

Globale Umweltveränderungen und die “epithelial barrier hypothesis”

Nicole Engelbert, Robin Rohayem, Claudia Traidl-Hoffmann

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Engelbert, Nicole, Robin Rohayem, and Claudia Traidl-Hoffmann. 2024. “Globale Umweltveränderungen und die ‘epithelial barrier hypothesis’.” *Die Dermatologie* 75(2): 118–25.
<https://doi.org/10.1007/s00105-023-05286-4>.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright



Globale Umweltveränderungen und die „epithelial barrier hypothesis“

Nicole Engelbert^{1,3} · Robin Rohayem^{1,3} · Claudia Traidl-Hoffmann^{1,2,3}

¹ Lehrstuhl für Umweltmedizin – Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland

² Institut für Umweltmedizin, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Augsburg, Deutschland

³ Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Schweiz

In diesem Beitrag

- Globale Umweltveränderungen und ihre Auswirkungen – ein Überblick
- „Epidemie der Allergien“
- Allergien und Mikrobiom – ein Rückblick
- Bedeutung von Grenzsichten
- „Epithelial barrier hypothesis“
Waschmittel • Feinstaub • Klima • Pollen
- Kontroversen und Herausforderungen
- Management allergischer Erkrankungen – ein Ausblick
Herausforderungen der Exposomforschung • Therapeutische und präventive Ansätze • „Call to action“

Zusammenfassung

Hintergrund: Die globale Belastung mit „non-communicable diseases“ (NCDs) hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen, beeinflusst durch Umweltfaktoren. Für eine Reihe von Erkrankungen wurde eine Assoziation mit einer Schädigung epithelialer Grenzsichten gezeigt.

Ziel: Es wird eine Übersicht über die gesundheitlichen Auswirkungen von Umweltverschmutzung gegeben. Die „epithelial barrier hypothesis“ von Cezmi Akdis wird dargestellt und Mechanismen einer Barrierschädigung werden gezeigt. Schließlich werden mögliche präventive und therapeutische Konsequenzen diskutiert.

Material/Methoden: Zu den relevanten Themen wurde eine PubMed-Suche durchgeführt und ausgewählte Literatur ausgewertet.

Ergebnisse: Eine Vielzahl von Substanzen kann die epithelialen Grenzsichten von Haut, Lunge und Gastrointestinaltrakt beeinträchtigen. Der Prävalenzanstieg der atopischen Erkrankungen könnte durch eine erhöhte Exposition mit barrierschädigenden Stoffen, wie Feinstaub und Waschmittel, (mit-)bedingt worden sein. Ein möglicher pathogenetischer Mechanismus ist die Auslösung und Aufrechterhaltung einer Immunreaktion durch das subepitheliale Eindringen von Mikroorganismen durch geschädigte Epithelien.

Diskussion: Basierend auf der „epithelial barrier hypothesis“ können neue therapeutische und präventive Strategien entwickelt werden. Eine Regulation gefährlicher Chemikalien sowie eine Bekämpfung von Umweltverschmutzung und Klimawandel sind essenziell zur Senkung der Krankheitslast.

Schlüsselwörter

Neurodermitis · Epithelial barrier hypothesis · Exposom · Planetare Gesundheit · Umweltverschmutzung

Die zivilisatorische Entwicklung hat die Artenvielfalt verringert und die Gesundheit der Ökosysteme beeinträchtigt und gefährdet nun auch die Gesundheit der Menschen. Urbanisierung und Lifestyle-Veränderungen haben unsere Lebensbedingungen in den letzten Jahrzehnten grundlegend verändert. Gleichzeitig steigen die Morbidität und Mortalität an umweltbedingten chronisch-entzündlichen Erkrankungen, den „non-communicable diseases“ (NCDs). Wie Umwelt-

einflüsse zur Krankheitsentstehung beitragen und welche Rolle die epithelialen Barrieren des Körpers dabei spielen, ist Inhalt der „epithelial barrier hypothesis“. Im Beitrag möchten wir anhand dieses Konzeptes mögliche Mechanismen einer Barrierschädigung darstellen und präventive und therapeutische Konsequenzen ziehen.

Globale Umweltveränderungen und ihre Auswirkungen – ein Überblick

Während die globalen Durchschnittstemperaturen steigen, werden die Auswirkungen der Klimakrise zunehmend spürbar: Extremwetterereignisse und Hitzewellen nehmen zu, die Pollenbelastung steigt und es drohen Ernährungsunsicherheiten und die Ausbreitung infektiöser Erkrankungen, um nur einige Aspekte zu nennen [1]. Neben dem Klimawandel und dem Verlust der Biodiversität stellt auch die zunehmende Umweltverschmutzung eine immense Bedrohung für die globale Gesundheit dar.

