

Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung

Die Zunahme allergischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten als weltweites Phänomen ist unstrittig. Allergien stellen mittlerweile eine der großen medizinischen Herausforderungen unserer Zeit dar und sind mit beträchtlichen volkswirtschaftlichen Einbußen verbunden [54, 57]. In den meisten industrialisierten Ländern rechnet man mit jeweils 10–20% Betroffenen in der Gesamtbevölkerung [1]. Bei mehr als 95% aller Allergien handelt es sich um Atopien, d. h. IgE-vermittelte allergische Erkrankungen auf dem Boden einer genetischen Prädisposition, die sich als Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen), Asthma oder Ekzem manifestieren. Die Ursache für die hohe Zahl an Neuerkrankungen ist noch nicht vollständig verstanden und stellt die moderne Medizin vor große Herausforderungen. Neben genetischer Prädisposition sowie dem Fehlen protektiver, immunstimulierender Faktoren spielen v. a. Umweltaspekte – Allergene, aber auch anthropogene, adjuvante Stoffe – eine entscheidende Rolle für die steigende Prävalenz und Inzidenz von Allergien von Haut und Atemwegen [45].

Kausative Faktoren der Allergieentstehung

Allergie ist eine Umwelterkrankung, die sich an den Grenzflächen von Individuum und Umwelt abspielt. Natürlich vor-

kommende Allergene der Außen- und Innenraumluft – Pollen, Schimmelpilzsporen, Hausstaubmilben, Tierepithelien – sind die wichtigsten kausalen Faktoren in der Entstehung (Sensibilisierung), Auslösung und Unterhaltung (Chronifizierung) allergischer Erkrankungen (Abb. 1). Nach Kontakt der Allergenträger mit Haut und Schleimhäuten werden Allergene von antigenpräsentierenden Zellen (oder Makrophagen) erkannt und prozessiert. Dies führt zur Stimulation von T-Lymphozyten, die durch Freisetzung von Zytokinen die Gewebeseosinophilie und IgE-Produktion fördern [21]. Die Pathogenese allergischer Erkrankungen ist geprägt durch die Bildung von Th2-Zellen, die durch Sekretion von Interleukinen (IL-4, IL-13) B-Zellen zur Bildung von IgE-Antikörpern stimulieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp zeichnen sich insbesondere durch die allergenvermittelte Quervernetzung von auf Mastzellen und Basophilen gebundenem IgE aus. Das Aktivierungssignal führt zur Degranulation dieser Mediatorzellen und damit zur Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, Tryptase, Leukotrienen, Zytokinen und plättchenaktivierenden Faktoren. Die ausgeschütteten Botenstoffe stimulieren Nervenenden, erweitern Blutgefäße, führen zur Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur und rekrutieren Entzündungszellen zum Reaktionsort. Nachfolgend stellen sich klinische Symptome wie Juckreiz, Erythembildung, Sekretfluss oder Schwellung von Bindehaut und Lidspalte ein [2].

Einfluss von Luftschadstoffen auf die Bioverfügbarkeit von Allergenen

Die Exposition gegenüber inhalierbaren Allergenen findet über die Atemluft statt. Allergene sind allerdings nicht frei verfügbar, sondern integrale Bestandteile von Tieren und Pflanzen – den Allergenträgern. Voraussetzung für die Entstehung einer allergischen Erkrankung ist die Bioverfügbarkeit von Allergenen aus komplexen organischen Strukturen und deren wiederholter Kontakt mit dem Individuum. In der Außen- und Innenraumluft stellen Pollen, Schimmelpilzsporen, Hausstaubmilben und Tierepithelien die wichtigsten Allergenträger dar. Die häufigsten Aeroallergene stammen allerdings aus Pollen.

Luftschadstoffe können bereits außerhalb des menschlichen Organismus auf der Ebene der Allergenträger Wirkungen entfalten, die für die Bioverfügbarkeit von Allergenen und damit für die Entstehung und Auslösung von Allergien von Bedeutung sind. So zeigten Untersuchungen an Pollen, die in stark belasteten Industrieregionen sowie an Durchgangsstraßen Nordrhein-Westfalens gesammelt wurden, feste Bindungen zwischen Schwebstaubpartikeln verschiedener Größe und der Pollenoberfläche, wobei die Intensität der Agglomeration in einer deutlichen Beziehung zu Qualität und Quantität der Schadstoffbelastung der Außenluft stand [8]. Die beobachteten morphologischen Veränderungen der Pollen werden mit

Funktionsstörungen im Sinne einer Änderung der allergenen Aktivität in Verbindung gebracht (■ **Abb. 2**).

Bei In-vitro-Belastung von Graspollen mit wässrigen Schwebstaubextrakten zeigte sich zusätzlich zu Veränderungen der Pollenoberfläche auch ein vermehrter Austritt allergenhaltiger Proteine mit veränderten immunchemischen Charakteristika [9]. Vermutlich kommt es bereits in der Atmosphäre zu einer durch Luftschadstoffe und Luftfeuchte vermittelten Allergenfreisetzung. Danach sind in Belastungsgebieten neben Pollen als Allergenträger auch allergenhaltige Aerosole in der Luft zu finden. So wurde etwa in niederländischen Großstädten allergene Aktivität von Graspollen in Feinstaubfraktionen von weniger als 1 µm (aerodynamischer Durchmesser) nachgewiesen [55]. Andererseits konnte für SO₂ und NO₂ gezeigt werden, dass beide Luftschadstoffe die Bioverfügbarkeit von Allergenen aus Gräserpollen reduzieren [9]. Möglicherweise liegt hier eine weitere Erklärung für die in den Ost-West-Studien gefundenen Unterschiede in den Allergiehäufigkeiten [62].

