

Claudia Traidl-Hoffmann^{1,2,3,4}

¹ Lehrstuhl für Umweltmedizin, UNIKA-T, Technische Universität München, Augsburg, Deutschland

² CK-CARE, Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education, Davos, Schweiz

³ Institut für Umweltmedizin, Helmholtzzentrum München, German Research Center for Environmental Health, München, Deutschland

⁴ Ambulanz für Umweltmedizin, Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Allergie – eine Umwelterkrankung!

Einleitung

Im Jahr 2006 wurde der Begriff „Allergie“ 100 Jahre alt. Geprägt wurde er 1906 von Freiherr Clemens von Pirquet, einem Wiener Kinderarzt. Allergien stellen mittlerweile die häufigste chronische Erkrankung in Deutschland und Europa dar [1]. Sie gehören zu den sogenannten „noncommunicable diseases“, kurz NCDs (nichtübertragbare Erkrankungen). NCDs werden von der WHO als die Erkrankungsgruppe angesehen, die die größte medizinische Herausforderung aktuell und in den nächsten Jahren darstellt. Zu den NCDs gehören kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Diabetes, Asthma und Allergien. Allen gemeinsam sind die Beeinflussbarkeit durch Umweltfaktoren und die chronische Entzündung.

Erst kürzlich konnte dargestellt werden, dass Kinder mit Allergien erhöhte CRP-Werte (C-reaktives Protein) aufweisen, was zwei Dinge widerspiegelt: Die Allergie ist begleitet von einer chronischen Entzündung, und die Allergie stellt eine Systemerkrankung dar [2]. Allergien stellen die am frühesten im Lebensverlauf auftretende und die häufigste NCD dar. In der jüngeren Bevölkerung sind Allergien mit über 30 % Erkrankten weit verbreitet und führen über alle Altersklassen hinweg zu deutlichen Einbußen in der Lebensqualität, aber auch zu sozioökonomischen Schäden durch die verminderte Leistungsfähigkeit in Schule, Studium und Beruf. Das Spektrum der Allergien ist außerordentlich vielfältig und betrifft viele Organe wie die

Haut und Schleimhäute, die Atemwege und den Gastrointestinaltrakt. Die Pathogenese der Allergie stellt sich ähnlich divers dar. Wir unterscheiden Allergien vom Typ I bis zum Typ IV. Eine sehr hohe sozioökonomische und umweltspezifische Relevanz besitzen dabei gerade der Typ I und der Typ IV. Die Typ-I-Allergie ist eine IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion, die mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen kann: Rhinitis, Urtikaria, allergischem Asthma oder im Akutfall mit anaphylaktischem Schock. Somit kann die Typ-I-Allergie im schlimmsten Fall tödlich verlaufen. Die Typ-IV-Allergie ist gekennzeichnet durch eine T-Zell-vermittelte Reaktion, welche verzögert auftritt. Das klassische klinische Bild der Typ-IV-Allergie stellt die Kontaktallergie dar – eine der häufigsten Berufsdermatosen. Der Fokus dieser Übersichtsarbeit liegt auf der Typ I-Allergie mit einem kurzen Exkurs in die aerogene Kontaktallergie.

Allergien – die Pandemie des 21. Jahrhunderts?

Zusammen mit den Allergien haben umweltbedingte, chronisch entzündliche Erkrankungen in Form der oben erwähnten NCDs stark zugekommen. Die Zunahme der Allergiehäufigkeit wird auf unterschiedliche Faktoren zurückgeführt. Seit der Erkenntnis, dass die „Umwelt“ epigenetische Veränderungen induzieren kann, wird diesem Faktor ein ganz entscheidender Einfluss attestiert. Das wird nur dann erklärlich, wenn „Umwelt“ als Begriff breit definiert wird,

also anthropogene, biogene, nutritive und psychosoziale Aspekte sowie das Lebensumfeld und die Lebensgewohnheiten miteinbezieht. Es existieren unterschiedliche Hypothesen zur Zunahme von Allergien, von der Urwaldhypothese bis zur Hygienehypothese, die allesamt nur Mosaiksteine im Gesamtbild darstellen [3]. Der Verlust an Diversität zieht sich als angenommene Ursache wie ein roter Faden durch die Publikationen: es herrsche ein Mangel an Biodiversität, abwechslungsreicher Ernährung und einem diversen Mikrobiom – und damit an Veränderung von dauerhaft präsenten Umweltfaktoren. „Hohe Diversität“ bleibt eine deskriptive Aussage, deren Funktion genauer geklärt werden muss, bevor die neuen Erkenntnisse in der Prävention nutzbar werden. Und Prävention kann die einzige langfristige Antwort auf eine Pandemie sein.

Nach Schätzungen leiden in der EU zwischen 44 Mio. und 76 Mio. der 217 Mio. Erwerbstätigen an Allergien. Das sind in etwa 20 bis 25 % aller Erwerbstätigen. Neue Daten zeigen, dass 90 % dieser Patienten unzureichend oder gar nicht behandelt sind. Sozioökonomische Schäden durch verminderte Leistungsfähigkeit in Schule, Studium und Beruf sind die Folgen. Die negativen wirtschaftlichen Folgen sind immens. Kürzlich wurden Kosten zwischen 55 und 151 Mrd. Euro pro Jahr beziffert, die durch diese unzureichende Therapie entstehen. Dem kann ein Vielfaches Weniger an Geld pro Jahr und Individuum gegenübergestellt werden, um einen Patienten mit einer Allergie