» Auch die zunehmende Umweltverschmutzung stellt eine immense Bedrohung für die planetare Gesundheit dar

Dabei ist allein die Verschmutzung der Außenluft für schätzungsweise 4,5 Mio. vorzeitige Todesfälle jährlich weltweit verantwortlich (Stand 2019; [12]). Vor allem Feinstaub („particulate matter“), Ozon, Stickstoffdioxide und Schwefeldioxide spielen dabei eine Rolle. Der hohen Mortalität liegen dabei häufig pulmonale Erkrankungen, wie Bronchialkarzinome und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), oder kardiovaskuläre Ereignisse, wie die koronare Herzerkrankung (KHK) und Schlaganfälle, zugrunde [1, 34]. Eine Exposition gegenüber Dieselabgasen führt zu endothelialer Dysfunktion. Diese bildet einen möglichen Erklärungsansatz für den beobachteten Anstieg der kardiovaskulären Mortalität [38]. Auch auf andere Weise wirkt Luftverschmutzung gesundheitsschädigend: So wurde eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Feinstaubbelastung, der COVID(„coronavirus disease“)-19-Inzidenz und der Mortalität nach COVID-Infektionen gezeigt [26, 41]. Es bestehen zudem Wechselwirkungen zwischen Luftschadstoffen und Pollen: Luftschadstoffe können Pollen modifizieren, die Freisetzung von Allergenen und ihre Allergenität steigern [5].

Weniger gut untersucht sind die Auswirkungen des Eintrags von Chemikalien in die Umwelt. Während die weltweite Produktion von Chemikalien stark zunimmt,

ist nur wenig über die gesundheitlichen Risiken bekannt, da nur wenige der Substanzen ausreichend untersucht sind [12]. Aus dermatologischer Sicht sind die Auswirkungen auf die Hautbarriere und die mögliche Begünstigung von Hauterkrankungen von besonderem Interesse. Im beruflichen Kontext ist der Zusammenhang zur Belastung mit bestimmten Chemikalien und dem toxischen Kontaktexzem gut etabliert und dieser als Berufskrankheit anerkannt [37]. Doch welche Rolle spielt der alltägliche Kontakt zu Chemikalien im Haushalt? Zuletzt mehrte sich beispielsweise die Evidenz, dass Detergenzien aus Wasch- und Reinigungsmitteln schon in geringen Konzentrationen durch barriereschädigende Wirkung zur Entstehung atopischer Erkrankungen beitragen könnten [8, 27, 29, 35].

» Schon in geringen Konzentrationen könnten Detergenzien zur Genese atopischer Erkrankungen beitragen

Wachsende Besorgnis gilt zudem den gesundheitsschädigenden Effekten von Mikroplastik. Unter Mikroplastik versteht man Plastikpartikel von <5 mm Durchmesser verstanden, die entweder primär in Produkten wie z. B. Kosmetika eingesetzt werden oder sekundär durch Degradierung von Makroplastik entstehen [20]. Mikroplastik ist heute ubiquitär in der Umwelt vorhanden, in Luft, Trinkwasser und Nahrungsmitteln, sodass eine tagtägliche Exposition unvermeidbar ist. In welchem Maße eine Aufnahme in den Körper stattfindet und welche gesundheitlichen Folgen damit verbunden sind, ist Gegenstand aktueller Forschung. Evidenz aus verschiedenen Studien, überwiegend In-vitro- und Tiermodelluntersuchungen, weist jedoch darauf hin, dass nach Ingestion und Inhalation ein Übergang in den Blutkreislauf und eine Translokation in andere Organe möglich sind. Es gibt zudem Hinweise, dass die aufgenommenen Partikel oxidativen Stress verursachen, zytotoxisch wirken können und durch Fremdkörperreaktionen zu chronischer Entzündung führen können [25]. Herausforderungen in der Forschung sind neben der Heterogenität von Mikroplastik auch die eingeschränkte Übertragbarkeit von Tiermodellen sowie die Mes-

sung der Langzeiteffekte bei chronischer Exposition [20].