► In Belastungsgebieten sind neben Pollen als Allergenträger auch allergenhaltige Aerosole in der Luft zu finden

Die feinen und ultrafeinen allergenhaltigen Partikel stellen ein 2. Kompartiment für aerogene Allergenexposition dar. Sie sind bereits vor Beginn der Hauptpollenflugsaison und auch noch nach deren Ende nachzuweisen. Schon Partikel einer Größe von 0,1 µm Durchmesser können mit Allergenen beladen sein [22, 42]. Partikel dieser Größe dringen tief in die Lunge ein und können bei Asthmatikern eine Obstruktion triggern. Aus Studien, die in Australien durchgeführt wurden, geht hervor, dass Pollen durch osmotischen Schock aufbrechen, wenn sie nass werden und die freigesetzten Allergene an Schwebstäube, insbesondere an Dieselrußpartikel, binden [32]. Dieser Mechanismus wurde v. a. bei Gewittern beobachtet. Es wird angenommen, dass die nach Gewittern beschriebenen Asthma-Epidemien durch lungengängige, aus Gräserpollen freigesetzte allergene Parti-

HNO 2008 · 56:752–758 DOI 10.1007/s00106-008-1728-8
© Springer Medizin Verlag 2008

W. Schober · H. Behrendt

Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung

Zusammenfassung

Der Anstieg allergischer Erkrankungen wird u. a. mit der adjuvanten Wirkung anthropogener Luftschadstoffe erklärt: (1) Die Interaktion von verkehrsbedingten, partikulären Schwebstäuben und Pollen führt zur Agglomeration von Partikeln auf Allergenträgern und deren Aktivierung, zur Veränderung der Allergenfreisetzung und Generierung von allergenhaltigen Aerosolen sowie zur Adsorption von Pollenproteinen an luftgetragene Partikel. (2) Umweltschadstoffe verstärken die Freisetzung pollenassoziierter Lipidmediatoren (PALMs) mit proinflammatorischer und immunmodulatorischer Wirkung, was zur Verstärkung allergischer Symptome und Chronifizierung beitragen könnte. (3) Luftkontaminanten, wie NO₂, Ozon, Nebenstromtabakrauch sowie feine und ultrafeine Parti-

kel, spielen eine wichtige Rolle als Adjuvantien und Auslöser einer allergischen Erkrankung sowie für deren Aggravation. (4) Polymorphismen in Phase-II-Enzymen des Fremdstoffmetabolismus können die Suszeptibilität gegenüber adjuvanten Effekten anthropogener Luftschadstoffe auf die IgE-vermittelte Immunantwort modulieren. Dies verdeutlicht, wie eng genetische und umweltbezogene Faktoren miteinander verknüpft sind und auf die Manifestation einer allergischen Entzündung Einfluss nehmen.

Schlüsselwörter

Allergie · Umweltfaktoren · Allergenexposition · Anthropogene Luftschadstoffe · Genetische Suszeptibilität

Influence of environmental factors on allergy development

Abstract

The increase in allergic diseases is *inter alia* explained by the adjuvant effect of environmental pollutants: (1) The interaction between traffic-related airborne particles and pollen grains in the atmosphere may lead to agglomeration of particles on the surface of allergen carriers inducing their activation and to modulation of allergen release, generation of allergenic aerosols and adsorption of pollen proteins to airborne particles. (2) Anthropogenic air pollutants enhance the release of pollen-associated lipid mediators (PALMs) from pollen grains, substances with proinflammatory and immune modulating effects, which can lead to enhancement of allergic symptoms and maintenance of disease. (3) Air pollutants, such as NO₂, ozone, second-

hand tobacco smoke, fine and ultrafine particles play an important role as adjuvants and trigger factors for allergic disease development as well as for elicitation and aggravation of allergic symptoms. (4) Polymorphisms in phase II drug-metabolizing enzymes can modulate susceptibility to the adjuvant effects of anthropogenic air pollutants on the IgE-mediated immune response. This highlights gene-environment interactions, which play an important role in the manifestation of allergic diseases.