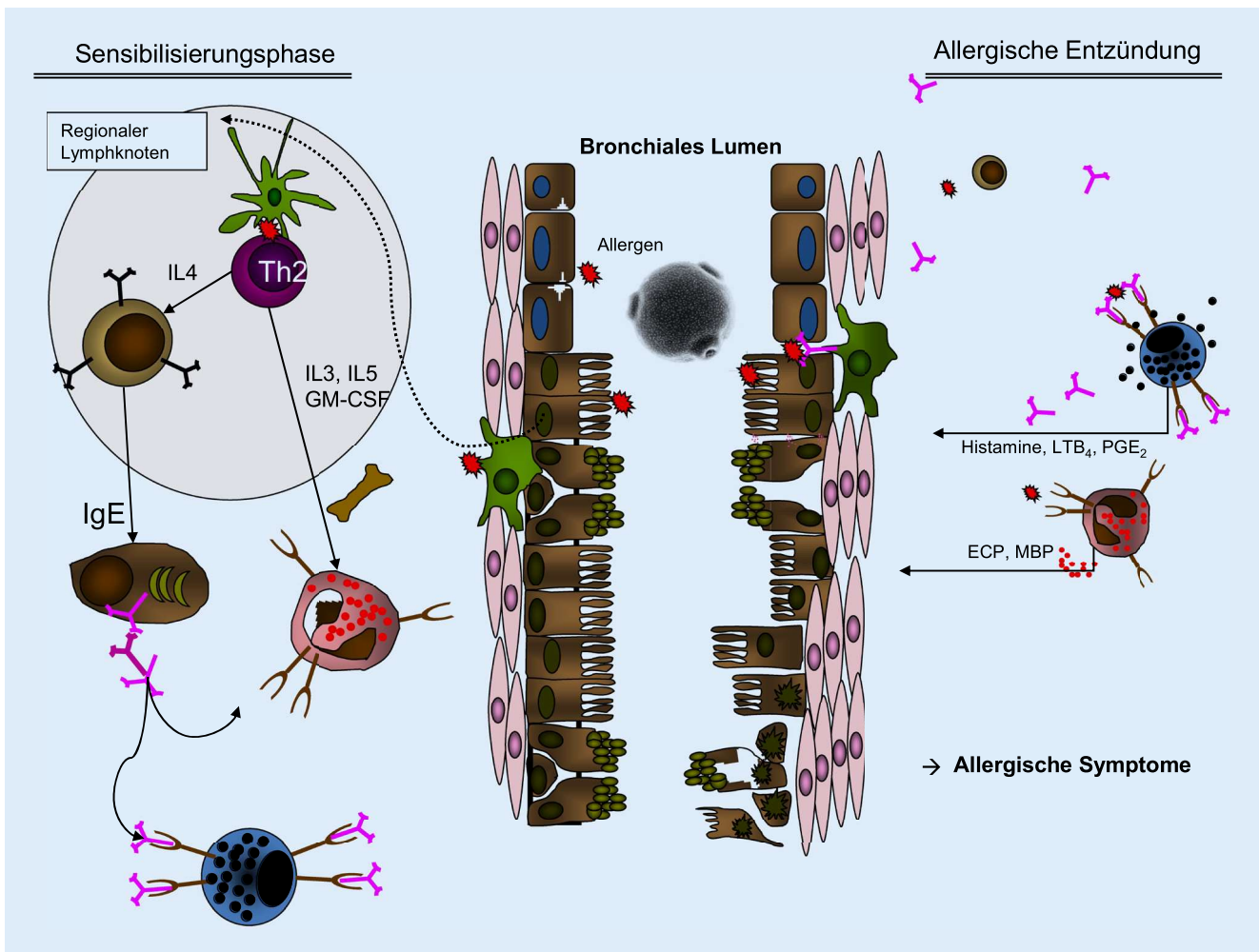


Abb. 1 ▲ In der Mitte eine Bronchie mit einem Pollen als Allergenträger, den Allergenen (und den mit Cilien versehenen Epithelzellen). Darunter mukosale dendritische Zellen. Links die Sensibilisierungsphase, in der eine dendritische Zelle (grün) das Antigen zu einem regionalen Lymphknoten transportiert. Dort führt die Antigen-Präsentation zur Aktivierung der T-Helferzelle vom Typ Th2, die durch Zytokine daraufhin (hauptsächlich IL4) B-Lymphozyten dazu veranlasst, sich in IgE-Moleküleproduzierende Plasmazellen auszdifferenzieren. IgE wird von den Rezeptoren von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden. Rechts die allergische Entzündung: Antigene werden von den IgEs an dendritische Zellen gebunden. Wird ein Antigen an zwei benachbarte IgEs von Granulozyten kreuzgebunden, so geben diese Mediatoren ab. Die Mediatoren wiederum bewirken u. a. eine Kontraktion der Bronchien und die Erweiterung und Erhöhung der Permeabilität der Gefäße. Die Folge sind Anschwellen der Gefäße, Ödembildung und Entzündungsreaktion der Schleimhaut

effektiv zu behandeln, z. B. mit einer spezifischen Immuntherapie [4]. Es gibt also Handlungsbedarf auf allen Ebenen – von der Forschung über die klinische Versorgung und Edukation bis zur politischen Umsetzung und Unterstützung von Präventionsmaßnahmen.

Die Allergie – eine spezifische immunologische Reaktion mit klinischen Symptomen

Zu einer Allergie kommt es, weil das Immunsystem einen an sich harmlosen Umweltfaktor bei Kontakt als schädliche Sub-

stanz identifiziert, daraufhin eine spezifische Reaktion entwickelt und bei jedem weiteren Kontakt mit dem entsprechenden Umweltfaktor eine Entzündungskaskade (Abb. 1) auslöst. Die Entzündung selbst entsteht zunächst am Ort des Kontaktes, kann sich von dort jedoch systemisch ausbreiten. Die dadurch entstehenden Krankheitssymptome sind nicht spezifisch für eine Allergie und manifestieren sich z. B. in Form einer Rhinitis, eines Angioödems, einer Urtikaria, einer generalisierten Hautrötung, eines Asthmas oder einer Diarrhöe. Die eigentlich ungefährlichen Umweltfaktoren sind

meist Proteine aus Pollen oder von Milben, können aber auch in Medikamenten oder Nahrungsmitteln und vielen weiteren Quellen enthalten sein. Vom Immunsystem sind diesbezüglich keine Grenzen gesetzt, weil durch die natürliche Rekombinationsfähigkeit von B- und T-Zell-Rezeptoren grundsätzlich auf jedes erdenkliche Umweltallergen eine spezifische Reaktion möglich wäre. Allerdings ist bis heute nicht abschließend erforscht, warum wir nur auf so wenige Umweltstoffe allergisch reagieren und viele andere keine immunrelevante Reaktion auslösen. Die Frage, was ein Allergen zum

Allergen macht, ist nicht abschließend geklärt [5].

