

Allergie – Eine Umwelterkrankung

Allergy – An environmental disease

ZUSAMMENFASSUNG

Die Zunahme von Allergien lässt sich in allen industriell entwickelten Ländern beobachten. Lange Zeit galt eine genetische Prädisposition als einziger Grund für eine Allergienentstehung. Heute ist der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Gene und ihre Funktion bekannt. Epidemiologische Studien haben sowohl schützende als auch auslösende Umweltfaktoren für Allergien identifiziert. Die Forschung untersucht aktuell die Abnahme der Diversität als Krankheitsfaktor. Eine hohe Diversität des Mikrobioms beispielsweise korreliert mit einem geringeren Allergierisiko. Weiterhin müssen die molekularen Grundlagen bei Allergien genau beschrieben werden: vom Organ und den Zellen bis zu den Genen. Immunologen forschen deshalb speziell an Einflussfaktoren und Wirkmechanismen der Allergene, um den Erfolg von Therapie und Prävention zu erhöhen.

ABSTRACT

The increase in allergies can be observed in every industrially developed country. For many years, a genetic predisposition has been considered as the only reason for an allergy development. Today, the influence of environmental factors on the genes and their function is common knowledge. Epidemiological studies identified several environmental factors that either prevent or trigger an allergy. Currently, research investigates the reduction of "diversity" as a decisive factor for disease. A high diversity of the microbiome, for example, correlates with a low risk for allergy. Moreover, the molecular basics in allergies have to be described in detail: from the organ and cells to the genes. Immunologists specifically study the allergens' factors of influence and their effect mechanisms to increase the success rate of therapy and prevention.

EINLEITUNG

Allergien sind heute die am häufigsten auftretende chronische Erkrankung in Deutschland und Europa (Bieber et al. 2016). Sie gehören zu den „noncommunicable diseases“ (NCDs; nicht übertragbare Krankheiten). Laut WHO stellen NCDs die größte medizinische Herausforderung für die kommenden Jahre dar. Zu den NCDs zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Krebs, Diabetes, Asthma und Allergien. Allen NCDs gemeinsam ist der Einfluss von Umweltfaktoren. Gerade bei Kindern mit Allergien zeigt sich, dass Allergien von ei-

ner chronischen Entzündung begleitet werden und eine Systemerkrankung bedeuten (Chawes et al. 2016). Die Allergie ist die am frühesten im Leben auftretende NCD mit über 30 Prozent Erkrankten in der jüngeren Bevölkerung. Für alle Altersklassen bedeutet eine Allergie deutliche Einbußen der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit, denn Organe wie die Haut, die Lunge oder der Darm sind betroffen. Die Umweltmedizin erforscht insbesondere Allergien vom Typ I und IV. Die Typ-I-Allergie ist eine IgE(ImmunglobulinE)-vermittelte

CLAUDIA
TRAIDL-HOFFMANN

Rechtlicher Hinweis:
Der Artikel "Allergie – eine Umwelterkrankung!" wurde im Bundesgesundheitsblatt im Mai 2017 erstveröffentlicht (DOI: 10.1007/s00103-017-2547-4) und liegt hier in einer gekürzten Version vor.



FOTO
Ambrosiapflanze.
©Elena Elisseeva / Shutterstock.com.

Soforttyp-Reaktion. Ihre Symptome sind u. a. Schnupfen, Brennen, Röteln sowie Atemnot oder im Akutfall ein lebensgefährlicher Schock. Die Typ-IV-Allergie ist gekennzeichnet durch eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion, welche verzögert auftritt. Ein sehr häufiges klinisches Bild des Typ-IV ist die Kontaktallergie. Der Fokus dieser Übersichtsarbeit liegt auf der Typ-I-Allergie sowie der (aerogenen) luftinduzierten Kontaktallergie.

ALLERGIEN – DIE PANDEMIE DES 21. JAHRHUNDERTS?