» Mikroplastik ist ubiquitär – damit ist eine tagtägliche Exposition unvermeidbar

Die Vielfalt der Umweltfaktoren, die sich auf die menschliche Gesundheit auswirken können, werden unter dem Begriff „Exposom“ zusammengefasst. Der Begriff wurde als Gegenstück zum Genom formuliert und soll alle Umwelteinflüsse umfassen, denen ein Mensch vom Beginn der Pränatalperiode an ausgesetzt ist [42]. Zuletzt wurden verschiedene Konzepte entwickelt, welche die Rolle des Exposoms in der Entstehung der atopischen Erkrankungen über den Mechanismus einer epithelialen Barrierschädigung in den Fokus rücken [4, 24].

„Epidemie der Allergien“

Seit den 1960er-Jahren ist die Prävalenz von atopischen Erkrankungen (v. a. allergisches Asthma, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis) weltweit stark angestiegen und hat epidemische Ausmaße erreicht [5]. Die Hintergründe dieser „Epidemie der Allergien“ sind nach wie vor nicht vollständig bekannt, auch wenn heute unumstritten ist, dass Lebensumstände und Umweltfaktoren einen starken Einfluss auf die Zunahme der Prävalenzen haben [22].

Basierend auf den Daten der *Global Burden of Disease Study* sind weltweit 262 Mio. Menschen von Asthma bronchiale und 171 Mio. Menschen von atopischer Dermatitis betroffen (Stand 2019; [30]).

In Deutschland wurde im Rahmen der KiGGS-Welle-2-Studie (2014–2017) gezeigt, dass 16,1% der Kindern und Jugendlichen im Alter von 3–17 Jahren unter mindestens einer der 3 Erkrankungen (allergisches Asthma, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis) litten. Dies zeigt die immense Relevanz der atopischen Erkrankungen für die öffentliche Gesundheit. Interessant ist, dass es für keine der atopischen Erkrankungen eine signifikante Zu- oder Abnahme seit der ersten KiGGS-Basiserhebung (2003–2006) gab. Dies könnte darauf hinweisen, so die Autoren, dass die Entwicklung der Präva-

lenzen sich in Deutschland inzwischen (auf hohem Niveau) stabilisiert [36].

Allergien und Mikrobiom – ein Rückblick

Wie lässt sich diese rapide Zunahme der atopischen und allergischen Erkrankungen erklären? Bereits 1989 beschrieb Strachan eine (negative) Assoziation zwischen der Anzahl der Geschwister und dem Auftreten von Heuschnupfen [33]. Daraus schlussfolgerte er, dass Infektionen (in früher Kindheit oder bereits intrauterin) vor der Entstehung einer allergischen Rhinitis schützen. Diese später als „Hygienehypothese“ bekannte Theorie wurde im Laufe der Zeit immunologisch untermauert, modifiziert und weiterentwickelt [23].

So postulierten Rook et al. mit der „old friends hypothesis“: Die für die Entstehung einer Toleranz relevanten Mikroorganismen seien keine typischen Erreger von Kindererkrankungen, sondern kommensale Mikroorganismen, die während der gesamten menschlichen Evolution präsent gewesen seien, während sich das menschliche Immunsystem entwickelte [28].

Die Bedeutung von Mikroorganismen für die Entwicklung einer Immuntoleranz ist auch Kernaspekt der Biodiversitätshypothese von Haahel: So sei der Verlust der Biodiversität durch Urbanisierung und Umweltveränderungen entscheidend für die Pathogenese der atopischen Erkrankungen, da das Mikrobiom von Haut, Atemwegen und Gastrointestinaltrakt eine regulatorische Wirkung auf das menschliche Immunsystem habe [14].

» Erste Ergebnisse des *Finnish Allergy Programme* sind vielversprechend

Auf Basis dieser Erkenntnisse wurden bereits neue Strategien für Prävention und Management allergischer Erkrankungen in der Praxis formuliert. So wurde das Prinzip *Exposition statt Vermeidung* [14] bereits im *Finnish Allergy Programme* implementiert. Ziel war eine Senkung der Krankheitslast allergischer Erkrankungen durch eine bessere Resilienz und Toleranz. Diese sollte, in Einklang mit der Biodiversitätshypothese, durch einen vermehrten Kontakt mit der Natur, durch eine Abkehr von un-

begründeten Vermeidungsstrategien und durch ein verbessertes Empowerment der Betroffenen erreicht werden.