Eine allergische Reaktion besteht immer aus einer Sensibilisierungsphase und einer Entzündungsphase (■ Abb. 1). In der Sensibilisierungsphase bilden sich nach dem Erstkontakt mit dem Allergen spezifische Antikörper (IgE im Falle einer Soforttyp-Allergie). Der zweite oder jeder weitere Kontakt mit dem Allergieauslöser kann zur allergischen Erkrankung führen, also eine Entzündung hervorrufen. Zu unterstreichen ist, dass eine Sensibilisierung nur in Kombination mit den entsprechenden Symptomen eine allergische Erkrankung darstellt. Die Sensibilisierung allein, also ein Laborbefund mit dem Nachweis von spezifischem IgE, darf nicht als Allergie diagnostiziert werden. Der symptomfreie Zustand kann dabei jahrelang bestehen. Was im Immunsystem schließlich zum Toleranzbruch führt, ist bislang unklar. Der Nachweis von allergenspezifischem IgG ist bei der Typ-I-Allergie ohne diagnostischen Wert und wird nicht selten fehlinterpretiert oder gar für Fehler-nährvorgaben herangezogen, was insbesondere bei Kindern dramatische Folgen auf die normale Entwicklung haben kann. Der Nachweis von allergenspezifischem IgG₄ ist sogar eher ein Marker für eine natürliche Schutzfunktion des Körpers. Das zeigt sich darin, dass IgG₄ mitunter auch bei der spezifischen Immuntherapie ansteigt. Somit wäre das Therapieren dieser Schutzfunktion sogar kontraproduktiv für die körpereigene Immunregulierungsfähigkeit. Die exogen allergische Alveolitis stellt eine Sonderform der allergisch bedingten Lungenentzündung dar. Ihr zu Grunde liegt eine Typ-III-allergische Reaktion mit einer Präzipitation von IgG-Antikörpern (manchmal auch IgA) zusammen mit einer zellulären Immunreaktion vom Typ IV. Hier ist das allergen-spezifische IgG (bei Vögeln und Saccharopolyspora rectivirgula auch IgA) für die Diagnostik wichtig und richtungweisend. [6].

Der „natürliche“ Verlauf der Allergie

Die Allergie ist auch insofern eine außer-gewöhnliche immunologische Reaktion,

C. Traidl-Hoffmann

Allergie – eine Umwelterkrankung!

Zusammenfassung

Die Zunahme von Allergien stellt ein Phänomen dar, das sich in allen – industriell gesehen – schnell sich entwickelnden Ländern beobachten lässt. Lange Zeit ging die Wissenschaft davon aus, dass allein eine genetische Prädisposition für die Entstehung einer Allergie notwendig sei. Heute ist man einen Schritt weiter, mit dem Wissen um Umweltfaktoren, welche die Gene bzw. das Abschreiben von Genen in den Zellen verändern können. Epidemiologische Studien haben inzwischen Umweltfaktoren identifiziert, die protektiv oder fördernd bei der Allergieentstehung wirken. Einen neu erkannten Umweltfaktor stellt das Mikrobiom dar – sowohl das Mikrobiom der Umwelt als auch des Darmes. Gemeinsames Thema vieler Studien ist die Diversität: Eine hohe

Diversität des Mikrobioms korreliert mit einem geringeren Allergierisiko. Die molekularen Grundlagen dieser beschreibenden Ergebnisse gilt es nun auf allen Ebenen weiter zu analysieren – vom Organ über die Zelle bis hin zu klein(st)molekularen Strukturen wie den Genen. Für Immunologen geht es im Speziellen darum, Einflussfaktoren und Wirkungswege der Allergene zu verstehen und die daraus gewonnen Erkenntnisse anschließend für das goldene Ziel der Allergieforschung anzuwenden – die Prävention.

Schlüsselwörter

Typ-I-Allergie · Umwelt · Epigenetik · Adjuvantien · Pollen

Allergy – an environmental disease

Abstract

The increase in allergies is a phenomenon that is being observed in all fast-developing countries. For a long time, science has taken as a starting point that solely a genetic predisposition is a precondition for the development of an allergy. Today, knowledge of environmental factors that can alter genes or the transcription of genes in the cells, has improved. Epidemiological studies have meanwhile identified several environmental factors that have a protective or supporting effect on allergy development. The environmental microbiome has recently gained central interest. A common theme in most of the studies is diversity: reduced diversity is correlated with enhanced risk for chronic inflammatory diseases and allergy.

It is now of great interest for research to further analyze such environment–gene and/or environment–human interactions on all levels – from organs to cells to small and microstructures such as genes. For immunologists, it is specifically about understanding the influencing factors and effector pathways of allergens, and to apply thereby obtained insights in the follow-up for the ultimate goal of allergy research – prevention.

Keywords

Type I allergy · Environment · Epigenetics · Adjuvants · Pollen

da sie einen sogenannten „Etagenwechsel“ durchlaufen kann (■ Abb. 2). Die erste Etappe der Allergie ist oft das atopische Ekzem, das meist nach dem 3. Lebensmonat auftritt [7]. Zu diesem Zeitpunkt bestehen oft noch keine chronisch manifestierten Allergien. Laut einer wissenschaftlichen Hypothese bedingt eine genetische Barrierestörung der Haut die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Allergieausbildung, da die Durchdringung von Allergenen und Triggerfaktoren durch die Oberhaut in tiefer gelegene Haut-

schichten verstärkt wird. Zu dieser Hypothese passt auch, dass Patienten mit einem angeborenen Barrieredefekt (prädisponiertes genetisches Merkmal; Filaggrin-Mutation) ein erhöhtes Risiko haben, eine Kontaktallergie oder eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln [8, 9].