Nach Schätzungen leiden in der EU zwischen 20 und 25 Prozent der 217 Millionen Erwerbstätigen an Allergien, was einer Pan-

demie nahekommmt. Neue Daten zeigen, dass 90 Prozent davon unzureichend oder nicht behandelt sind. Sozioökonomische Schäden zwischen 55 und 151 Milliarden Euro pro Jahr durch verminderte Leistungsfähigkeit in Schule, Studium und Beruf sind die Folgen. Demgegenüber steht ein Vielfaches weniger an jährlichen Kosten, um Allergiker effektiv zu behandeln, zum Beispiel mit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) (Zuberbier et al. 2014). Handlungsbedarf besteht deshalb für die Forschung, die klinische Versorgung, die Ausbildung und die politische Umsetzung von Präventionsmaßnahmen bei Allergien. Für die Zunahme von Allergien sind Umweltfaktoren ursächlich. Sie können beeinflussen, wie sich unsere Gene ausdrücken (Epigenetik). „Umwelt“ wird breit definiert als menschliche und natürliche Faktoren, Ernährung sowie

Umfeld und Lebensgewohnheiten. Bestehende Theorien zur Allergiezunahme, wie die Hygienehypothese, sind zusätzlich Teil des Gesamtbildes (Ring et al. 2001).

IMMUNOLOGIE UND SYMPTOMATIK BEI ALLERGIEN

Eine Allergie ist eine spezifische immunologische Reaktion mit klinischen Symptomen. Zu einer Allergie kommt es, weil das Immunsystem bei Kontakt mit einem (harmlosen) Umweltfaktor diesen als schädlich einstuft, eine spezifische Reaktion ausbildet und bei jedem weiteren Kontakt eine Entzündungskaskade auslöst. Dieselbe Allergie kann verschiedene Krankheitssymptome ausbilden wie Schnupfen, Schwellungen, generalisierte Hautrötung oder Atembeschwerden. Allergene sind Proteine aus Pollen oder von Milben; aber auch Medikamente, Nahrungsmittel und weitere Umweltfaktoren wirken allergen. Das Immunsystem kann auf fast alle Allergene eine spezifische Reaktion entwickeln. Tatsächlich reagieren wir nur auf sehr wenige Allergene allergisch. Wir müssen deshalb klären, was ein Allergen zum Allergen macht (Traidl-Hoffmann et al. 2009). Eine Allergie beginnt immer mit einer „Sensibilisierungsphase“, bei der sich spezifische Antikörper (IgE) gegen das Allergen bilden. Ab jetzt kann jeder weitere Kontakt mit dem Allergen die Symptome hervorrufen, was „Entzündungsphase“ genannt wird (ABBILDUNG 1). Der bloße Nachweis von spezifischem IgE darf nicht als Erkrankung diagnostiziert werden. Eine Allergie ist immer eine Sensibilisierung in Kombination mit Symptomen. Der symptomfreie, nicht kranke Zustand kann über Jahre anhalten. Die Therapie von Antikörpern bei Symptomfreiheit kann sogar die immuneigene Fähigkeit zur Regulierung hemmen. Bei bestimmten Allergien ist aber der Nachweis von Antikörpern für die Diagnostik entscheidend. Die allergische Reaktion kann einen „Etagenwechsel“ durchlaufen (ABBIL-

DUNG 2). Die „erste Etage“ ist das atopische Ekzem, oft nach dem 3. Lebensmonat (Werfel et al. 2016). Die „zweite Etage“ ist meist eine Nahrungsmittelallergie, oft im ersten Lebensjahr. Patienten mit einem angeborenen Barrieredefekt haben zudem ein erhöhtes Risiko für eine Kontakt- oder Nahrungsmittelallergie (Thyssen et al. 2013). Weitere „Etagen“ sind Asthma oder Heuschnupfen, oft in höherem Alter. Seit Jahren beobachten wir auch eine Zunahme des atopischen Ekzems im Alter.

