

Neue Ursache allergischer Erkrankungen, insbesondere von Nahrungsmittelallergien gefunden - Darmepithelbarriereschäden durch Geschirrspülmittel und Klarspüler

I. Ogulur, Y. Pat, T. Aydin, D. Yazici, B. Rückert, Y. Penq, J. Kim, U. Radzikowska, P. Westermann, M. Sokolowska, R. Dhir, M. Akdis, K. Nadeau, C. A. Akdis

Kernaussagen

- Professionelle Spülmaschinen-spülhilfe verursacht zelluläre Zytotoxizität und beeinträchtigt direkt die Barriereintegrität von Darmepithelzellen, indem sie TJ- und AJ-Expressionen in täglich exponierten Konzentrationen schädigt.
- Die zugrunde liegenden Mechanismen der epithelialen Barriere-störung als Reaktion auf Klarspüler waren Zelltod in 1:10.000 Verdünnungen und epitheliale Barriereöffnung in 1:40.000 Verdünnungen.
- Die Alkoholethoxylylate, ein Bestandteil des Klarspülers, der auf gewaschenem Geschirr verbleibt, verursachten die Darmepithelentzündung und Barrierschäden.
- Die Prävalenz allergischer Erkrankungen, insbesondere Nahrungsmittelallergien und eosinophiler Ösophagitis, hat seit der Jahrhundertwende alarmierende Zahlen erreicht.
- Vor kurzem wurde die „Epithelbarriere-Hypothese“ vorgeschlagen, um den beispiellosen Anstieg dieser Krankheiten zu erklären, und weist auf eine erhöhte Exposition gegenüber gefährlichen Substanzen hin, die die epitheliale Barrierefunktion schädigen.

Befund

Die beobachtete Detergentoxizität wurde der dosisabhängigen Exposition gegenüber Klarspülmitteln bis zu einer Verdünnung von 1:20.000 v/v zugeschrieben. Eine gestörte epitheliale Barriere, insbesondere durch Klarspüler, wurde in Flüssig-Flüssig-Grenzflächenkulturen, Organoiden und Darm-on-a-Chip beobachtet, was einen verminderten transepithelialen elektrischen Widerstand, einen erhöhten parazellulären Fluss und eine unregelmäßige und heterogene Tight-Junction-Immunfärbung zeigte. Wurden einzelne Bestandteile des Klarspülers separat untersucht, lösten Alkoholethoxylylate eine starke toxische und barriere-schädigende Wirkung aus. RNA-sequenzierende Transkriptom- und Proteomikdaten zeigten eine Hochregulierung des Zelltods, der Signalübertragung und Kommunikation, der Entwicklung, des Stoffwechsels, der Proliferation sowie der Immun- und Entzündungsreaktionen von Epithelzellen. Interessanterweise zeigten Waschmittelrückstände aus professionellen Geschirrspülern den Rest einer signifikanten Menge zytotoxischer und epithelbarriere-schädigender Klarspülung, die auf gewaschenem und gebrauchsfertigem Geschirr verblieben war.

Schlüsse

Die Expression von Genen, die am Zellüberleben, der Epithelbar-

riere, der Zytokinsignalisierung und dem Stoffwechsel beteiligt sind, wurde durch Klarspülmittel in Konzentrationen verändert, die in professionellen Geschirrspülern verwendet werden. Die in der Klarspülung vorhandenen Alkoholethoxylylate wurden als die schuldige Komponente identifiziert, die die epitheliale Entzündung und Barrierschäden verursacht.

Einleitung

Die Darmepithelbarriere hält eine starke Abwehr gegen Fremdstoffe und reguliert gleichzeitig die Aufnahme von Nährstoffen, Wasser und Elektrolyten.

Die Störung der Barriere des Darmepithels wurde als zentraler pathogener Faktor vorgeschlagen, der zu der systemischen Entzündung führt, die bei Fettleibigkeit, entzündlichen Darmerkrankungen und einer langen Liste anderer chronischer nichtinfektiöser entzündlicher Erkrankungen entfernter Organe beobachtet wird.

Die kürzlich postulierte „Epithelial Barrier Hypothesis“ verbindet den Anstieg allergischer, autoimmuner und metabolischer Erkrankungen, der in den letzten Jahrzehnten beobachtet wurde, mit der erhöhten Exposition gegenüber epithelialen Barrierschädigenden Agenzien in der in-

dustrialisierten und urbanisierten Gesellschaft.