Die Nahrungsmittelallergie stellt meistens die zweite Etappe des Etagenwechsels dar und kann bereits im ersten Lebensjahr beginnen. Im Kindesalter treten vor allem Fisch-, Weizen-, Soja-, Ei- oder Milch-Allergien

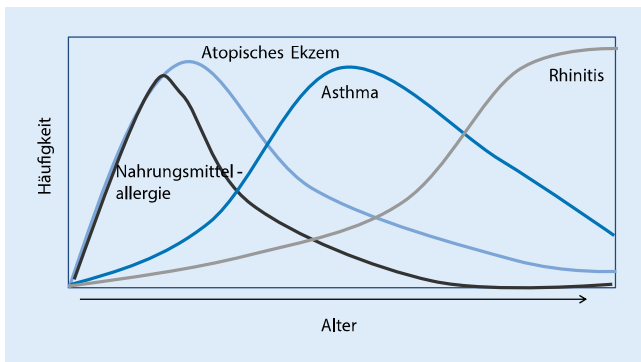


Abb. 2 ▲ Karriere eines allergischen Individuums: Allergische Erkrankungen treten im Lebensalter sequenziell auf. Das atopische Ekzem und die Nahrungsmittelallergie gehören zu den zuerst auftretenden allergischen Erkrankungen. Rhinitis und Asthma treten meist später auf. Dieser Wechsel wird auch als „Etagenwechsel“ der allergischen Erkrankungen bezeichnet

auf. Bei Erwachsenen füllen eher Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien das Krankheitsspektrum aus, aufgrund von neu entstandenen Kreuzreaktionen mit bereits vorhandenen allergischen Immunreaktionen. Dies impliziert, dass Kinder diese Nahrungsmittelallergien später „verlieren“, also immunologisch gesehen eine Toleranz entwickeln. Dieser „natürliche“ Mechanismus muss durch Forschung erst noch nachvollzogen werden. Möglicherweise könnten chronisch erkrankte Kinder ihr atopisches Ekzem oder ihre Nahrungsmittelallergie rechtzeitig wieder „verlieren“ und gesunden, bevor sie als Folgeerkrankung ein Asthma oder eine Rhinitis entwickeln, eine weitere Etappe im Etagenwechsel. Bis heute versuchen wir durch medizinische Forschung herauszufinden, welche Biomarker uns hierbei prognostisch weiterhelfen werden. In der täglichen Praxis beobachten wir seit Jahren zusätzlich eine stetig zunehmende Häufigkeit von atopischem Ekzem im Alter. Die Gründe hierfür sind ebenfalls nicht abschließend ermittelt worden. Epidemiologische Studien werden uns hier weiterhelfen, diese Beobachtung auf molekularer Ebene nachzuvollziehen.

Auslöser von Allergien

In Europa sind es vor allem Pollen windbestäubter Pflanzen, wie etwa von Gräsern oder der Birke, die Allergien auslösen können. Dabei konnte die Forschung bislang sogenannte (Haupt-)Allergene identifizieren. Untersuchungen

der letzten Jahre haben allerdings gezeigt, dass diese Pollenallergene, bzw. die spezifische Immunantwort auf sie, nicht allein für die allergische Reaktion verantwortlich sein können. Vielmehr ist daran auch eine Vielzahl von (niedermolekularen) Substanzen beteiligt, welche der Pollen beim Kontakt mit der Schleimhaut der Atemwege freisetzt. Diese Mediatoren aus Pollen aktivieren eher unspezifisch das angeborene Immunsystem, können dabei als Gefahrensignal wirken und eine proallergische Immunantwort propagieren [10]. Auf Grundlage dessen kann bei einigen Menschen eine Allergie entstehen – andere hingegen reagieren nicht allergisch. Was den Allergiker letztendlich zum Allergiker macht, ist bis heute nicht abschließend geklärt [11].

Weitere häufige Auslöser von Allergien stellen Umweltfaktoren wie etwa Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Nahrungsmittel dar. Insbesondere die Sensibilisierung und die allergischen Symptome gegenüber Nahrungsmitteln nehmen in den letzten Jahren stark zu. Die genaue Ursache für diesen Anstieg ist bislang unklar, kann aber mit der Diversität sowohl in einer Abnahme der Vielfalt der zugeführten Lebensmittel als auch mit der Zunahme von Monokulturen bei der Herstellung in Verbindung stehen. Denn nicht nur die breite Auswahl von Lebensmitteln, sondern auch das diverse Mikrobiom, welches auf pflanzlichen wie tierischen Produkten zu finden ist, kann als entscheidender Faktor für die Entstehung von Nahrungsmittelintoleranzen in Erwägung gezogen werden.

Eine besondere Form der Allergie, die gerade im umweltmedizinischen Alltag eine zentrale Rolle spielt, ist die aerogene Kontaktallergie, eine Form der Allergie, die in ihrer Prävalenz unterschätzt wird und nach Studien des IVDK gerade in Verbindung mit Berufsdermatosen von hoher Bedeutung ist [12]. Ihr zugrunde liegt eine Typ-IV-Reaktion, also eine zellvermittelte Immunreaktion, die mit einem Ekzem als klinischem Leitsymptom einhergeht. Nicht selten kommt es in der Initialphase auch zu Symptomen wie Rhinitis oder asthmatischen Beschwerden. Auslöser sind Duftstoffe, Epoxidharze, Medikamente [13] und mit steigender Häufigkeit Methylisothiazolinon [14, 15].

Zunahme von Allergien durch einen veränderten Lebensstil

Eine starke Zunahme von Allergien trat parallel zur Aneignung des sogenannten „westernized life style“ auf [1]. Diese Beobachtung wurde in unterschiedlichen epidemiologischen Studien beschrieben. Die einmalige Gelegenheit, einen solchen Trend quantitativ zu analysieren, ergab sich nach der Wiedervereinigung Deutschlands. Direkt nach der Wende wurden zu diesem Zweck epidemiologische Studien in beiden Teilen Deutschlands durchgeführt. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu Ostdeutschland eine höhere Allergieprävalenz in Westdeutschland. Auch allergische Symptome wie Asthma und Heuschnupfen traten häufiger in Westdeutschland auf [16]. Dieser Unterschied nivellierte sich ungefähr zehn Jahre nach der Wiedervereinigung. Als Ursachen dafür wurden unter anderem die Tatsachen herausgearbeitet, dass in „westlichen“ Lebensverhältnissen immer mehr Kinder ohne (mehrere) Geschwister aufwachsen (Einzelkindstatus), dass das Heizen mit fossilen Brennstoffen abnimmt und die verkehrsabhängige Umweltbelastung zunimmt.