Keywords

Allergy · Environmental factors · Allergen exposure · Anthropogenic air pollutants · Genetic susceptibility

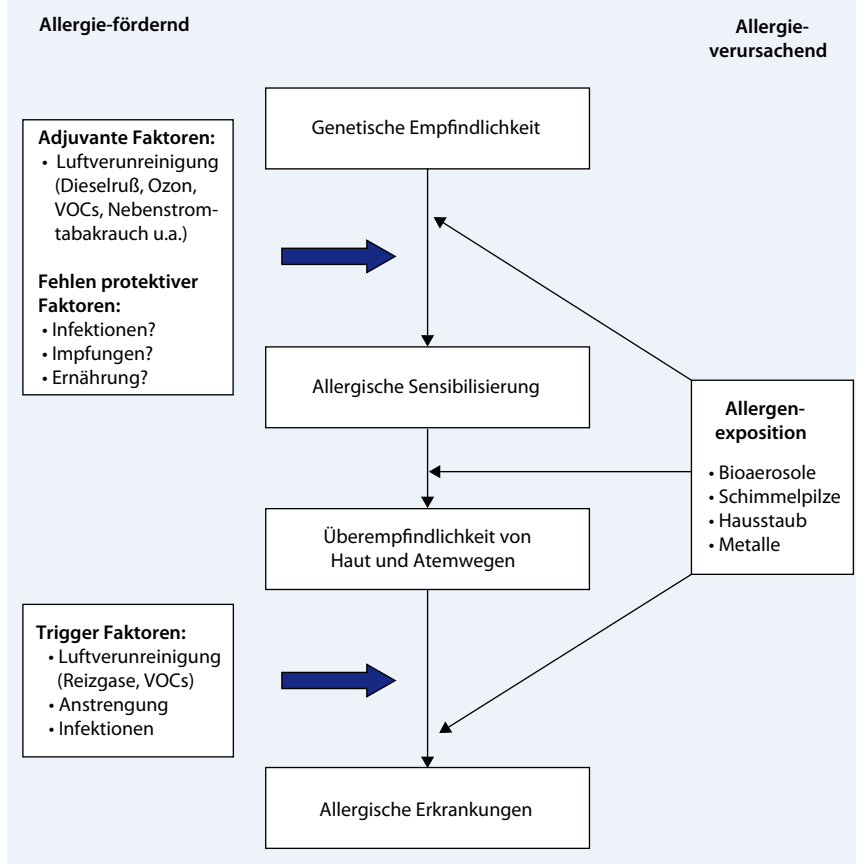


Abb. 1 ▲ Genetische und umweltbezogene Determinanten in der Entwicklung allergischer Erkrankungen. (Aus [43]; VOCs „volatile organic compounds“, flüchtige organische Verbindungen)

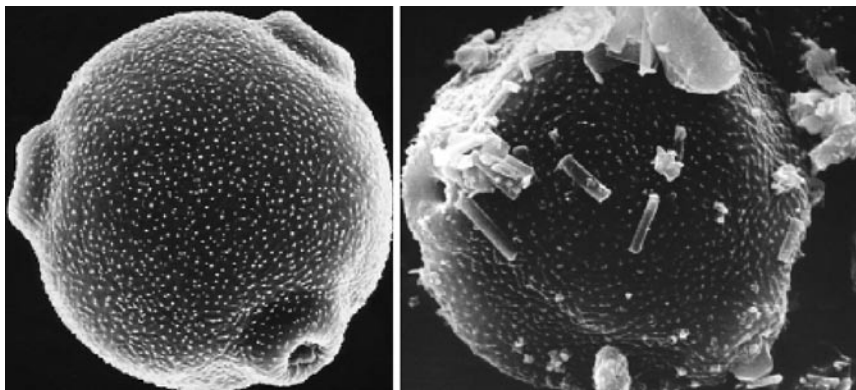


Abb. 2 ▲ Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Birkenpollen aus einer ländlichen (links) und einer städtischen (rechts) Sammelregion aus dem Jahre 1986. (Aus [7])

kel hervorgerufen werden [31, 38]. Für diesen immer häufiger beobachteten Etagenwechsel der Symptome wird die Präsenz von Allergen in unterschiedlichen Partikelfractionen der Außenluft mitverantwortlich gemacht.

Pollen setzen unter feuchten Bedingungen nicht nur Allergene frei, sondern auch erhebliche Mengen an PALMs, die im Leukotrien- B_4 - (LTB_4 -)ELISA kreuzreagieren [10]. Aus In-vitro-Studien geht

hervor, dass neutrophile Granulozyten von Pollen angelockt und fest an deren Oberfläche gebunden werden, dabei exprimieren die Zellen Aktivierungsmarker und setzen neutrophile Mediatoren frei [60]. Ähnliche Effekte wurden auch bei der Interaktion mit eosinophilen Granulozyten beobachtet [40]. Luftschadstoffe können die Freisetzung von PALMs nachhaltig beeinflussen. So setzen Pollen, die an stark befahrenen Straßen gesammelt

wurden, signifikant höhere Mengen an proinflammatorischen Substanzen frei als jene Pollen, die aus ländlichen Gebieten stammten [11]. Untersuchungen im Wirbelschichtreaktor ergaben zudem, dass flüchtige organische Verbindungen („volatile organic compounds“, VOCs) in der Lage sind, den Gehalt an proinflammatorischen PALMs in Pollen zu verstärken [46]. Möglicherweise tragen diese Befunde zur Erklärung des bislang wenig verstandenen Parameters „allergene Potenz“ bestimmter Pollenarten bei.