Zu diesen epithelialen Barrierschädigenden Mitteln gehören giftige Substanzen in Wasch- und Haushaltswaschmitteln sowie Tenside, Enzyme und Emulgatoren in verarbeiteten Lebensmitteln, Zigarettenrauch, Feinstaub, Dieselabgasen, Ozon, Nanopartikeln, Mikroplastik und Zahnpasta.

Eine erhöhte intestinale Barrierepermeabilität ermöglicht eine größere subepitheliale Exposition des angeborenen und erworbenen Immunsystems gegenüber proinflammatorischen Komponenten und Mikrobiota im Darmlumen.

Diese entzündlichen Reize und proinflammatorischen Zytokine können die TJ-Proteinexpression in der Darmbarriere direkt unterdrücken.

Die bakterielle Translokation in den subepithelialen Bereich begleitet diesen Schaden, wie bei vielen systemischen Erkrankungen nachgewiesen.

Unsere jüngsten Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber anionischen Tensiden in Waschmitteln die epithelialen Barrierefunktionen in menschlichen Haut- und Bronchialepithelzellen auch bei sehr hohen Verdünnungen beeinträchtigt.

Darüber hinaus haben Waschmittelmittelrückstände nach dem Spülen toxische und störende Auswirkungen auf die Barriereintegrität von Bronchialepithelzellen.

Professionelle Geschirrspüler haben seit den 2000er Jahren an Popularität gewonnen, weil sie die Belegschaft reduzieren und sicherstellen, dass das Geschirr sauber und desinfiziert ist. Sie werden derzeit regelmäßig eingesetzt, insbesondere in öffentlichen Lebensmittelkonsumgebieten wie Res-

hinzugefügt. Es folgt ein Spül-/Trockengang mit zusätzlichen 3 bis 4 l Wasser und auf 82°C erhitztem Klarspüler. Es ist zu beachten, dass es keine Wäschen gibt, um die Klarspülmittelrückstände zu entfernen. Diese 2 Zyklen sind in 60 bis 150 Sekunden abgeschlossen, abhängig von der Art des



Abb. 1: Nicht selten leiden bereits die kleinsten in der Familie an Allergien bzw. Unverträglichkeiten. Vielleicht ausgelöst durch die chemischen Rückstände auf dem Alltagsgeschirr aus dem Haushaltsgeschirrspüler (Quelle: M. Blei)

taurants, Schulen, Militärcasernen und Hotels. Beim professionellen Geschirrspülen werden 3 bis 4 l Wasser auf mindestens 65 °C erhitzt und ein Reinigungsmittel für maximal 60 Sekunden Waschgang bei 2 bis 4 Atmosphären Druck

verwendeten professionellen Geschirrspülers.

Der Rückstand, der nach dem Spülgang verbleibt, variiert zwischen 1:250 und 1:667 für das Spülmittel und 1:2.000 bis

1:10.000 Verdünnungen für den Klarspüler. Die Reinigungsmittel und Klarspüler, die in professionellen Geschirrspülern verwendet werden, enthalten mehrere potenziell gefährliche Substanzen; Ihre Toxizität auf gastrointestinale Epithelzellen wurde jedoch nicht vollständig untersucht. In der vorliegenden Studie stellten wir die Hypothese auf, dass, wenn die Reinigungsmittel- und Klarspülmittelrückstände nach dem Trocknen nicht vollständig entfernt werden, sie auf der Oberfläche des Geschirrs verbleiben können. Dementsprechend untersuchten wir die Gesundheitsgefährdung durch die Exposition gegenüber professionellen und Haushaltsgeschirrspülmitteln und Klarspülmitteln sowie deren einzelnen Komponenten. Flüssig-Flüssig-Grenzflächenkulturen, Organoide und Darm-auf-ein-Chip-Studien sowie Transkriptom- und gezielte Proteomik-Analysen der Darmepithelzellen lieferten Einblicke in die Dosen und molekularen Mechanismen, durch die die Detergenzien und Spülhilfen Apoptose und Entzündungen induzieren, die zu einer Schädigung der Darmepithelbarriere führen. Diese Ergebnisse können einen wichtigen Einfluss auf die öffentliche Gesundheit haben, die den Beginn von intestinalen Epithelstörungen und proinflammatorischen Reaktionen bei vielen chronischen Krankheiten markieren.