Eine 2003 und 2013 in Polen durchgeführte Studie hatte zum Ziel, den Unterschied der Allergieprävalenz vor und nach der Anbindung an die Europäische Union zu untersuchen. Hier zeigte sich im Jahr 2003 eine starke Diskrepanz der dortigen urbanen Gebiete mit 20 % zu

ruralen Arealen mit gerade einmal oder immer noch 7 % Allergieprävalenz. 2013 hatte sich die Allergieprävalenz in den urbanen Regionen nicht geändert. Hingegen waren die Allergieraten im ländlichen Gebiet auf 20 % gestiegen, was unter anderem mit einem signifikant reduzierten Kontakt mit Tieren einherging [17].

Diese Ergebnisse ergänzen Beobachtungen bei Kindern von traditionell betriebenen Bauernhöfen oder traditionell lebenden Amish. Sie weisen im Vergleich zu Kindern von „modernen“ Bauernhöfen ein geringeres Risiko auf, Allergien und Asthma zu entwickeln. Das Risiko ist ebenfalls geringer als bei Kindern der Hutterer, die zwar auch ein traditionelles Bauernleben führen, allerdings mit modernen Maschinen arbeiten [18]. Diese Studien unterstützen die Beobachtung, dass eine Modernisierung der Gesellschaft mit einem erhöhten Allergierisiko einhergeht. Da es heute illusorisch anmutet, allen Menschen einen traditionellen Lebensstil aufzuoktroieren, muss es die moderne Wissenschaft schaffen, die protektiven Umweltfaktoren aus traditionellen Lebensstilen, wie den frühen Kontakt mit Tieren und der Natur, zu identifizieren und diese in die Präventionsentwicklung zu integrieren.

Hohe Diversität der Umwelt- einwirkung als protektiver Faktor

Nach der vollständigen Aufschlüsselung des menschlichen Genoms steht derzeit das sogenannte zweite Genom des Menschen im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses: das Mikrobiom. Dieses umfasst alle Mikroben eines Körperkompartiments. Neueste Ergebnisse zeigen, dass die Diversität der Mikroben, sei es auf der Haut, im Darm oder in den Atemwegen, bei Allergien reduziert ist [19, 20]. Diese deskriptiven Analysen überschwemmen gerade die wissenschaftlich-medizinische Publikationslandschaft und sind sicherlich hoch spannend, aber ohne finale Antwort, was diese Diversitätsreduktion genau bedeutet. In der Mikrobiomforschung werden wir uns von der reinen Sequenzierung wegbewegen und zur funktionellen Analyse übergehen müssen, genau wie in

der Immunologie, wo die reine Untersuchung der Signalwege zu kurz griff und erst die fortlaufende funktionelle Analyse immunologischer Vorgänge bei NCDs wie der Allergie entscheidende Fortschritte für eine individualisierte Therapie gebracht hat. Bei der funktionellen Analyse des Mikrobioms erhoffen wir uns in Zukunft, gezielt mit spezifischen Mikrobiota therapeutisch intervenieren und letztendlich präventiv auf die Allergieentwicklung einwirken zu können.

Darüber hinaus scheint die Diversität in der Ernährung eine zentrale Rolle zu spielen. So korrelierte die Diversität der Nahrung im ersten Lebensjahr negativ mit der Entstehung von Allergien zu einem späteren Zeitpunkt. Das heißt: je abwechslungsreicher die Ernährung in diesem Zeitraum, desto geringer ist das Risiko, Allergien zu entwickeln. Diese Beobachtung wurde für Asthma und das atopische Ekzem bestätigt [21]. Ob am Ende dieser Befund auch wieder etwas mit Mikroben zu tun hat, werden detaillierte Analysen zeigen.

Zunahme von Allergien und allergischen Symptomen durch mehr Pollen

Die Phänologie der Pflanzen beschreibt die im Jahresablauf periodisch wiederkehrenden Entwicklungserscheinungen bei Pflanzen. Sie sind generell abhängig von der Temperatur und somit von regionalen Erwärmungsphasen. Ab einer bestimmten Umgebungstemperatur wird die Entstehung von Pollen ausgelöst. Einmal in Gang gesetzt, können spätere Kältephasen den evtl. verfrühten Zyklus der Pollenproduktion nicht mehr stoppen. Zudem bestehen aufgrund verlängerter Wärmephase neue Vegetationsnischen für nichtheimische Pflanzenarten wie Ambrosia (siehe unten). Es wird vermutet, dass globale Klimaveränderungen den Beginn, die Dauer und die Länge des Pollenfluges beeinflussen, was sich auf die Zeitspanne des Auftretens von allergischen Symptomen auswirken könnte. Studien der letzten Jahre zum Thema Pollenluftkonzentrationen zeigen unterschiedliche Trends der Pollenmenge und Pollen-

flugzeiten zu Beginn und am Ende der Pollensaison. Spielsma zeigte 2003, dass Pollenluftkonzentrationen für Birken im Zeitraum der letzten 20 bis 33 Jahre angestiegen sind – allerdings nicht signifikant, wobei während des gleichen Prüfzeitraums die Konzentration von Gräserpollen sogar sank [22]. Clot berichtet über einen früheren Pollenflugbeginn bei mehreren Pflanzenarten in der Schweiz [23], während Damialis darüber hinaus für die Region um Thessaloniki, Griechenland, auch eine längere Pollenflugzeit im Jahr berichtet [24].