Anthropogene Emissionen, die v. a. auf die Verbrennung fossiler Treibstoffe zurückzuführen sind, fördern maßgeblich die Erderwärmung und beeinflussen damit das globale Klimageschehen. Der Klimawandel wiederum verändert die Exposition gegenüber Aeroallergenen hinsichtlich Pollenmenge, Allergenität, Pollenflug und Pflanzenverteilung [5]. Verschiedene Studien zeigen, dass als Folge der globalen Erwärmung die höheren Temperaturen mit einem früheren Beginn der Blühperioden im Frühling und Sommer [39, 48] und einem früheren Einsetzen der Pollenflugsaison in der nördlichen Hemisphäre assoziiert sind. Darüber hinaus zeichnet sich neben längeren und intensiveren Pollenbelastungen auch eine höhere Allergenität der Pollen ab [5, 6].

Insgesamt führt die Interaktion von verkehrsbedingten partikulären Luftschadstoffen und Pollen zu deren Aktivierung und Agglomeration, zur Veränderung der Allergenfreisetzung und Generierung von allergenhaltigen Aerosolen sowie zur Adsorption von Pollenproteinen an luftgetragene Partikel [7].

Adjuvante Effekte von Luftschadstoffen auf die allergische Entzündung

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend eine klare Assoziation zwischen der Exposition gegenüber verkehrsbezogenen Emissionen und allergischen Symptomen von Asthma und Rhinokonjunktivitis [37]. Bestimmte Luftschadstoffe greifen fördernd auf Ebene der Sensibilisierungs- und Auslösephase in den allergischen Prozess ein [14]. Je nach Wirkung auf das Entzündungsgeschehen können verschiedene Luftschadstoff-

muster unterschieden werden. Die klassische Luftverschmutzung, gekennzeichnet durch hohe SO_2 -Belastung und grobe Staubpartikel, zeigt keine oder nur geringe Assoziation mit der Allergieentwicklung, wird aber mit der Ausprägung von viralen und bakteriellen Atemwegsentszündungen sowie infektiösen Erkrankungen in Verbindung gebracht [33]. In einigen Untersuchungen ergab sich sogar eine inverse Korrelation, die eine niedrige Heuschnupfeninzidenz bei Kindern aus mit SO_2 stark belasteten Gebieten der ehemaligen DDR im Vergleich zu Kindern aus Westdeutschland zeigte [44]. Bedeutende anthropogene Luftschadstoffe mit adjuvanter Wirkung auf die IgE-vermittelte Immunreaktion sind dagegen Kfz-bedingte Emissionen (Außenluft) und Emissionen aus dem Innenraum: NO_2 , Ozon, VOCs, Nebenstromtabakrauch sowie feine und ultrafeine Partikel (■ **Abb. 1**). Ihre Wechselwirkung mit dem Immunsystem wird im Folgenden eingehender erläutert.

Gasförmige Luftschadstoffe (NO_2 , Ozon, VOCs)

Die adjuvante Wirkung von gasförmigen Luftschadstoffen wird mit einer Vorschädigung der Mukosa durch Sauerstoffradikalbildung erklärt, welche zu einer Störung der interzellulären Verbindungen führt mit der Folge der erhöhten Allergenpenetration [43]. So reagierten humane Bronchialepithelzellen auf Exposition gegenüber 0,4–0,8 ppm NO_2 mit einer starken Erhöhung der Epithelpermeabilität und ziliären Dyskinesie. Die Störung der Membranintegrität war begleitet von der Freisetzung inflammatorischer Mediatoren wie LTC_4 , GM-CSF, $\text{TNF-}\alpha$ und IL-8. In ähnlicher Weise induzierten Ozonwerte von mehr als 0,1 ppm signifikante Läsionen in Epithelzellen, während geringere Konzentrationen die Sekretion von Mediatoren und löslichen Adhäsionsmolekülen stimulierten [16]. Epithelzellen von Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis setzten dabei deutlich mehr Entzündungsmediatoren frei als entsprechende Zellen von nichtatopischen Kontrollen.

Die experimentellen Ergebnisse stützen im Wesentlichen die Befunde klinischer Studien, die einen signifikanten

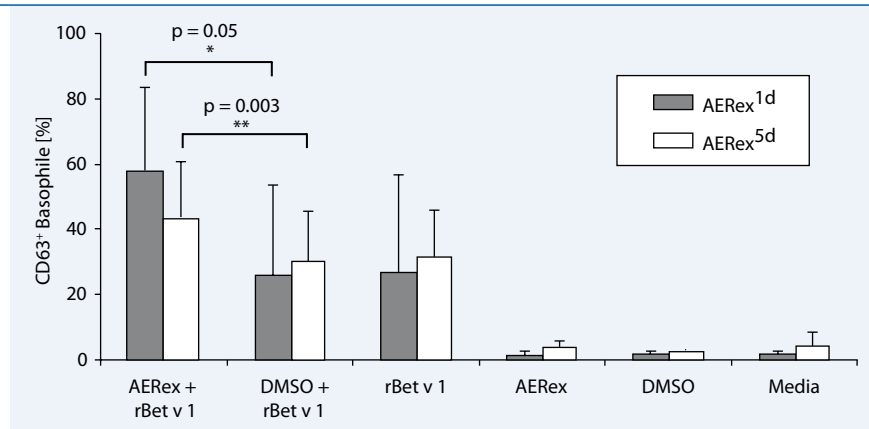


Abb. 3 ▲ Atmosphärische Feinstaubextrakte (AERex) verstärken signifikant die durch Bet v 1 induzierte Basophilenaktivierung. Jede Säule repräsentiert den Mittelwert $\pm$ SD der maximalen Dosis-Wirkungs-Beziehung, die bei 3 (AERex^{1d}) und 5 (AERex^{5d}) Birkenpollenallergikern nach Stimulation mit AERex und rBet v 1 beobachtet wurden [52]

Anstieg inflammatorischer Zellen in der Nasenspülflüssigkeit von Patienten mit allergischer Rhinitis nach 4-stündiger Exposition gegenüber 0,5 ppm Ozon beschreiben [4]. Dagegen führte die Allergenstimulation nach NO_2 -Behandlung zu einem deutlichen Anstieg des eosinophilen kationischen Proteins in der Nasenspülflüssigkeit, beeinflusste aber den nasalten Atemwiderstand der allergischen Patienten nicht.