AUSLÖSER VON ALLERGIEN

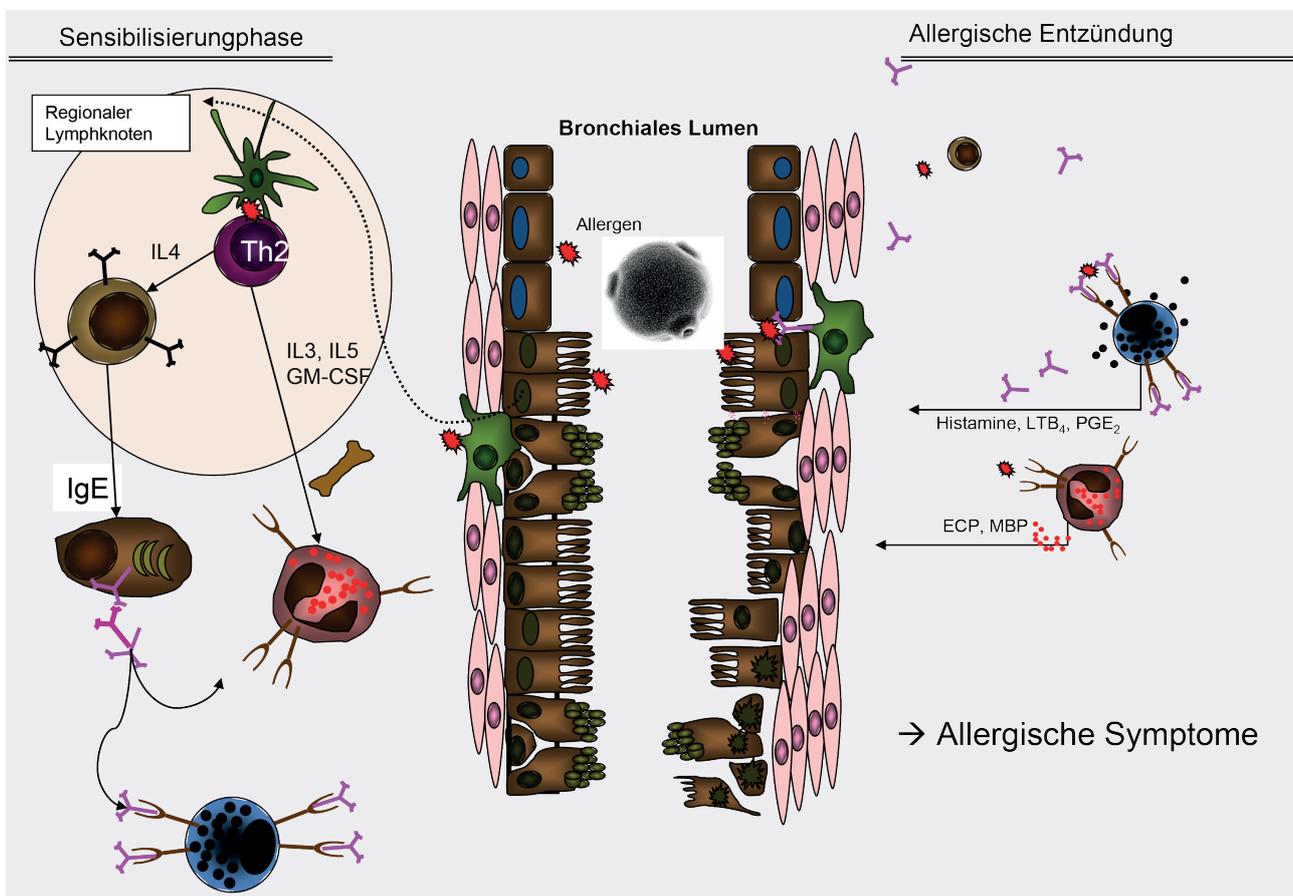
In Europa sind es vor allem Pollen windbestäubter Pflanzen (Gräser, Birke usw.), die Allergien auslösen. Die Immunantwort auf die (Haupt-)Allergene ist aber nicht allein für die allergische Reaktion verantwortlich. Vielmehr gibt es eine Vielzahl an Substanzen in Pollen, die das angeborene Immunsystem eher unspezifisch aktivieren und als Gefahrensignal eine pro-allergische Immunantwort einleiten können (Wimmer et al. 2015). Was also genau einen Allergiker zum Allergiker macht, ist nicht abschließend geklärt (Gilles et al. 2012). Weitere Auslöser sind Hausstaubmilben, Schimmelpilze oder Nahrungsmittel. Allergien wegen Nahrungsmitteln nehmen aktuell stark zu. Die Ursache könnte eine Abnahme der Vielfalt zugeführter Lebensmittel oder die Zunahme von Monokulturen bei der Herstellung sein. Eine häufige Allergieform ist die aerogene Kontaktallergie, die bei Berufsdermatosen häufig auftritt (Breuer et al. 2015). Kontaktallergien sind eine Reaktion vom Typ-IV mit einem Ekzem als Hauptsymptom und zusätzlich Heuschnupfen oder Asthma. Auslöser hierfür können Duftstoffe, Kunstharze, Medikamente (Swinnen et al. 2014) und Konservierungsmittel (Hunter et al. 2008) sein.