Was in Europa die Gräser- und Birkenpollen verursachen, geschieht in Japan durch Zedernpollen. Deren Luftkonzentration hat laut Yamada in den letzten 20 Jahren zugenommen und parallel dazu auch die Sensibilisierungen und allergischen Symptome auf Zedernpollen. Ursache hierfür ist allerdings nicht nur der Klimawandel, sondern anscheinend auch eine veränderte Bepflanzungsstrategie in Japan nach dem Zweiten Weltkrieg [25].

Zunahme von Allergien durch neue Pollenarten

Ambrosia steht exemplarisch für dieses Phänomen. Der Ursprung von „Ambrosia artemisiifolia“ (engl: ragweed, deutsch: Ambrosia, beifußblättriges Traubenkraut, Beifuß-Ambrosie) liegt in den USA. Sie kam als Neophyt unter anderem durch verunreinigtes Vogelfutter nach Europa und breitete sich dort vor allem in der Region um Ungarn schnell aus. Der Pollen des beifußblättrigen Traubenkrauts zählt zu den aggressivsten Allergieauslösern überhaupt und kann sehr schnell zu allergischen Reaktionen wie Asthma führen.

In den USA ist die allergische Sensibilisierung gegenüber Ambrosiapollen etwa gleich hoch wie gegenüber Gräserpollen. Aufgrund der Erfahrungen in den USA mit dieser Pollenart erwarten Experten ähnliche Auswirkungen für Europa. Zurzeit stellen in Deutschland noch Gräser- und Birkenpollen die häufigste Ursache für Rhinitis allergica dar, gefolgt von Hausstaubmilben. Ambrosiapollen rufen ab etwa 10 Pollenkörnern pro Ku-

bikmeter Luft allergische Symptome hervor. Diese Konzentration wird momentan in den meisten Bundesländern nur punktuell erreicht. Im Vergleich: Gräser haben einen Schwellenwert von etwa 15 Pollenkörner/m³ und Birkenpollen von etwa 30 Pollenkörner/m³. Allerdings wissen wir nicht, wie hoch die Pollenluftkonzentration der Ambrosia für eine Sensibilisierung sein muss. Auch deswegen ist es schwer, Prognosen zu stellen, wann die Allergikerzahlen in Europa ansteigen werden und in welchem Ausmaß dies der Fall sein wird. Mathematische Modelle wollen eine Verdopplung der Ambrosiasensibilisierung bis 2060, von jetzt 33 auf 77 Mio. Personen in Europa voraussagen [26].

Zunahme von Allergien durch Pollen, deren allergenes Potenzial durch den Klimawandel steigt

Forschungsarbeiten der letzten Jahre ergaben, dass der momentane Klimawandel und eine steigende Umweltverschmutzung einen Einfluss auf das Wachstum, die Blütezeit und die Allergenität von allergieauslösenden Pflanzen ausüben. Dadurch steigt das allergene Potenzial der Pollen insgesamt. In frühen Studien konnte in Expositionsversuchen gezeigt werden, dass Schadstoffe aus der Verkehrsbelastung zu einer vermehrten Freisetzung von allergenhaltigen Partikeln aus Pollen führen [27, 28].

Kürzlich wurde in kontrollierten Klimakammerexperimenten gezeigt, dass auch das in lufthygienischer Hinsicht sehr problematische Ozon die Allergenität der Pflanzenpollen beeinflusst [29]. Ozon spielt im freien Feld eine zentrale Rolle für die Allergenität: Birkenpollen, der in stark mit Ozon belasteten Regionen gesammelt wurde, beweist sowohl in „Reagenzglasexperimenten“ (in vitro) als auch in klinischen Tests (in vivo) eine höhere Allergenität als Pollen aus Niedrig-Ozon-Gebieten [30]. Da die Ozonkonzentrationen bei steigenden Temperaturen im Rahmen des Klimawandels ebenfalls weiter steigen werden, stellt dieses „Klimagas“ einen entscheidenden Risikofaktor für alle Allergiker dar. In einer kürzlich veröf-

fentlichten Studie zeigt sich, dass auch Kohlenstoffdioxid (CO₂) in Verbindung mit Trockenstress die Allergenität der Ambrosia-Pollen erhöht [31]. Daher deuten unsere Untersuchungen darauf hin, dass die Allergenität von Pollen unter den Bedingungen des Klimawandels ansteigen und damit auch einen negativen Einfluss auf die menschliche Gesundheit haben könnte.

Zunahme von Allergien durch anthropogene Umweltfaktoren

Dass die kindliche Exposition gegenüber Rauch die Entwicklung von Allergien fördert, wurde wiederholt in epidemiologischen Studien gezeigt und auch in diesem Jahr reproduziert. Sowohl die Inzidenz an Neurodermitis als auch an Allergien insgesamt steigt, wenn Kinder Zigarettenrauch ausgesetzt sind [32].

Urbane und rurale Exposition sind von Bedeutung, und gerade die frühe Exposition gegenüber Umweltfaktoren, die in ländlicher oder bäuerlicher Umgebung zu finden sind, scheinen protektiv zu wirken [33]. Der Zeitabschnitt, während dem das menschliche Immunsystem empfänglich für eine Toleranzinduktion gegenüber Umweltallergenen ist („window of opportunity“), scheint die sehr frühe Kindheit zu sein, bzw. beginnt er bereits intrauterin (vor Geburt). Umweltbelastung wurde aber auch mit einer systemischen Entzündungsreaktion in Kindern assoziiert [34], was wiederum die zu Beginn beschriebene Gemeinsamkeit der NCDs, ihre chronische Entzündung und Beeinflussbarkeit durch die Umwelt, bestätigt. Eine europaweite Studie zu Asthma und Verkehrsbelastung zeigte zudem, dass eine Exposition gegenüber Luftverschmutzung das Risiko für Asthma im Alter ebenfalls signifikant erhöht [35].