Verdünnungsfaktor für Haushalts- und professionelle Geschirrspülmittel und Klarspüler

Ein professioneller Geschirrspüler absolviert 1 oder 2 Wasch- und

Spülgänge mit 3,5 l Wasser pro Zyklus. Das Reinigungsmittel und der Klarspüler werden automatisch in einer Konzentration von 1,5 bis 4 ml/l bzw. 0,1 bis 0,5 ml/l in das Wasser abgegeben. Bei diesen Konzentrationen liegt der Restverdünnungsfaktor nach dem Spülen zwischen 1:250 und 1:667 für Reinigungsmittel und 1:2.000

bis 1:10.000 für Klarspüler. Die Chemikalien und Verdünnungsfaktoren, die in Haushalts- und professionellen Geschirrspülmitteln und Klarspülmitteln verwendet werden, sind in Abb.1 aufgeführt.

Haushaltsgeschirrspülmittel in einem normalen Tassenwasch-

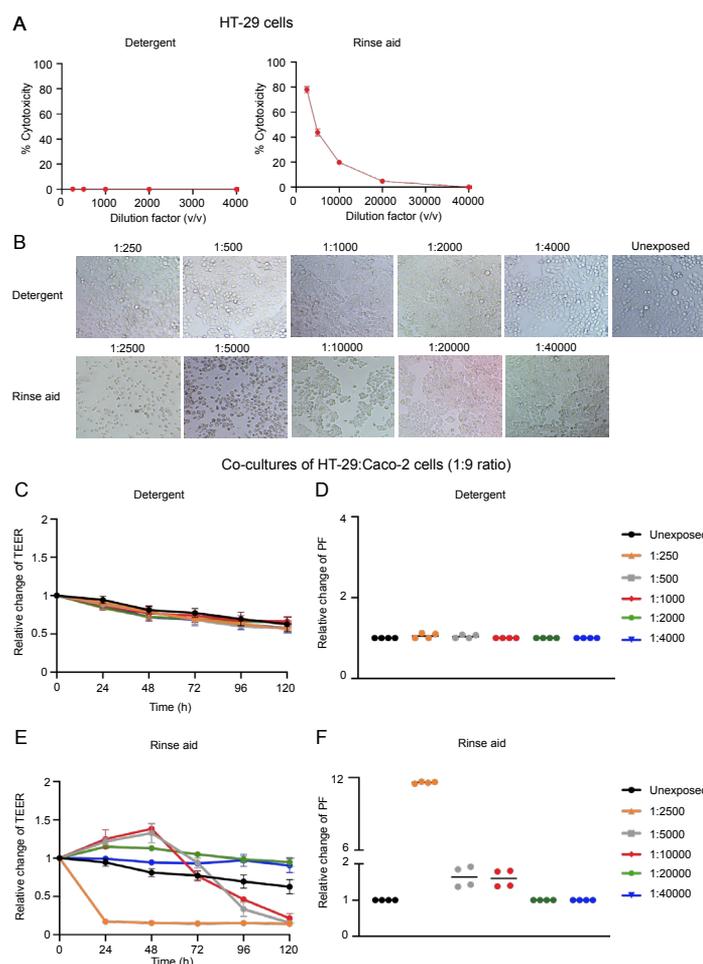


Abb. 2: Dosisabhängige Zytotoxizität in Caco-2-Zellen als Reaktion auf professionelles Geschirrspülmittel und Klarspülmittel. Ein Zytotoxizität von einschichtig kultivierten Caco-2-Zellen, die mit professionellem Geschirrspülmittel und Klarspüler allein oder als Mischung für 24 Stunden in verschiedenen Verdünnungen behandelt wurden. Die Daten werden als Mittelwerte \pm SDs dargestellt ($n = 3$ pro Gruppe in Doppelkulturen). B, Repräsentative Phasenkontrastbilder von einschichtig kultivierten Caco-2-Zellen, die 24 Stunden lang allein oder als Mischung mit professionellem Waschmittel und Klarspüler behandelt wurden. Die Verdünnungsfaktoren sind oben im Bild angegeben. Ähnliche Ergebnisse wurden mit 3 verschiedenen professionellen Geschirrspülmitteln und Klarspülern erzielt. v/v, Volume/Volume.