Die ersten Ergebnisse sind dabei vielversprechend: Obwohl die selbstgesteckten Ziele nicht vollständig erreicht wurden, so konnten die Prävalenzen von Asthma und allergische Rhinitis gesenkt werden, die Anzahl der notfallmäßigen Vorstellungen aufgrund von Allergien, insbesondere bei Kindern, ging stark zurück. Zusätzlich sanken die Krankheitskosten deutlich. Die Erfahrungen aus Finnland könnten als Vorbild für zukünftige Managementstrategien bei atopischen Erkrankungen dienen [15].

Bedeutung von Grenzschichten

Der menschliche Körper steht über verschiedene Grenzflächen in ständigem Kontakt mit der Umwelt. Die Haut sowie die Oberflächen der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts (GIT) haben die Funktion, den Körper vor schädigenden Einflüssen zu schützen und gleichzeitig einen kontrollierten Austausch zu ermöglichen. Auch wenn sich diese unterschiedlichen Barrieren in ihrem spezifischen Aufbau voneinander unterscheiden, so gibt es doch gemeinsame Merkmale: Zu ihren Bestandteilen gehören physikalische, chemische und immunologische Komponenten, konkreter: ein spezialisiertes Epithel, sezernierte Abwehrstoffe, wie Proteasen und antimikrobielle Peptide, sowie Immunzellen und Botenstoffe. Zudem spielt das lokale Mikrobiom entscheidende Rolle. Die Integrität der Epidermis bzw. des Epithels wird durch interzelluläre Verbindungen, wie die „tight junctions“ und „adhaerens junctions“ erhalten [2, 18, 21, 24].

Die Schädigung der Hautbarriere ist bekanntermaßen zentraler Aspekt in der Pathogenese der atopischen Dermatitis [16]. Die Rolle einer Barrierefunktionsstörung in der Entstehung Th2-vermittelter Erkrankungen wurde von Pothoven und Schleimer untersucht und im Rahmen der Barriere-Hypothese formuliert [24]. Eine Reihe von Erkrankungen steht inzwischen im Verdacht, durch eine Beeinträchtigung der epithelialen Barriere, ob nun von Haut, Lunge oder GIT, (mit-)verursacht zu werden. So spielt eine Schädigung des Epithels der Atemwege eine Rolle in der

Pathogenese von Asthma und COPD [2, 3]. Eine Assoziation mit einer Schädigung der Darmbarriere wurde beispielsweise in Bezug auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Adipositas, Diabetes und rheumatoide Arthritis beschrieben [18]. Auch bei neurologischen Krankheitsbildern wie M. Parkinson und multipler Sklerose konnte ein Zusammenhang gezeigt werden [6, 39].

„Epithelial barrier hypothesis“

Mit der „epithelial barrier hypothesis“ formulierte Akdis ein Konzept, das in der Schädigung der epithelialen Barrieren durch Umwelteinflüsse ein Kernelement in der Pathogenese von atopischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen beschreibt. Als mögliche barriereschädigende Substanzen werden u.a. Allergene, Viren, Bakterien, Pilze, Detergenzien aus Wasch-, Spül- und Reinigungsmitteln, Enzyme und Emulgatoren aus verarbeiteten Lebensmitteln, Zigarettenrauch, Dieselabgase, Feinstaub, Ozon, Mikroplastik und Nanopartikel genannt. Somit, so Akdis, ließen sich die steigenden Prävalenzen der letzten Jahrzehnte mit zunehmender Exposition durch Chemikalien im Rahmen der Urbanisierung und durch Lifestyle-Veränderungen erklären [4].

» Aus Barrierschädigung und subepithelialer Mikroinflammation kann ein *Circulus vitiosus* entstehen

Der Mechanismus der Krankheitsentstehung sei der folgende: Auf zellulärer Ebene führe die Schädigung der Barriere über eine Translokation von Hautmikroorganismen zu einer subepithelialen Entzündungsreaktion, welche wiederum eine Th2-Reaktion auslöse. Diese bewirkt über IL(Interleukin)-13 eine Herabregulation von epithelialen Barriereproteinen. Akdis erklärt dies damit, dass eine Th2-Immunreaktion, wie sie u.a. bei der atopischen Dermatitis auftritt, ursprünglich der Beseitigung von Parasiten und Würmern diene, mit dem Ziel, die Hautbarriere zu öffnen, um die Erreger aus der Haut „herauszuwaschen“. Auf diese Weise entstehe ein Teufelskreis aus Barrierschädigung und subepithelialer Mikroinflammation

[4, 7]. Die Th2-Lymphozyten, so Akdis, könnten nun auch in andere Gewebe einwandern und zur Entstehung metabolischer und autoimmuner Erkrankungen beitragen [4].