Der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung und Förderung von Symptomen kann dabei mindestens in zwei unterschiedlichen Kausalketten auf den Menschen wirken. Zum einen – wie oben beschrieben – wirken Umweltfaktoren wie CO₂ und Ozon auf den Allergenträger und scheinen sein allergenes Potenzial zu erhöhen bzw. auch das Mikrobiom des Allergenträgers zu beein-

flussen [36]. Zum anderen wirken verkehrsbedingte Umweltfaktoren wie auch ultrafeine Partikel per se proentzündlich auf die Schleimhäute, bahnen den Weg zur Sensibilisierung [37] und können auch eine Exazerbation der allergischen Entzündung anfeuern [38] oder eine chronische Entzündung unterhalten [39].

Zunahme von Allergien durch Exposition – oder durch fehlende Exposition?

Allergenkarenz (die Meidung oder Beseitigung von Allergenen) ist heute immer noch die trivialste und effektivste Form des Umgangs bei bestehenden Allergierkrankungen. Allerdings ist eine vollständige Vermeidung von Pollen praktisch unmöglich. Was helfen kann, sind gute Vorhersagewerkzeuge und Modelle (wie etwa Apps auf dem Smartphone), die es dem Allergiker ermöglichen, seinen Tagesablauf und gegebenenfalls seine Medikation besser zu planen [40].

Bei der Prävention von Allergien zog sich die Vermeidung der Allergenexposition durch viele Leitlinien. In den letzten Jahren hat es jedoch eine Änderung der Empfehlung ergeben. Ausgelöst wurde diese unter anderem durch die Ergebnisse der sogenannten LEAP-Studie, in der gezeigt wurde, dass eine frühe Exposition (im ersten Lebensjahr) mit Erdnüssen bei Kindern, die ein familiär erhöhtes Risiko für Nahrungsmittelallergien aufweisen, zu einem lang anhaltenden Schutz vor der Entwicklung einer Allergie gegenüber Nüssen führt [41].

Allerdings müssen diese Daten differenziert betrachtet werden. Die aus einer frühen Exposition resultierende präventive Wirkung trifft sicherlich nicht auf alle Allergene zu. So zeigt eine 2016 publizierte Studie, wie die frühe Exposition gegenüber Schimmelpilzen (in Zusammenhang mit Feuchtigkeit) eher allergiefördernd wirken kann [42]. Klar wird jedoch durch die zuerst erwähnten Studien, dass ein Umdenken in der Forschung und der klinischen Praxis erfolgen muss, hin zu einer aktiven Entwicklung von Toleranz gegenüber Umweltallergenen. Denn dies ist ein Prozess, für den es offensichtlich ein gewisses zeitliches Fenster

bei Kindern gibt. Diese Fenster heißt es nun genauer zu definieren und immunologisch zu charakterisieren, um wirkungsvolle Präventionsmaßnahmen flächendeckend einzuleiten.

Die spezifische Immuntherapie – die einzige kausale Therapie der Allergie

Die Geschichte der spezifischen Immuntherapie (SIT) geht bis weit in das letzte Jahrhundert zurück. Die erste prominent im Lancet publizierte „prophylaktische Inokulation gegen Heuschnupfen“ datiert auf das Jahr 1911. Der Autor Noon L. verstand damals Heuschnupfen als eine Reaktion auf Toxine aus Pollen und wollte durch die „Inokulation“ eine Impfung gegen diese Toxine erreichen. Obwohl wir heute die immunologischen Mechanismen der Allergie besser verstanden haben, ist der ursprüngliche Ansatz von Noon auch aus heutiger immunologischer Sicht immer noch genau der richtige: die Exposition gegenüber dem auslösenden Agens in aufsteigenden Dosierungen legt im Immunsystem einen Schalter in Richtung Regulation um. Heute ist die spezifische Immuntherapie eine leitliniengerechte Behandlung der Allergie, die nicht nur eine bestehende Allergie „heilen“ kann, sondern auch als Prävention für den Etagenwechsel – von der Rhinitis zum Asthma – angesehen wird [43]. Zur Verfügung stehen mehrere Präparate, sowohl als sublinguale als auch subkutane Verabreichungen, die vergleichbare Effizienz aufweisen. Die Erfolgsraten sind in den letzten Jahren durch neue Allergenpräparationen, Adjuvantien oder Designerproteine gestiegen oder versprechen in den nächsten Jahren eine Zunahme der Effizienz. Ein hohes Potenzial hat auch die Kombination der SIT zusammen mit sogenannten „Biologicals“. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass eine Kombination einer Hyposensibilisierung und der spezifischen Blockade von Zytokinen oder Antikörpern die Effektivität der Allergietherapie verstärkt oder die Nebenwirkungsrate verringert [44, 45].

Leider ist bis heute die Versorgung allergischer Patienten ungenügend. Nur etwa 20 % der Allergiker werden einer

SIT zugeführt. Das hat viele Gründe. Ein erschreckend simpler Grund ist, dass immer weniger Ärzte eine SIT durchführen, da ihnen die Leistung nur schlecht vergütet wird. Dem entgegen steht das immer weiter reichende Verständnis um die molekularen und zellulären Mechanismen der Immuntherapie. Regulatorische T-Zellen scheinen neben schützenden Antikörpern wie IgG4 eine zentrale Rolle dabei einzunehmen. Es fehlt allerdings bis heute an Biomarkern, die eine erfolgreiche Immuntherapie anzeigen oder gar voraussagen können. Hier ist die Forschung insbesondere in der Umweltmedizin gefragt.