Nebenstromtabakrauch

Eine Vielzahl epidemiologischer Untersuchungen haben mütterliches Rauchen als wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung allergischer Erkrankungen identifiziert [34, 47]. Die Studien zeigen übereinstimmend eine klare Assoziation zwischen der Exposition gegenüber Nebenstromtabakrauch und einem Anstieg der Hautreaktivität im Pricktest, erhöhtem Serum IgE-Spiegel sowie steigender Eosinophilie bei Kindern. Darüber hinaus ist Passivrauchen während Schwangerschaft und Stillzeit nicht nur ein bedeutender Risikofaktor für die allergische Sensibilisierung des Kindes, sondern auch für die Entwicklung von obstruktiven Atemwegserkrankungen und atopischem Ekzem [51].

Neuere Expositionsstudien liefern erstmalig auch experimentelle Evidenzen, dass Nebenstromtabakrauch allergische Reaktionen beim Menschen signifikant verstärken kann [20]. So unterzogen sich Nichtraucher mit Allergie auf Ambrosia-

pollen vor und nach 2-stündiger Exposition gegenüber Nebenstromtabakrauch oder synthetischer Luft einer nasalen Lavage. Die Probanden wurden unmittelbar nach der Behandlung intranasal mit Ambrosia-Allergen oder Placebo stimuliert und erhielten im Anschluss weitere Lavagen zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Analyse allergierelevanter Parameter in der Nasenspülflüssigkeit der Allergiker zeigte, dass Nebenstromtabakrauch nicht nur die Produktion von allergenspezifischem IgE fördert, sondern auch zur Induktion eines Th2-assoziierten Zytokinmilieus führt. Darüber hinaus war der Histaminspiegel der Allergiker, die mit Tabakrauch und Allergen stimuliert wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr als 3-fach erhöht.

➤ Nebenstromtabakrauch kann allergische Reaktionen beim Menschen signifikant verstärken

Obwohl der Zigarettenkonsum in den letzten Jahren weltweit abgenommen hat, stellt Tabakrauchen nach wie vor ein ernst zu nehmendes Problem dar. So sind nach Schätzungen einiger Studien Kinder täglich zu 40–60% der Zeit in Innenräumen gegenüber Nebenstromtabakrauch exponiert [23, 59]. Die dargelegten Befunde zur allergieverstärkenden Wirkung unterstreichen daher einmal mehr die gesundheitspolitische Bedeutung des Passivrauchens und verdeutlichen dessen adjuvante Rolle im allergischen Entzündungs geschehen.

Partikuläre Luftschadstoffe

Partikuläre Schwebstäube setzen sich aus groben, feinen und ultrafeinen Partikeln zusammen. Grobe Staubpartikel (aerodynamischer Durchmesser, 2,5–10 µm) bestehen überwiegend aus erodiertem Erdmaterial, Straßenabrieb und Aggregaten kleinerer Partikel, während feine (<2,5 µm) und ultrafeine (<0,1 µm) Schwebstäube hauptsächlich durch Verbrennungsprozesse fossiler Treibstoffe gebildet werden. Dieselrußpartikel stellen eine der bedeutendsten Luftkontaminanten in urbanen Ballungsräumen dar. Mehr als 85% der emittierten Partikel haben einen aerodynamischen Durchmesser <0,1 µm und gehören somit der ultrafeinen Fraktion an. An der Luft lagern sie sich zu größeren Agglomeraten zusammen, die aber noch in die Feinstaubfraktion fallen. Aufgrund ihrer Größe werden partikuläre Dieselemissionen in den oberen und unteren Atemwegen deponiert, wodurch sie eine Vielzahl von gesundheitsschädlichen Effekten, einschließlich der Exazerbation von allergischer Rhinitis und Asthma, verursachen [19, 28, 35].

► Dieselrußpartikel stellen eine der bedeutendsten Luftkontaminanten in urbanen Ballungsräumen dar

Dieselrußpartikel entfalten adjuvante Wirkung in Tier und Mensch, verstärken die allergeninduzierte IgE- und Th2-Zytokin-Produktion und aggravieren lokal die Schleimhautentzündung. Ihre Interaktion mit Allergenen begünstigt einen Isotypen-Switch zu IgE in der nasalen Schleimhaut [24]. Darüber hinaus fördern sie die Sensibilisierung auf Neoantigene in Richtung einer Th2-dominierten Immunantwort [17] und induzieren einen starken Anstieg der lokalen IL-4-Produktion in der Mukosa. Die frühe IL-4-Freisetzung wird auch als Schlüsselereignis für den adjuvanten Effekt von partikulären Dieselemissionen angesehen [63]. Ferner erhöhen Dieselrußpartikel die allergeninduzierte Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und verstärken damit die Schwere der klinischen Symptome von Allergikern [18].