DIE SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

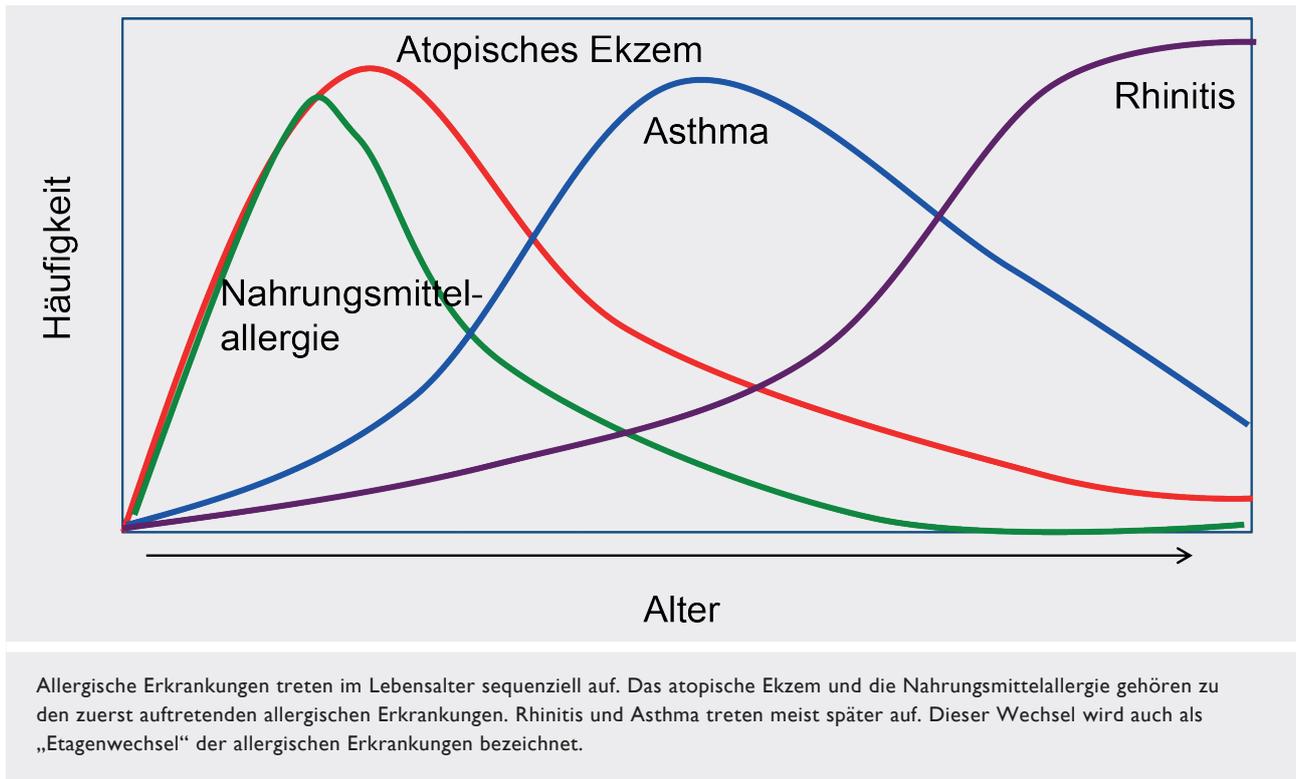
Bei der spezifischen Immuntherapie (SIT) wird das symptomauslösende Allergen in aufsteigenden Dosen verabreicht, damit das Immunsystem erst seine Reaktion regulieren lernt und schließlich Toleranz entwickelt. Eine SIT kann auch präventiv den „Etagenwechsel“ verhindern (Jutel et al. 2016). Durch die genaue Proportionierung von Haupt- und Nebenallergenen, die Zugabe von Adjuvantien, den Einsatz von im Labor hergestellten Aller-