Die Allergie – eine Erkrankung, die mehr Beachtung erfordert

Diese Ausführungen machen klar, dass wir in der Allergieforschung einen großen Schritt vorangekommen sind. Allerdings gibt es immer mehr Allergien, und von einer Strategie für eine flächendeckende Prävention sind wir weit entfernt, geschweige denn von wissenschaftlichen Grundlagen für deren Entwicklung. Es gibt in Deutschland keine koordinierte Forschungsinitiative zum Thema „Allergie“. Nur in einer gemeinsamen Forschungsanstrengung lassen sich die Herausforderungen, welche allergische Erkrankungen in Zukunft vermehrt an Mediziner, Patienten und die gesamte Gesellschaft stellen, sicher meistern.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. C. Traidl-Hoffmann
Lehrstuhl für Umweltmedizin, UNIKA-T,
Technische Universität München
Neusässer Straße 47, 86156 Augsburg,
Deutschland
umweltmedizin.med@tum.de
claudia.traidl-hoffmann@tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Traidl-Hoffmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bieber T, Akdis C, Lauener R et al (2016) Global allergy forum and 3rd Davos declaration 2015: atopic dermatitis/eczema: challenges and opportunities toward precision medicine. *Allergy* 71:588–592
2. Chawes BL, Stokholm J, Schoos AM, Rahman N, Brix S, Bisgaard H (2016) Allergic sensitization at school age is a systemic low-grade inflammatory disorder. *Allergy*. doi:10.1111/all.13108
3. Ring J, Kramer U, Schafer T, Behrendt H (2001) Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 13:701–708
4. Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S, Subramanian S, Church MK (2014) Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2)LEN review. *Allergy* 69(10):1275. doi:10.1111/all.12470
5. Traidl-Hoffmann C, Jakob T, Behrendt H (2009) Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 123:558–566
6. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y (2004) Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:93–98
7. Werfel T, Allam JP, Biedermann T et al (2016) Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 138:336–349
8. Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K et al (2013) Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Derm* 68:273–276
9. Filipiak-Pittroff B, Schnopp C, Berdel D et al (2011) Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J Allergy Clin Immunol* 128:1235–1241e5
10. Wimmer M, Alessandrini F, Gilles S et al (2015) Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy. *Allergy* 70:944–954
11. Gilles S, Behrendt H, Ring J, Traidl-Hoffmann C (2012) The pollen enigma: modulation of the allergic immune response by non-allergenic, pollen-derived compounds. *Curr Pharm Des* 18:2314–2319
12. Breuer K, Uter W, Geier J (2015) Epidemiological data on airborne contact dermatitis – results of the IVDK. *Contact Derm* 73:239–247
13. Swinnen I, Ghys K, Kerre S, Constand L, Goossens A (2014) Occupational airborne contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs. *Contact Derm* 70:227–232
14. Swinnen I, Goossens A (2013) An update on airborne contact dermatitis: 2007–2011. *Contact Derm* 68:232–238
15. Hunter KJ, Shelley JC, Haworth AE (2008) Airborne allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in ironing water. *Contact Derm* 58:183–184
16. Kramer U, Schmitz R, Ring J, Behrendt H (2015) What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? *Clin Exp Allergy* 45:94–107
17. Sozanska B, Blaszczyk M, Pearce N, Cullinan P (2014) Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *J Allergy Clin Immunol* 133:1347–1353
18. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J et al (2016) Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *N Engl J Med* 375:411–421
19. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, De Vos WM, Satokari R (2015) Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota

- diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy* 70:241–244
20. Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J (2016) Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* 3:172–179
 21. Roduit C, Frei R, Depner M et al (2014) Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 133:1056–1064
 22. Spieksma FTM, Corden J, Detandt M, Millington W, Nikkels H (2003) Quantitative trends in annual totals of five common airborne pollen types (*Betula*, *Quercus*, *Poaceae*, *Urtica*, and *Artemisia*), at five pollen-monitoring stations in western Europe. *Aerobiologia (Bologna)* 19:171–184
 23. Clot B (2003) Trends in airborne pollen: an overview of 21 years of data in Neuchâtel (Switzerland). *Aerobiologia (Bologna)* 17:25–29
 24. Damialis A, Gioulekas D, Vokou D (2007) Long-term trends in atmospheric pollen levels in the city of Thessaloniki, Greece. *Atmos Environ* 41:7011–7021
 25. Yamada T, Saito H, Fujieda S (2014) Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction. *J Allergy Clin Immunol* 133:632–639e5
 26. Lake IR, Jones NR, Agnew M et al (2016) Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect*. doi:10.1289/ehp173
 27. Motta AC, Marliere M, Peltre G, Sterenberg PA, Lacroix G (2006) Traffic-related air pollutants induce the release of allergen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 139:294–298
 28. Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C et al (1997) Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol* 113:69–74
 29. Kanter U, Heller W, Durner J et al (2013) Molecular and immunological characterization of ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) pollen after exposure of the plants to elevated ozone over a whole growing season. *PLOS ONE* 8:e61518
 30. Beck I, Jochner S, Gilles S et al (2013) High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLOS ONE* 8:e80147
 31. El Kelish A, Zhao F, Heller W et al (2014) Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: superSAGE transcriptomic analysis upon elevated CO₂ and drought stress. *BMC Plant Biol* 14:176
 32. Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G et al (2016) Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy* 71:239–248
 33. Feng M, Yang Z, Pan L et al (2016) Associations of early life exposures and environmental factors with asthma among children in rural and urban areas of Guangdong. *China Chest* 149:1030–1041
 34. Klumper C, Kramer U, Lehmann I et al (2015) Air pollution and cytokine responsiveness in asthmatic and non-asthmatic children. *Environ Res* 138:381–390
 35. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M et al (2015) Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 123:613–621
 36. Obersteiner A, Gilles S, Frank U et al (2016) Pollen-associated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLOS ONE* 11:e0149545
 37. Maier KL, Alessandrini F, Beck-Speier I et al (2008) Health effects of ambient particulate matter—biological mechanisms and inflammatory responses to in vitro and in vivo particle exposures. *Inhal Toxicol* 20:319–337
 38. Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wuthrich B (2001) Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87:311–318
 39. Schaumann F, Fromke C, Dijkstra D et al (2014) Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study. *Part Fibre Toxicol* 11:39
 40. Oteros J, Pusch G, Weichenmeier I et al (2015) Automatic and online pollen monitoring. *Int Arch Allergy Immunol* 167:158–166
 41. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G et al (2016) Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 374:1435–1443
 42. Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G et al (2016) Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy*. doi:10.1111/all.13102
 43. Jutel M, Agache I, Bonini S et al (2016) International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 137:358–368
 44. Macginnitie AJ, Rachid R, Gragg H et al (2016) Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 137:AB194. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.766
 45. Chaker AM, Shamji MH, Dumitru FA et al (2016) Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 137:452–461e9