Viele der beschriebenen Effekte können organischen Verbindungen, die an der

Oberfläche von Dieselrußpartikeln sorbiert sind, wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAKs) und redoxaktive PAK-Chinone, zugeordnet werden [30]. In-vitro-Studien zeigen, dass dieselrußassoziierte PAKs die IgE-Synthese in humanen B-Zellen direkt verstärken können [58, 61] und als Adjuvans für die allergenspezifische IgE-Produktion im humanen oberen Respirationstrakt [50] sowie in murinen Sensibilisierungsmodellen [29] fungieren. Ähnliche Effekte wurden bereits für einzelne Dieselruß-PAKs beschrieben, wie etwa Pyren, Anthracen, Fluoranthene und Benzo[a]pyren.

Aus neuen Untersuchungen geht hervor, dass organische Feinstaubextrakte mit unterschiedlichem PAK-Gehalt (AERex) signifikant die durch Bet v 1 induzierte Basophilenaktivierung von Birkenpollenallergikern verstärken (■ Abb. 3). Der größte Effekt wurde dabei mit dem AERex beobachtet, das die höchste Konzentration an PAKs enthielt [52]. PAKs aus Verkehrsemissionen fördern darüber hinaus proallergische Prozesse durch Verstärkung der FcεRI-gekoppelten Mediatorfreisetzung aus Basophilen und sind in der Lage, über allergenunabhängige Basophileneffekte eine proinflammatorische, Th2-dominierte Immunantwort zu initiieren [53]. Dies hätte insbesondere für Individuen, die bereits gegenüber bestimmten Allergenen sensibilisiert sind, aber noch keine allergische Erkrankung entwickelt haben, weit reichende Folgen. Da Basophile von Atopikern und Nicht-atopikern über unterschiedliche Aktivierungsanforderungen verfügen, könnten PAKs bis zu einem gewissen Teil für die Manifestation eines allergischen Krankheitsbildes mitverantwortlich sein.

Dieselrußassoziierte PAKs und deren redoxaktive Metaboliten (Ketone, Chinone) fördern die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies durch die Induktion von Zytchrom-P450-1A-Genen [41] und intrazelluläres Redoxcycling [13]. Reaktive Sauerstoffspezies aktivieren wiederum eine Reihe von redoxsensitiven Signalwegen und zellulären Vorgängen, die synergistisch auf die Expression proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und Adhäsionsproteine wirken [35]. Die beschriebenen Effekte stehen im Verdacht, gesundheitliche Beeinträchtigungen, wie et-

wa chronisch entzündliche Prozesse oder akute symptomatische Reaktionen im Respirationstrakt, zu aggravieren [15, 56]. In-vitro-Studien stützen diese These, indem sie zeigen, dass Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile und Epithelzellen reaktive Sauerstoffspezies als Antwort auf die Stimulation mit Dieselrußpartikeln oder deren chemischen Komponenten generieren. Der Anstieg oxidativer Stressmarker wurde auch nach In-vivo-Exposition mit Dieselrußpartikeln oder atmosphärischem Feinstaub bei Mensch und Tier gemessen.

Obwohl sich zahlreiche Studien mit den adversen Effekten atmosphärischer Feinstäube beschäftigen, ist bislang wenig über die gesundheitlichen Risiken ultrafeiner Partikel bekannt, die weitaus häufiger und möglicherweise auch toxischer sind als Vertreter aus größeren Fraktionen. So könnten ultrafeine Partikel aufgrund ihrer reicheren oxidativen Zusammensetzung stärker proinflammatorisch und damit schädigender wirken als größere Staubpartikel [49]. Dies bestätigen auch aktuelle Untersuchungen, die zeigen, dass ultrafeine Partikel über die Lunge in den Blutstrom einwandern [36] und infolge ihres hohen Gehalts an Übergangsmetallen und durch Redoxcycling stärkere Toxizität induzieren als Partikel aus der feinen und groben Fraktion. Aus Tierstudien geht hervor, dass ultrafeine Kohlenstoffpartikel vor Allergenprovokation stark adjuvant auf die Manifestation einer allergischen Atemwegs-entzündung wirken. Bereits sensibilisierte Individuen wären demnach besonders susceptibel für die gesundheitsschädlichen Wirkungen ultrafeiner Partikel [3].

Die skizzierten Befunde legen nahe, dass zytoprotektive, intrazelluläre Regelsysteme erforderlich sind, um wirksam vor adversen Effekten ubiquitärer Luftschadstoffe zu schützen. In der Tat aktivieren Dieselrußpartikel zytoprotektive Signalwege über das antioxidativ-responsive Element (ARE). Dies erfordert zunächst die Expression und Freisetzung des Transkriptionsfaktors Nrf-2, der mit dem ARE interagiert und nachfolgend die Expression verschiedener Antioxidanzien und Phase-II-Enzyme des Fremdstoffmetabolismus induziert [12]. Eine weitere Erhöhung des intrazellulären, oxidativen Stress führt zur MAP-Kinase-/NFκB-Aktivierung und zu proinflammatorischen

Effekten. Schlüsselenzyme für die Detoxifizierung von reaktiven Sauerstoffspezies und elektrophilen PAK-Metaboliten sind die Glutathion-S-Transferasen (GST) M1, P1 und T1.