Die „epithelial barrier hypothesis“ wurde seit der Veröffentlichung in mehreren Reviews diskutiert (u.a. [7, 8, 21]), und es wurden experimentelle Studien initiiert [27].

Im Folgenden möchten wir exemplarisch anhand einzelner Substanzen einen Einblick in den aktuellen Forschungsstand geben, ohne dass wir die Vielzahl und Komplexität möglicher Noxen und Mechanismen im Rahmen dieses Artikels abschließend darstellen können.

Waschmittel

Die Effekte von Detergenzien aus Waschmitteln wurden kürzlich in mehreren Tierversuchen und anhand von Hautbiopsien untersucht. Rinaldi et al. zeigten, dass es nach epikutaner Behandlung mit verschiedenen Waschmitteln und deren Bestandteil Natriumlaurylsulfat bei Mäusen und im Hautmodell bereits auch in geringen Konzentrationen zu einer Barrierschädigung mit gesteigertem transepidermalen Wasserverlust kommt, assoziiert mit einer reduzierten Expression von Barriereproteinen [27].

An Hautbiopsien von Mäusen zeigten Tanzer et al., dass eine Exposition mit handelsüblichen Waschmittel und eine Exposition mit antimikrobiellen Proteasen als Waschmittelbestandteil zu einer Schädigung des Epithels und einer Freisetzung von IL-13 und TSLP („thymic stromal lymphopoietin“) führen, wobei die Haut neugeborener Mäuse im Vergleich zur erwachsenen Haut stärker geschädigt wurde. In-vivo-Mausmodelle zeigten nach Exposition von Waschmittel und Ovalbumin eine gestörte Hautbarriere und eine Sensibilisierung auf Ovalbumin. Nach intranasaler Exposition mit Ovalbumin und gleichzeitiger kutaner Waschmittelanwendung zeigte sich zudem eine ösophageale Eosinophilie [35].

Nach intranasaler Applikation handelsüblicher Waschmittel und Enzymen bei Mäusen wurde auch die Entstehung einer eosinophilen Entzündung der Atemwege, vermittelt durch IL-33 und Aktivierung von

ILC-2 („group 2 innate lymphoid cells“)-Zellen, gezeigt [29].

Feinstaub

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass die kurzfristige Belastung durch Luftverschmutzung infolge eines kalifornischen Waldbrandes mit einer erhöhten Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen für Patienten mit AD (atopische Dermatitis) und Juckreiz verbunden war [11]. Es hat sich gezeigt, dass auch eine langfristige Exposition gegenüber Luftschadstoffen die Entwicklung einer AD fördert [19]. Vor allem jüngere AD-Patienten sind möglicherweise besonders anfällig für Luftschadstoffe [43]. Inwieweit das mit einer nicht ausreichend etablierten

Hautbarrierefunktion verbunden ist, bleibt zu untersuchen.

» Über einen TNF- α -medierten Mechanismus reduziert Feinstaub die Expression von Filaggrin in der Haut

Kim et al. zeigten, dass Feinstaub die Expression von Filaggrin in der Haut über einen TNF („tumor necrosis factor“)- α -medierten Mechanismus reduziert. Dieser Prozess scheint über eine Aktivierung des Arylhydrocarbonrezeptors (AHR) vermittelt. [19]. Dabei handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der u.a. durch verschiedene Chemikalien aktiviert wird und zur zellulären Entgiftung sowie zur Gewebedifferenzierung der Haut beiträgt [10]. Eine Aktivierung des AHR bewirkt

grundsätzlich eine gesteigerte Expression epidermaler Barriereproteine [13]. Es gibt Hinweise, dass sowohl eine verminderte wie auch eine übermäßige Aktivierung des AHR zu Hautbarriereschädigungen führen können [10]. An der Modulation dieser sehr variablen Effekte einer AHR-Aktivierung scheint die Interaktion mit dem Transkriptionsfaktor NRF2 („nuclear factor erythroid 2-related factor 2“) beteiligt zu sein [19], wobei die zugrunde liegenden Mechanismen Gegenstand aktueller Forschung und auch von therapeutischem Interesse sind [10].

