonomische Faktoren.

Schlussfolgerungen: Das komplexe Zusammenspiel zwischen Umweltfaktoren und der inflammatorischen Antwort beim AE wurde in dieser Studie deutlich. Eine hyperinflammatorische AE-Subgruppe der untersuchten Stichprobe von Kindern wies besonders hohe inflammatorische Zytokinwerte der TH2- und TH1-Antwort auf. Es handelte sich bei dieser Subgruppe um in der Stadt lebende Kinder mit nur wenig Kontakt zu Tieren und mit Antibiotika- oder Paracetamoleinnahme bereits im ersten Lebensjahr.

Da das Blockieren der TH2-Achse therapeutisch hier nicht ausreichend sein könnte, wäre dies eine Erklärung, warum der humane, monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab, der am IL-4- und IL-13-Rezeptor antagonistisch wirkt, nicht in allen Fällen mit AE wirksam ist.

Hohe IgE-Werte wurden bei Kindern mit AE unabhängig vom Wohnort festgestellt. Ein deutlicher Effekt des Wohnorts wurde allerdings auf zirkulierende Zytokine beobachtet, unabhängig vom AE. Eine erhöhte angeborene Immunantwort wurde bei ländlich lebenden Kindern beobachtet, was mit anderen Studien zu Farmexposition und Immunsystem übereinstimmt. Tierexposition, die Art des Koch- und Heizstoffs sowie ein niedriger sozioökonomischer Status waren mit dem ländlichen Immunprofil assoziiert.

Während aber bisherige Studien zeigen konnten, dass die Aktivierung des Immunsystems durch ländliche Exposition vor Asthma bronchiale schützen konnte, wurde in dieser Studie kein vergleichbarer schützender Effekt bzgl. des AEs beobachtet.

Außerdem haben Lunjani et al. in der aktuellen Studie eine Assoziation von TARC, IL-16 und MCP-4 mit der Entzündung der Haut beobachtet. Gerade für dunkelhäutige Menschen mit AE könnten dies relevante Biomarker für den Schweregrad sein, da z. B. mit dem klinischen Bewertungssystem SCORAD die Symptomstärke bei dunkler Haut unterschätzt wird [4].

– Kommentar von Katharina Zeiser und Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann

Mehr Platz für Biodiversität in unseren Städten!

Die aktuelle Studie zeigt eindrücklich, wie eng verwoben die Genetik, die Umwelt und das Immunsystem miteinander sind. Umwelt schließt nach einem weit gefassten Verständnis nicht nur die natürliche, sondern auch die anthropogene und soziale Umwelt ein. Das AE kann vor diesem Hintergrund als Umwelterkrankung bezeichnet werden [5]. Zum umfassenden Verständnis der komplexen Erkrankung ist also auch die Berücksichtigung einer biopsychosozialen Perspektive erforderlich [6].

Eine traditionelle, ländliche Umwelt erweist sich als protektiv gegenüber dem AE. Die ‚Biodiversitätshypothese‘ erklärt die Zunahme atopischer und inflammatorischer Erkrankungen durch einen Verlust an Biodiversität, der aus der Urbanisierung und dem Klimawandel folgt [7]. Deshalb ist es offenbar unter anderem wichtig, das moderne Stadtleben entsprechend zu gestalten, z. B. durch die Planung von ausreichend Grünflächen.

Die Studie von Lunjani et al. verdeutlicht außerdem die strukturelle gesundheitliche Benachteiligung von Menschen mit dunkler Hautfarbe [8]. Die Anpassung der herkömmlichen Scores, um die AE-Symptomstärke auch auf dunkler Haut adäquat erfassen zu können, sowie die Suche nach geeigneten Biomarkern zur Bestimmung des Schweregrads des AE sind wichtige erste Schritte, um dieser Benachteiligung entgegenzuwirken. In der aktuellen Studie werden TARC, IL-16 und MCP-4 als mögliche Biomarker vorgeschlagen.

Verschiedene Theorien zur Erklärung der Zusammenhänge von Umweltfaktoren und Immunmarkern werden derzeit diskutiert (z. B. die Luftverschmutzung, das Mikrobiom, die Ernährung, der psychosoziale Stress) [9, 10, 11, 12]. Die diversen Erklärungsansätze zum Zusammenhang von natürlicher, anthropogener und sozialer Umwelt sowie Immunprofil müssen weiterhin erforscht werden, um in Zukunft präventiv tätig werden und den betroffenen Patienten angepasste Therapieoptionen anbieten zu können [13].

Literatur

1. Deckers IA et al. PLoS One. 2012;7(7):e39803
2. Schmitz R et al. Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: ... KiGGS Wave 1. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(7):771-8
3. Thijs JL et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):730-7
4. Ben-Gashir MA, Hay RJ. Br J Dermatol. 2002;47(5):920-5
5. Luschkova D et al. Allergol Select. 2021;5:244-50
6. Zeiser K et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(4):835-43
7. Haahtela T. Allergy. 2019;74(8):1445-56
8. Tackett KJ et al. Pediatr Dermatol. 2020;37(1):142-6
9. Botha M et al. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(5):511-21
10. Lockwood KG et al. Physiol Behav. 2018;188:212-20
11. Krämer U et al. J Dermatol Sci. 2009;56(2):99-105
12. De Filippo C et al. Front Microbiol. 2017;8:1979
13. Bieber T et al. Allergy. 2020;75(11):2936-8



Katharina Zeiser, MPH

Umweltmedizin
Medizinische Fakultät, Universität Augsburg
Stenglinstrasse 2
86156 Augsburg
katharina.zeiser@uni-a.de



Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann

Sprecherin CK-Care
Umweltmedizin
Medizinische Fakultät, Universität Augsburg
Stenglinstrasse 2, 86156 Augsburg
Claudia.Traidl-Hoffmann@med.uni-augsburg.de