► Zytoprotektive, intrazelluläre Regelsysteme sind erforderlich, um vor adversen Effekten ubiquitärer Luftschadstoffe zu schützen

Polymorphismen, die beim Menschen in einigen dieser Isoformen identifiziert wurden, könnten demnach nicht nur die Tumorsuszeptibilität modulieren, sondern auch die Empfindlichkeit gegenüber adjuvanten Effekten anthropogener Luftschadstoffe auf die IgE-vermittelte Immunantwort. So zeigten kontrollierte Expositionsstudien an Rauchern, dass die Varianten *GSTP1* und *GSTM1*, die für reduzierte oder fehlende Enzymaktivitäten kodieren, mit Asthma und Atemwegshyperreagibilität assoziiert sind [25].

In weiteren Untersuchungen wurden Ambrosia-Allergiker intranasal mit Allergen allein oder mit Allergen und Dieselrußpartikeln provoziert und reaktionsrelevante Parameter in der Nasenspülflüssigkeit gemessen [27]. Patienten mit gering responsiven Genotypen (Varianten *GSTM1* null oder *GSTP1* I105) zeigten dabei eine signifikant erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der adjuvanten Wirkung der Dieselrußpartikel, aber nicht gegenüber dem Allergen allein. Darüber hinaus war die größte Suszeptibilität bei Probanden mit den Genotypen *GSTM1* null und *GSTP1* I/I zu beobachten. Aus aktuellen Expositionsstudien geht hervor, dass die Varianten *GSTM1* und *GSTP1* V105 adjuvante Effekte von Nebenstromtabakrauch auf durch Amb a 1 induzierte allergische Reaktionen sogar reduzieren [26]. Die dargestellten Ergebnisse verdeutlichen in besonderer Weise, wie eng genetische und umweltbezogene Faktoren miteinander verknüpft sind und die Manifestation allergischer Erkrankungen bestimmen.

Ausblick

Da atopische Erkrankungen häufig mit großem Leidensdruck der Betroffenen

einhergehen, ist es eine unserer vordringlichen Aufgaben, das ätiologisch-pathomechanistische Verständnis zu vergrößern. Nur wenn adjuvante und kausale Umweltfaktoren sowie deren Interaktion auf molekularer Ebene identifiziert sind, können rational und ethisch vertretbare Präventionskonzepte für die Allgemeinbevölkerung und für Risikogruppen erwartet werden. In einem Gutachten des Rates der Sachverständigen für Umweltfragen wurden Allergiker erstmals als „vulnerable Gruppe“ im Sinne des Grundgesetzes eingestuft [57]. Es besteht also vordringlicher Bedarf an Strategien der effektiven Fürsorge.

Fazit

Umweltfaktoren natürlichen und anthropogenen Ursprungs beeinflussen maßgeblich den allergischen Marsch von genetischer Suszeptibilität über Sensibilisierung und Entwicklung der Hyperreaktivität von Haut und Atemwegen bis hin zur Ausprägung eines allergischen Krankheitsbildes. Der Forschung auf dem Gebiet der Allergotoxikologie, die Einflüsse von Umweltfaktoren auf die Entstehung, Auslösung und Unterhaltung allergischer Erkrankungen identifiziert und bewertet, kommt demnach wichtige Bedeutung zu. Erst wenn die für die Allergiezunahme verantwortlichen Substanzen in der Umwelt erkannt und quantitativ mit den zugrunde liegenden Mechanismen verstanden sind, lassen sich wirksame Präventions- und Therapiekonzepte für die Allgemeinbevölkerung und für Risikogruppen entwickeln.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. W. Schober



ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt München, Klinische Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und Allergologie, Helmholtz Zentrum München/TUM, Technische Universität München

Biedersteiner Straße 29, 80802 München
schober@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aas K, Åberg N, Bachert C et al. (1997) European Allergy White Paper: allergic diseases as a public health problem. The UCB Institute of Allergy, Brussels, Brussels
2. Alessandrini F, Schulz H, Takenaka S et al. (2006) Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *J Allergy Clin Immunol* 117: 824–830
3. Beggs PJ, Bambrick HJ (2005) Is the global rise of asthma an early impact of anthropogenic climate change? *Environ Health Perspect* 113: 915–919
4. Behrendt H, Becker WM (2001) Localization, release and bioavailability of pollen allergens: the influence of environmental factors. *Curr Opin Immunol* 13: 709–715
5. Behrendt H, Becker WM, Friedrichs KH et al. (1992) Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int Arch Allergy Immunol* 99: 425–428
6. 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
7. Behrendt H, Kasche A, Ebner von Eschenbach C et al. (2001) Secretion of proinflammatory eicosanoid-like substances precedes allergen release from pollen grains in the initiation of allergic sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 124: 121–125
8. Behrendt H, Tomczok J, Sliwa-Tomczok W et al. (1999) Timothy grass (Phleum pratense L.) pollen as allergen carriers and initiators of an allergic response. *Int Arch Allergy Immunol* 118: 414–418
9. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy (Suppl 86)* 63: 8–160
10. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M et al. (1999) Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 104: 1183–1188
11. Diaz-Sanchez D, Rumold R, Gong H Jr (2006) Challenge with environmental tobacco smoke exacerbates allergic airway disease in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 118: 441–446
12. Emberlin J (1995) Interaction between air pollutants and aeroallergens. *Clin Exp Allergy (Suppl 3)* 25: 33–39
13. Fujieda S, Diaz-Sanchez D, Saxon A (1998) Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces *In vivo* IgE isotype switching. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 507–512
14. Gilliland FD, Li YF, Gong H Jr et al. (2006) Glutathione S-transferases M1 and P1 prevent aggravation of allergic responses by secondhand smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1335–1341
15. Gilliland FD, Li YF, Saxon A et al. (2004) Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet* 363: 119–125
16. Heinrich J, Wichmann HE (2004) Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4: 341–348
17. Krämer U, Behrendt H, Dolgner R et al. (1999) Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5 years after reunification: time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Int J Epidemiol* 28: 865–873