genen und vor allem von Biologika (IgE-Antikörper) wird die SIT kontinuierlich verbessert. Studien zeigen, dass die Kombination von SIT mit der spezifischen Blockade von Zytokinen (Signalmoleküle des Immunsystems) oder mit Antikörpern den Therapieerfolg erhöht und Nebenwirkungen verringert (Chaker et al. 2016). Da die SIT in der Herstellung teuer ist und für Ärzte nur schlecht vergütet, werden nur etwa 20 Prozent der Allergiker so behandelt. Die Umweltmedizin erforscht deshalb geeignete Biomarker (messbare Werte in Flüssigkeit oder Gewebe des Körpers) für die

ABBILDUNG I
Mechanismen der
Sensibilisierung und
Entzündung bei Allergien.
Quelle: RKI.



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 daraufhin durch Zytokine (hauptsächlich IL4) die B-Lymphozyten dazu veranlasst, sich in Plasmazellen auszdifferenzieren, die IgE-Moleküle-produzieren. IgE wird von Rezeptoren der 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.



Bewertung der SIT, um ihre therapeutische und sogar präventive Wirkung nachvollziehbarer zu machen.

MIKROBIOM UND DIVERSITÄT ALS PROTEKTIVER FAKTOR

Studien zeigen, dass bei Allergien die Diversität der Mikroben (also alle Bakterien, Viren und Pilze auf und im Körper) reduziert ist (Kramer et al. 2015). Die Forschung muss nun klären, welche Mikroben an Allergien beteiligt sind und was eine Abnahme der Diversität funktionell bedeutet. In der Immunologie ermöglichte die funktionelle Analyse der Signalwege bereits eine individualisierte Therapie von NCDs. Spezielle Mikroben könnten also in der Therapie und in der Prävention von Allergien zum Einsatz kommen. Je abwechslungsreicher außerdem die Ernährung im ersten Lebensjahr ist, desto geringer fällt das spätere Allergierisiko aus.

Diese Beobachtung wurde für Asthma und das atopische Ekzem bestätigt (Stein et al. 2016). Um Allergien voll zu verstehen, muss zusätzlich das Mikrobiom der Nahrung und von Pollen funktionell mitbestimmt werden.

ZUNAHME VON ALLERGIEN DURCH LEBENSSTIL

Die Zunahme von Allergien geht mit dem Lebensstil in industrialisierten Regionen einher (Bieber et al. 2016). Epidemiologische Studien haben 1990 eine höhere Allergieprävalenz in West- gegenüber Ostdeutschland festgestellt, auch allergische Symptome wie Asthma und Heuschnupfen waren im Westen häufiger (Nylund et al. 2015). Zehn Jahre nach der Wiedervereinigung war dieser Unterschied aufgehoben. Eine Studie aus Polen untersuchte die Allergiehäufigkeit vor und nach der Aufnahme des Landes in die EU. 2003 lag ein deutlicher Unterschied zwischen den urbanen Gebieten mit 20 Prozent

ABBILDUNG 2
Karriere eines allergischen Individuums
Quelle: RKI.

und den ruralen Arealen mit 7 Prozent Häufigkeit vor. 2013 war der Wert in den urbanen Gebieten gleich geblieben, in ländlichen aber auf 20 Prozent gestiegen. Die Zunahme verlief parallel zur Abnahme des „ländlichen“ Tierkontaktes (Hua et al. 2016). Dieser Trend ergänzt Beobachtungen bei Kindern von traditionellen Bauernhöfen, die im Vergleich zu „modernen“ Bauernhöfen ein geringeres Risiko für Allergien aufweisen. Die protektiven Umweltfaktoren aus traditionellen Lebensstilen müssen deshalb identifiziert und in die Prävention integriert werden.