Klima

Klimatische Faktoren, einschließlich Luftfeuchtigkeit, UV(ultraviolette Strahlung)-Index, Temperatur und Niederschlag, beeinflussen die Prävalenz der pädiatrischen Neurodermitis. Eine höhere Luftfeuchtigkeit, ein höherer UV-Index und eine höhere Temperatur werden mit einer geringeren AD-Prävalenz in Verbindung gebracht [31]. Eine zu hohe Luftfeuchtigkeit oder zu hohe Temperaturen können jedoch zu Schwitzen führen, was bei einigen Patienten AD auslösen kann. Höhere Heitzage in Innenräumen und Niederschläge werden mit einer erhöhten AD-Prävalenz in Verbindung gebracht [17].

Pollen

Einige Menschen mit Neurodermitis leiden auch zusätzlich unter einer Pollenallergie, wodurch es bei Hitze, Sonnen- und Pollenexposition zu einer akuten Exazerbation der AD kommen kann [9]. Daher ist es wichtig, dass Menschen mit Neurodermitis Schutzmaßnahmen ergreifen, um sich vor UV-Strahlung, Pollen und Hitze zu schützen. Betroffene sollten sich umfassend über Pollenflug, UV-Index und Temperaturverläufe des Tages informieren, um den Alltag entsprechend planen zu können.

Kontroversen und Herausforderungen

Die Pathogenese der atopischen Erkrankungen, insbesondere der atopischen Dermatitis, ist komplex und multifaktoriell [16]. Während zuletzt überwiegend

die Rolle des Mikrobioms im Vordergrund stand [14, 28], rückt zunehmend die epitheliale Barriere in den Fokus [4, 16, 24]. Die „epithelial barrier hypothesis“ ist ein vielversprechendes Erklärungsmodell der Pathomechanismen, die dem „atopischen Marsch“ zugrunde liegen. Akdis ist es gelungen, die Wechselwirkungen zwischen Epithel, Immunsystem und Mikrobiom in einem Konzept zu verbinden.

Ambitioniert scheint vor allem die Erweiterung der Barrierehypothese [24] über die atopischen und autoimmunen Erkrankungen hinaus. Auch wenn sich die Evidenz zu den Zusammenhängen von Barriere-dysfunktionen und neuropsychiatrischen Erkrankungen mehrt, handelt es sich, so Akdis selbst, überwiegend zunächst um Korrelationen, sodass ein Kausalitätsnachweis aussteht [4]. Daher bleibt weiterhin Forschungsbedarf in Bezug auf die exakten zellulären Mechanismen von Barriereschädigung und Immunantwort [21]. Letztlich ist die berühmte Henne-Ei-Frage nicht abschließend geklärt: Ist die Barriere-dysfunktion im Prozess der Krankheitsentstehung tatsächlich Ursache, oder doch eine Folge? Stehen am Anfang vielleicht eher Immundysregulation oder eine Veränderung im Mikrobiom?

Management allergischer Erkrankungen – ein Ausblick

Herausforderungen der Exposomforschung

Klimakrise und Umweltverschmutzung verändern unsere Lebensbedingungen massiv [1]. Die Untersuchung des Exposoms ist auch vor diesem Hintergrund von großem Interesse und entscheidend für die Etablierung von Präventionsmaßnahmen [8]. Die Vielzahl der möglichen Einflüsse, die Komplexität der Wechselwirkung der Faktoren untereinander und mit dem Genom sowie die zeitliche Dimension bergen Herausforderungen in der Erforschung des Exposoms. Fortschritte in Statistik und Bioinformatik, die Implementation von Biomarkern als Expositionsmarker und prospektive Studiendesigns könnten zu einem besseren Verständnis des Exposoms beitragen [40].

Therapeutische und präventive Ansätze

Die Aufklärung der molekularen Mechanismen der epithelialen Barriereschädigung können zur Identifizierung möglicher therapeutischer Zielstrukturen und somit zur Entwicklung neuer Therapieoptionen führen. So wurde das an der Pathogenese Th2-vermittelter Erkrankungen beteiligte Zytokin Oncostatin M als potenzielles therapeutisches Target vorgeschlagen [24]. Steelant et al. zeigten eine erhöhte Aktivität der Histondeacetylase in Nasenepithelzellen von Patienten mit allergischer Rhinitis und konnten über eine Hemmung der Histondeacetylaseaktivität in der Zellkultur die Integrität des Epithels wiederherstellen [32].