36. Maier KL, Alessandrini F, Beck-Speier I et al. (2008) Health effects of ambient particulate matter-bio-logical mechanisms and inflammatory responses to in vitro and in vivo particle exposures. *Inhal Toxicol* 20: 319–337
37. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J et al. (2008) Atopic diseases, allergic sensitization, and ex-posure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1331–1337
38. Motta AC, Marliere M, Peltre G et al. (2006) Traffic-related air pollutants induce the release of aller-gen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 139: 294–298
40. Plötz SG, Traidl-Hoffmann C, Feussner I et al. (2004) Chemotaxis and activation of human peripheral blood eosinophils induced by pollen-associated li-pid mediators. *J Allergy Clin Immunol* 113: 1152–1160
43. Ring J, Eberlein-Koenig B, Behrendt H (2001) Envi-ronmental pollution and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87: 2–6
44. Ring J, Krämer U, Schäfer T et al. (1999) Environ-mental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 118: 403–407
45. Ring J, Krämer U, Schäfer T et al. (2001) Why are all-ergies increasing? *Curr Opin Immunol* 13: 701–708
46. Risse U, Tomczok J, Huss-Marp J et al. (2000) Health-relevant interaction between airborne par-ticulate matter and aeroallergens (pollen). *J Aero-sol Sci* 31: 27–28
48. Root TL, Price JT, Hall KR et al. (2003) Fingerprints of global warming on wild animals and plants. *Nature* 421: 57–60
49. Saxon A, Diaz-Sanchez D (2005) Air pollution and allergy: you are what you breathe. *Nat Immunol* 6: 223–226
52. Schober W, Belloni B, Lubitz S et al. (2006) Organic extracts of urban aerosol ($\leq$ PM_{2.5}) enhance rBet v 1-induced upregulation of CD63 in basophils from birch pollen-allergic individuals. *Toxicol Sci* 90: 377–384
53. Schober W, Lubitz S, Belloni B et al. (2007) Environ-mental polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) enhance allergic inflammation by acting on hu-man basophils. *Inhal Toxicol* 19: 151–156
60. Traidl-Hoffmann C, Kasche A, Menzel A et al. (2003) Impact of pollen on human health: more than allergen carriers? *Int Arch Allergy Immunol* 131: 1–13

Das vollständige Literaturverzeichnis...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.HNO.springer.de

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

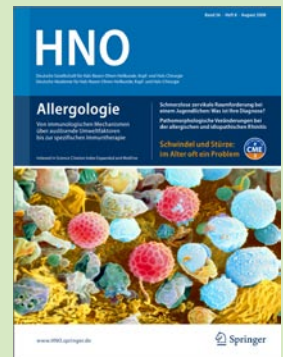
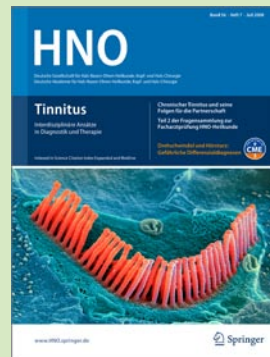
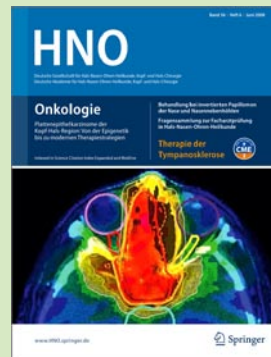
„HNO“ bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Gebieten der HNO.

Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Die folgenden Ausgaben können Sie direkt bei unserem Kundenservice zum Preis von je EUR 31,– beziehen:

2008

- 1/2008 Innenohr
- 2/2008 Preisträger
- 3/2008 Regenerative Medizin
- 4/2008 Früherkennung
- 5/2008 Tauchen
- 6/2008 Onkologie
- 7/2008 Tinnitus
- 8/2008 Allergologie
- 9/2008 G-DRG
- 10/2008 Vestibularis
- 11/2008 Schlafapnoe
- 12/2008 Laryngologie

(Änderungen vorbehalten)



So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer-Verlag
Kundenservice Zeitschriften
Haberstraße 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 345-4303
Fax: +49 6221 345-4229
E-Mail: subscriptions@springer.com

www.HNO.springer.de