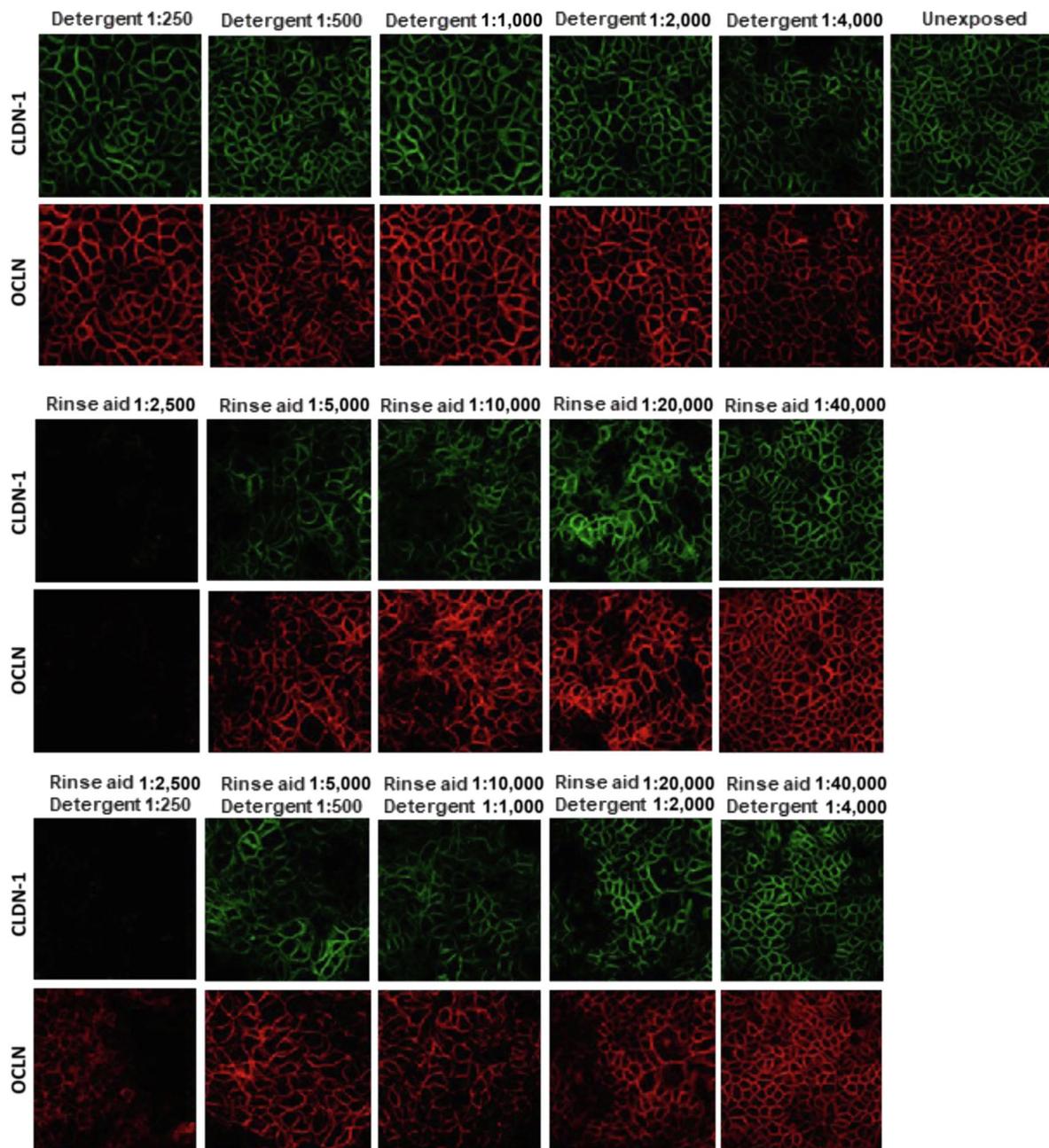


Abb. 3: Störung der Barriereintegrität in differenzierten Caco-2-Zellen als Reaktion auf Klarspüler. Immunfluoreszenzfärbung von CLDN1 (grün) und OCLN (rot) von flüssig-flüssig kultivierten Caco-2-Zellen, die 72 Stunden lang ausschließlich oder als Mischung in verschiedenen Verdünnungen professionellem Reinigungsmittel und Klarspüler ausgesetzt waren. Repräsentative Bilder aus 5 verschiedenen Flecken.

programm verbrauchen typischerweise insgesamt 12 l Wasser: 4,8 l während des Waschzyklus, 3,6 l Wasser für den Zwischenspülzyklus und 3,6 l Wasser für den letzten Spülzyklus. Zwischen den Wasch- und Spülgängen verbleiben 200 ml Wasser in der Spülmaschine. Dementsprechend

beträgt der Verdünnungsfaktor für eine 20-g-Tablette Waschmittel 1:80.000 (w/v).