» Angesichts der weitverbreiteten Gefahren durch Schadstoffe, muss der Gesetzgeber aktiv werden, um die Bevölkerung zu schützen

Neben der Entwicklung von Strategien zur Stärkung der Barrierefunktion könnte eine Reduktion schädigender Einflüsse zur Vorbeugung von mit einer gestörten Barriere assoziierten Erkrankungen beitragen [4]. Berücksichtigt man allerdings das ubiquitäre Vorkommen vieler Schadstoffe und die Vielzahl potenzieller Noxen [12] scheint eine Vermeidung auf individueller Ebene nur begrenzt praktikabel.

„Call to action“

Die Reduktion der Umweltverschmutzung erfordert Maßnahmen auf lokaler, nationaler und globaler Ebene. Dazu gehören Regulationen zur Reduktion gefährlicher Chemikalien, ein adäquates Müllmanagement und, vor allem, ein Ende der Verbrennung fossiler Energieträger [1, 12].

Fazit für die Praxis

- Klimakrise, Biodiversitätsverluste und Umweltverschmutzung stellen eine massive Bedrohung für die globale Gesundheit dar.
- Eine Schädigung epithelialer Barrieren ist mit einer Vielzahl von Krankheiten assoziiert, insbesondere mit den Erkrankungen des atopischen Formenkreises.
- Basierend auf der „epithelial barrier hypothesis“ könnten neue therapeutische

Strategien entwickelt werden, um über eine Stabilisierung und Wiederherstellung der Barrierefunktion die Krankheitsentstehung und -progression zu verhindern.

- Eine Reduktion schädlicher Einflüsse und ein vermehrter Kontakt zur Natur können zur Prävention von allergischen Erkrankungen beitragen.
- Die Mitigation der Klimakrise und eine Reduktion der Umweltverschmutzung erfordern globale Anstrengungen auf allen Ebenen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann

Lehrstuhl für Umweltmedizin – Medizinische Fakultät, Universität Augsburg
Neusässer Str. 47, 86156 Augsburg, Deutschland
claudia.traidl-hoffmann@med.uni-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Engelbert, R. Rohayem und C. Traidl-Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Agache I, Sampath V, Aguilera J et al (2022) Climate change and global health: a call to more research and more action. *Allergy* 77:1389–1407
2. Aghapour M, Raei P, Moghaddam SJ et al (2018) Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 58:157–169
3. Aghapour M, Ubags ND, Bruder D et al (2022) Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 31:210112
4. Akdis CA (2021) Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol* 21:739–751
5. Bergmann KC, Brehler R, Endler C et al (2023) Impact of climate change on allergic diseases in Germany. *J Health Monit* 8:76–102
6. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB et al (2018) The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain* 141:1900–1916
7. Celebi Sozener Z, Özbey Yücel Ü, Altiner S et al (2022) The external exposome and allergies: from the perspective of the epithelial barrier hypothesis. *Front Allergy* 3:887672
8. Celebi Sozener Z, Özdel Oztürk B, Cerci P et al (2022) Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy* 77:1418–1449
9. Dittlein DC, Gilles-Stein S, Hiller J et al (2016) Pollen and UV-B radiation strongly affect the inflammasome response in human primary keratinocytes. *Exp Dermatol* 25:991–993
10. Edamitsu T, Taguchi K, Okuyama R, Yamamoto M (2022) AHR and NRF2 in skin homeostasis and atopic dermatitis. *Antioxidants* 11:
11. Fadadu RP, Grimes B, Jewell NP et al (2021) Association of wildfire air pollution and health care use for atopic dermatitis and itch. *JAMA Dermatol* 157:658–666
12. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K et al (2022) Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health* 6:e535–e547
13. Furue M, Tsuji G, Mitoma C et al (2015) Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci* 80:83–88
14. Haahela T (2019) A biodiversity hypothesis. *Allergy* 74:1445–1456
15. Haahela T, Jantunen J, Saarinen K et al (2022) Managing the allergy and asthma epidemic in

Global environmental changes and the epithelial barrier hypothesis

Background: The global burden of noncommunicable diseases (NCD) has seen a strong increase in recent decades and attributable to the influence of environmental factors. For a multitude of diseases an association with epithelial barrier damage has been reported.

Objective: This article provides an overview of the health effects of environmental pollution in the context of the epithelial barrier hypothesis of Cezmi Akdis. Additionally, exemplary mechanisms of a barrier damage are described. Finally, possible preventive and therapeutic consequences are discussed.

Material and methods: The PubMed database was searched for the relevant topics and selected literature was reviewed.