ZUNAHME VON ALLERGIEN DURCH MEHR POLLEN

Ab einer bestimmten Umgebungstemperatur lösen Pflanzen ihre Pollenproduktion aus. Spätere Kältephasen stoppen diesen Zyklus nicht mehr. Der globale Klimawandel verändert somit den Beginn, die Dauer und die Länge des Pollenfluges und vergrößern damit die Zeitspanne für allergische Symptome. Verlängerte Wärmephasen schaffen zusätzlich neue Vegetationsnischen für nicht heimische Pflanzenarten wie die Ambrosia. Die Messung der Pollenmenge und -flugzeiten in der Luft während des gesamten Jahresverlaufs ist deshalb wichtig. Spiexma zeigte 2003, dass die Luftkonzentration von Birkenpollen in den dreißig Jahren zuvor nicht signifikant anstieg, die Konzentration von Gräserpollen im selben Zeitraum sogar sank (Spiexma et al. 2003). Clot berichtet für die Schweiz über einen früheren Pollenflugbeginn bei mehreren Pflanzenarten (Clot 2003), während Damialis für die Region um Thessaloniki, Griechenland, eine längere Pollenflugzeit feststellte (Damialis et al. 2007). In Japan hat Yamada innerhalb von 20 Jahren eine höhere Luftkonzentration, Sensibilisierungsrate und Zunahme allergischer Symptome gegenüber Zedernpollen ermittelt (Yamada et al. 2014). Gerade in Wohngebieten müssen die Grünflächenplaner deshalb Rücksicht auf Allergiker nehmen.

ZUNAHME VON ALLERGIEN DURCH NEUE POLLENARTEN

Ambrosia (englisch: ragweed) steht exemplarisch für eine vormals nicht heimische Pflanzenart (Neophyt) in Europa, die sich vor allem in der Region um Ungarn schnell ausbreitete. Ihr Pollen zählt zu den aggressivsten Allergieauslösern überhaupt. Zurzeit stellen in Deutschland noch Gräser- und Birkenpollen die häufigste Ursache für Symptome dar, gefolgt von Hausstaubmilben. Bei Ambrosia lösen 10 Pollenkörner pro Kubikmeter Luft bereits allergische Symptome aus, bei Gräsern sind es 15 und bei Birkenpollen 30. Dazu kommt, dass der Ambrosiapollen besonders klein ist und die Pflanze besonders viel Pollen produziert. Wir müssen noch erforschen, wie hoch die Pollenkonzentration in der Luft für eine Sensibilisierung gegen Ambrosia sein muss. Prognosen, wann und wie stark die Allergikerzahlen bei Ambrosia in Europa ansteigen werden, sind deshalb schwierig zu formulieren. Mathematische Modelle sagen für Europa eine Verdoppelung der Ambrosia-Sensibilisierung bis 2060, von jetzt 33 auf 77 Millionen Personen voraus (Lake et al. 2016).

ZUNAHME VON ALLERGENITÄT DURCH KLIMAWANDEL

Forschungen ergaben, dass der Klimawandel und die steigende Umweltverschmutzung das Wachstum, die Blütezeit und die Allergenität von allergieauslösenden Pflanzen beeinflussen. Studien zeigten früh, dass Luftschadstoffe zu einer vermehrten Freisetzung von allergenhaltigen Partikeln aus Pollen führen (Motta et al. 2006). Ebenso beeinflusst das für die Luft problematische Ozon die Allergenität der Pflanzenpollen (Kanter et al. 2013). Der Birkenpollen aus stark mit Ozon belasteten Regionen hat eine höhere Allergenität als Birkenpollen aus Regionen mit wenig Ozon (Beck et al. 2013). Bei steigenden Temperaturen auf-

grund des Klimawandels werden die Ozonwerte ebenfalls wieder ansteigen. Eine neue Studie belegt, dass auch Kohlenstoffdioxid (CO₂) in Verbindung mit Trockenstress die Allergenität der Ambrosiapollen erhöht (El Kalish et al. 2014). Zusammenfassend ergeben die Studien, dass der Klimawandel die Allergenität von Pollen insgesamt ansteigen lässt, mit negativen Folgen für die Gesundheit. Vorhersagemodelle des Pollenfluges werden deshalb erforderlich, die Tagesabläufe eines Allergikers besser planbar machen (Oteros et al. 2015).