Exposition gegenüber gefährlichen Chemikalien in Haushalts- und professionellen Geschirrspülmitteln und Klarspülern

Professionelles Geschirrspülmittel oder Klarspülmittel wurde in das apikale Kompartiment der Flüssig-Flüssig-Grenzflächen- und Organ-on-a-Chip-Kulturen gegeben und wie folgt verdünnt (v/v): Waschmittel, 1:250, 1:500, 1:1.000, 1:2.000, 1:4.000; Klarspüler, 1:2.500, 1:5.000, 1:10.000,

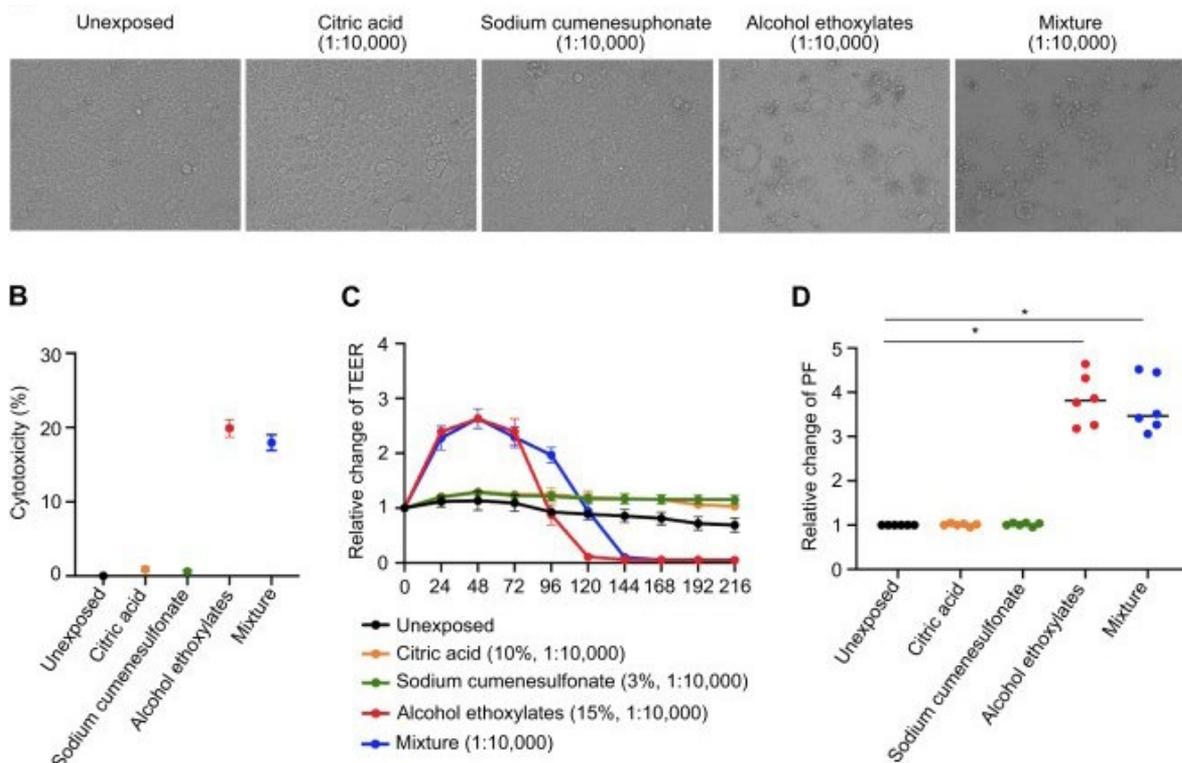


Abb. 4: Alkoholethoxylate induzierten die Störung der Integrität der epithelialen Barriere. A, Repräsentative Phasenkontrastbilder von einschichtig kultivierten Caco-2-Zellen, die mit Alkoholethoxylaten in 1:10;000 Verdünnung für 24 Stunden behandelt wurden. B, Zytotoxizität von einschichtig kultivierten Caco-2-Zellen, die mit den Komponenten des Klarspülers allein oder als Mischung für 24 Stunden behandelt wurden. Die Daten werden als Mittelwerte \pm SDs dargestellt ($n = 3$ in Doppelkulturen). C und D, TEER wurde alle 24 Stunden für 9 Tage gemessen, und PF wurde nach 72 Stunden als Reaktion auf die Bestandteile des Klarspülers allein oder als Mischung gemessen. Die Daten werden als Mittelwert \pm SD ($n = 6$) dargestellt. * $P < .05$, Wilcoxon Matched-Pairs-Test.