Results: A wide variety of substances can damage the epithelial barriers of the skin, lungs and gastrointestinal tract. The rise in the prevalences of atopic diseases could (partly) be due to an increased exposure to barrier-damaging substances, such as particulate matter and laundry detergents. A possible pathogenetic mechanism is the initiation and maintenance of an immune response by subepithelial penetration of microorganisms through damaged epithelia.

Conclusion: Based on the epithelial barrier hypothesis new therapeutic and prevention strategies can be developed. The regulation of hazardous chemicals and the fight against environmental pollution and climate change are necessary to reduce the burden of disease.

Keywords

Neurodermatitis · Epithelial barrier hypothesis · Exposome · Planetary health · Environmental pollution

2020s—Lessons from the Finnish experience. *Allergy* 77:2367–2380

16. Han H, Roan F, Ziegler SF (2017) The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev* 278:116–130
17. Kantor R, Silverberg JI (2017) Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 13:15–26
18. Khoshbin K, Camilleri M (2020) Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 319:G589–g608
19. Kim BE, Kim J, Goleva E et al (2021) Particulate matter causes skin barrier dysfunction. *JCI Insight* 6:
20. Lett Z, Hall A, Skidmore S, Alves NJ (2021) Environmental microplastic and nanoplastic: exposure routes and effects on coagulation and the cardiovascular system. *Environ Pollut* 291:118190
21. Mitamura Y, Ogulur I, Pat Y et al (2021) Dysregulation of the epithelial barrier by environmental and other exogenous factors. *Contact Derm* 85:615–626
22. Pat Y, Ogulur I (2021) The epithelial barrier hypothesis: a 20-year journey. *Allergy* 76:3560–3562
23. Perkin MR, Strachan DP (2022) The hygiene hypothesis for allergy—conception and evolution. *Front Allergy* 3:1051368
24. Pothoven KL, Schleimer RP (2017) The barrier hypothesis and Oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease. *Tissue Barriers* 5:e1341367
25. Prata JC, Da Costa JP, Lopes I et al (2020) Environmental exposure to microplastics: an

- overview on possible human health effects. *Sci Total Environ* 702:134455
26. Prinz AL, Richter DJ (2022) Long-term exposure to fine particulate matter air pollution: an ecological study of its effect on COVID-19 cases and fatality in Germany. *Environ Res* 204:111948
 27. Rinaldi AO, Li M, Barletta E et al (2023) Household laundry detergents disrupt barrier integrity and induce inflammation in mouse and human skin. *Allergy*
 28. Rook GW, Martinelli R, Brunet LR (2003) Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3:337–342
 29. Saito K, Orimo K, Kubo T et al (2023) Laundry detergents and surfactants-induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s . *Allergy* 78:1878–1892
 30. Shin YH, Hwang J, Kwon R et al (2023) Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy* 78:2232–2254
 31. Silverberg JL, Hanifin J, Simpson EL (2013) Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol* 133:1752–1759
 32. Steelant B, Wawrzyniak P, Martens K et al (2019) Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 144(247):1242–1253.e1
 33. Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299:1259–1260
 34. Strak M, Weinmayr G, Rodopoulou S et al (2021) Long term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the ELAPSE project: pooled analysis. *BMJ* 374:n1904
 35. Tanzer J, Meng D, Ohsaki A et al (2022) Laundry detergent promotes allergic skin inflammation and esophageal eosinophilia in mice. *PLoS ONE* 17:e268651
 36. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018) Allergic diseases in children and adolescents in Germany. Results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study and trends. *J Health Monit* 3:3–16
 37. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH et al (2022) Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Derm* 86:357–378
 38. Törnqvist H, Mills NL, Gonzalez M et al (2007) Persistent Endothelial Dysfunction in Humans after Diesel Exhaust Inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 176:395–400
 39. Van ISCD, Derkinderen P (2019) The intestinal barrier in Parkinson's disease: current state of knowledge. *J Parkinsons Dis* 9(s329):323
 40. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási A-L, Miller GW (2020) The exposome and health: where chemistry meets biology. *Science* 367:392–396
 41. Veronesi G, Matteis SD, Calori G et al (2022) Long-term exposure to air pollution and COVID-19 incidence: a prospective study of residents in the city of Varese, Northern Italy. *Occup Environ Med* 79:192–199
 42. Wild CP (2005) Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1847–1850
 43. Ye C, Gu H, Li M et al (2022) Air Pollution and Weather Conditions Are Associated with Daily

Outpatient Visits of Atopic Dermatitis in Shanghai, China. *Dermatology* 238:939–949