UMWELTFAKTOREN KÖNNEN ALLERGIEN BEFÖRDERN ODER DAVOR SCHÜTZEN

Epidemiologische Studien zeigten wiederholt, dass eine Umgebung mit Rauch die (früh)kindliche Entwicklung von Allergien fördert und sowohl die Inzidenz beim atopischen Ekzem (Neurodermitis) als auch für Allergien insgesamt steigt (Thacher et al. 2016a). Eine europaweite Studie zeigte, dass die Exposition mit verunreinigter Luft das Risiko für Asthma im Alter ebenfalls signifikant erhöht (Jacquemin et al. 2015). Der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung und Symptomförderung kann in mindestens zwei Kausalketten beim Menschen ablaufen; erstens wirken Umweltfaktoren wie CO₂ und Ozon auf den Allergenträger, verändern dessen Allergenität beziehungsweise die Diversität dessen Mikrobioms (Obersteiner et al. 2016); zweitens fördern Schadstoffe aus dem Verkehr, wie etwa ultrafeine Partikel, die Entzündlichkeit der Haut und der Schleimhäute. Sie bahnen den Weg zur Sensibilisierung (Maier et al. 2008), können eine Exazerbation der allergischen Entzündung anfeuern oder diese chronisch unterhalten (Schauermann et al. 2014).

ZUNAHME VON ALLERGIEN DURCH EXPOSITION – ODER DURCH FEHLENDE EXPOSITION?

Umweltfaktoren in ländlicher oder bäuerlicher Umgebung scheinen in der (früh) kindlichen Phase schützend vor Allergien zu wirken (Stein et al. 2016). Der Zeitabschnitt, während dem das Immunsystem eine Toleranz gegenüber Umweltallergenen entwickeln kann („window of opportunity“), scheint die sehr frühe Kindheit zu sein beziehungsweise beginnt bereits vor der Geburt. Zur Prävention galt früher die Vermeidung der Allergene, was aber kaum möglich ist. In den letzten Jahren hat sich eine Änderung der Empfehlung in den Leitlinien ergeben. Die LEAP-Studie zeigte, dass eine frühe Gabe (im ersten Lebensjahr) von Erdnüssen (geringe Mengen) und trotz familiärer Veranlagung für Nahrungsmittelallergien einen langfristigen Schutz vor Allergien gegen Nüsse zur Folge hat (Du Toit et al. 2016). Jedoch kann die frühe Exposition nicht vor allen Allergien schützen. 2016 zeigte eine Studie, dass die frühe Exposition gegenüber Schimmelpilzen eher allergiefördernd wirkt (Thacher et al. 2016b). Dennoch ist ein Umdenken erforderlich, hin zu einer aktiven Entwicklung von Toleranz gegenüber Umwelt-Allergenen.

FAZIT – GEMEINSAMES HANDELN IST JETZT ERFORDERLICH!

In der Allergieforschung, Allergitherapie und Allergieprävention sind wir viel weiter als früher. Doch gibt es immer mehr und neue Allergien. Von einer Strategie für eine flächendeckende Prävention sind wir deshalb weit entfernt. Auch wissenschaftliche Grundlagen für deren Entwicklung fehlen

zum Teil. Noch existiert in Deutschland keine koordinierte Forschungsinitiative zum Thema „Allergie“. Es gilt: Nur in einer gemeinsamen Forschungsinitiative werden die Herausforderungen für Mediziner, Patienten, Wirtschaft und Gesellschaft aufgrund von Allergien zu meistern sein. ●