1:20.000, 1:40.000. Um die Wirkung verschiedener Detergenzien auf Darmepithelzellen zu untersuchen, wurden Triton X-100 (Sigma-Aldrich) und Natriumdodecylsulfat (SDS) (Sigma-Aldrich) in das apikale Kompartiment der Caco-2-Monoschichten und Flüssig-Flüssig-Grenzflächenkulturen gegeben und wie folgt verdünnt: 1:5.000, 1:10.000, 1:20.000, 1:40.000 und 1:80.000. In der Kontrollgruppe wurden nur die Kulturmedien in das apikale Kompartiment gegeben.

Um zu untersuchen, ob eine synergistische toxische Wirkung des professionellen Geschirrspülmit-

tels und der Klarspülhilfe vorliegt, wurde eine Mischung der 2 für 3 Tage oder länger mit 0,3 ml Dulbecco modifiziertem Eagle-Medium in verschiedenen Verdünnungen auf das apikale Kompartiment der Zellen aufgetragen. Zusätzlich wurden 0,6 ml Dulbecco modifiziertes Eagle-Medium in das basolaterale Kompartiment pipettiert.

Um die Chemikalien in den Rückständen zu untersuchen, die nach dem Waschen auf der Oberfläche des Geschirrs verbleiben, wurden 10 Porzellanbecher (Größe 190 ml) 1 vollständigen Wasch- und Trockenzyklus in professionellen (Winterhalter, GS501, Deutsch-

land) und Haushaltsgeschirrspülern (AEG, GS60AV, Polen) unterzogen und dann 1 ml Kulturmedium in sie gegeben. Nach Schütteln und 5 Minuten Warten wurde das Kulturmedium aus den Bechern entnommen, filtriert und den einschichtigen und differenzierten Zellkulturen direkt oder in 1:2, 1:5 und 1:10 Verdünnungen zugegeben.

Um die Chemikalien im Klarspüler zu untersuchen, wurden Zitronensäure (Fluka, St. Louis, Mo), Natriumcumensulfonat (Angene, Montlucon, Frankreich) oder Alkoholethoxylate (C12-15) (BOC Sciences, Shirley, NY) in PBS

10% (w/v), 3% (w/v) bzw. 15% (v/v) verdünnt. Diese wurden dann allein oder als Mischung in einer Endverdünnung von 1:10.000 im Kulturmedium auf das apikale Kompartiment aufgetragen.

Um den Einfluss des Endotoxins auf die Barrierefunktion auszu-schließen, wurden Endotoxin-Assays in verschiedenen Verdünnungen von professionellem Geschirrspülmittel und Klarspüler durchgeführt. Endotoxine wurden nicht in nachweisbaren Mengen (<0,01 EU/ml) in allen Waschmittel- und Klarspülmittelmischungen gefunden.

Befund

Professionelle Spülmaschinen-spülmaschine zeigt Zytotoxizität auf Caco-2-Zellen

Die Zytotoxizität von professionellem Geschirrspülmittel und Klarspüler wurde dosis- und zeitabhängig bewertet, indem die LDH-Leckage als Marker für die Integrität der Zellmembran gemessen wurde. Monolayer- und Flüssig-Flüssig-Grenzflächen-differenzierte Caco-2-Zellen wurden 24 bzw. 72 Stunden lang mit inkrementell verdünntem Reinigungsmittel und Klarspüler behandelt.