LITERATUR

- Beck I, Jochner S, Gilles S et al. (2013): High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLOS ONE*. DOI: 10.1371/journal.pone.0080147.
- 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.
- Breuer K, Uter W, Geier J (2015): Epidemiological data on airborne contact dermatitis – results of the IVDK. *Contact Derm* 73:239–247.
- 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* 137:452–461 e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.046.
- Chawes BL, Stokholm J, Schoos AM et al. (2016): Allergic sensitization at school age is a systemic low-grade inflammatory disorder. *Allergy*. DOI: 10.1111/all.13108.
- Clot B (2003): Trends in airborne pollen: an overview of 21 years of data in Neuchâtel (Switzerland). *Aerobiologia (Bologna)* 17:25–29. DOI: 10.1023/B:AERO.0000006572.53105.17.
- 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. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2007.05.009.
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1514209.
- El Kelish A, Zhao F, Heller W et al. (2014) Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: super-SAGE transcriptomic analysis upon elevated CO₂ and drought stress. *BMC Plant Biol* 14:176. DOI: 10.1186/1471-2229-14-176.
- Gilles S, Behrendt H, Ring J et al. (2012): The pollen enigma: modulation of the allergic immune response by non-allergenic, pollen-derived compounds. *Curr Pharm Des* 18:2314–2319.
- Hua X, Goedert JJ, Pu A et al. (2016): Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* 3:172–179. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.038.
- Hunter KJ, Shelley JC, Haworth AE (2008): Airborne allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolone/methylisothiazolinone in ironing water. *Contact Derm* 58:183–184.
- 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. DOI: 10.1289/ehp.1408206.
- Jutel M, Agache I, Bonini Setälä (2016): International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmaco-economics. *J Allergy Clin Immunol* 137:358–368 DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
- 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0061518.
- Kramer U, Schmitz R, Ring J et al. (2015): What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? *Clin Exp Allergy* 45:94–107 DOI: 10.1111/cea.12458.
- Lake IR, Jones NR, Agnew M et al. (2016): Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect*. DOI: 10.1289/ehp173.
- 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. DOI: 10.1080/08958370701866313.
- Motta AC, Marliere M, Peltre G et al. (2006): Traffic-related air pollutants induce the release of allergen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 139:294–298.
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E et al. (2015): Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy* 70:241–244. DOI: 10.1111/all.12549.
- 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0149545.
- Oteros J, Pusch G, Weichenmeier I et al. (2015): Automatic and online pollen monitoring. *Int Arch Allergy Immunol* 167:158–166. DOI: 10.1159/000436968.
- Ring J, Kramer U, Schafer T et al. (2001): Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 13:701–708.

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. DOI: 10.1186/s12989-014-0039-3.

Spieksma FTM, Corden J, Detandt M et al. (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. DOI: 10.1023/B:AERO.0000006528.37447.15.

Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J et al. (2016): Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *NEngl JMed* 375:411–421. DOI: 10.1056/NEJMoal508749.

Swinnen I, Ghys K, Kerre S et al. (2014): Occupational airborne contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs. *Contact Derm* 70:227–232. DOI: 10.1111/cod.12166.

Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G et al. (2016a): Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy* 71:239–248. DOI: 10.1111/all.12792.

Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G et al. (2016b): Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy*. DOI: 10.1111/all.13102.

Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen Ketal (2013): Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Derm* 68:273–276. DOI: 10.1111/cod.12021.

Traidl-Hoffmann C, Jakob T, Behrendt H (2009): Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 123:558–566. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.003.

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. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.

Wimmer M, Alessandrini F, Gilles S et al. (2015): Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy. *Allergy* 70:944–954. DOI: 10.1111/all.12642.

Yamada T, Saito H, Fujieda S (2014): Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction. *J Allergy Clin Immunol* 133:632–639e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.002.

Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S et al. (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.

KONTAKT

Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann
Lehrstuhl und Institut für Umweltmedizin, UNIKA-T
Neusässer Straße 47
86156 Augsburg
E-Mail: c.traidl-hoffmann[at]tum.de

[RKI]