Es wurde keine toxische Wirkung nach 24-stündiger Exposition mit professionellem Geschirrspülmittel bei allen Verdünnungen bis hinunter zu 1:250 auf einschicht-kultivierten Caco-2-Zellen und HT-29-Zellen beobachtet. Die Lyse von Caco-2- und HT-29-Zellen wurde beobachtet, wenn sie

einer Klarspülung ab 1:20.000 bzw. 1:10.000 Verdünnungen ausgesetzt wurde. Phasenkontrast-mikroskopische Bilder der Zellen zeigten eine Ablösung von der Platte und einen Abbau der zytosolischen Membran nach Klarspülmittelexposition im Vergleich zu waschaktiven und nicht exponierten Kontrollzellen. Ähnliche Ergebnisse wurden aus dem LDH-Zytotoxizitätstest und Phasenkontrastmikroskopiebildern nach Exposition gegenüber dem Klarspüler einzeln oder in Kombination mit Detergens in verschiedenen Verdünnungen beobachtet. Diese Daten zeigten, dass die zelluläre Toxizität signifikant auf die Exposition gegenüber dem Klarspüler zurückgeführt werden konnte. Die durchflusszytometrische Analyse zeigte, dass professionelle Spülmaschinen-Klarspüler Apoptose auf einschichtig kultivierten Caco-2-Zellen verursachte, wenn sie 1:10.000, 1:20.000 und 1:40.000 Verdünnungen ausgesetzt wurden, mit einem erheblichen Anstieg der Anteile an frühen (Annexin V+) und späten (Annexin V+ und Propidiumiodid+) apoptotischen Zellen

Die zytotoxischen Wirkungen von 3 häufig verwendeten Haushaltsgeschirrspülmitteln wurden in einschichtig kultivierten Caco-2-Zellen in verschiedenen Verdünnungen untersucht. Eine Verdünnung von 1:80.000 wird im Allgemeinen in einem Haushaltsgeschirrspülmittel verwendet und wird nach der Wassermenge und dem Waschzyklus berechnet. Eine dosisabhängige Zytotoxizität wurde als Reaktion sowohl auf Detergens A als auch auf Deter-

gens B gefunden, und in beiden Fällen wurde eine Lyse bei Exposition gegenüber Detergenzien in Konzentrationen von 1:20.000 beobachtet. Die 3 Haushaltsgeschirrspülmittel lösten bei Caco-2-Zellen bei einer Verdünnung von 1:80.000 keine Zytotoxizität aus.

Professioneller Spülmaschinen-Klarspüler stört die Barrierefunktion differenzierter Caco-2-Zellen

Es wurde nicht festgestellt, dass Detergens allein eine toxische Wirkung hervorruft, im Gegensatz dazu störte der Klarspüler aber die Barriereintegrität. Wir führen den Anstieg auf die Zytotoxizität des Klarspülers auf die Epithelzellen, die Adhärenz der Membranen benachbarter Zellen und die Fixierungseffekte zurück.

Klarspüler verändert die Genexpression der wichtigsten TJ- und Adhärenzverbindungsproteine

Die RNA-seq-Transkriptomanalyse zeigte eine Hochregulierung und eine Herunterregulierung von Genen als Reaktion auf Klarspüler bei 1:10.000 und 1:40.000 Verdünnungen.

Diese ermittelten Daten zeigten eine starke nachteilige Wirkung auf die Expression von Darmepithelbarriermolekülen als Reaktion auf Klarspülmittel und Schäden an interzellulären Verbindungen.

Diskussion

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen, insbesondere Nahrungsmittelallergien und eosinophiler

Ösophagitis, hat seit der Jahrhundertwende alarmierende Zahlen erreicht.

Vor kurzem wurde die „Epithelbarriere-Hypothese“ vorgeschlagen, um den beispiellosen Anstieg dieser Krankheiten zu erklären, und weist auf eine erhöhte Exposition gegenüber gefährlichen Substanzen hin, die die epitheliale Barrierefunktion schädigen.

Dieser Trend zeigt sich besonders deutlich bei Erkrankungen, die mit einer Störung der Darmbarriere und mikrobiellen Dysbiose im Darm zusammenhängen. In den letzten 2 Jahrzehnten verwenden öffentliche Lebensmittelkonsumeinrichtungen in wohlhabenden Ländern routinemäßig professionelle Geschirrspüler. Diese spezialisierten Geschirrspüler erreichen hohe Temperaturen und Druck innerhalb von 1 bis 2 Minuten mit einer begrenzten Menge Wasser, so dass potenziell toxische Mengen an Alkoholethoxylaten nach Abschluss des Waschzyklus verbleiben. In der vorliegenden Studie zeigen wir direkte Epithelzelltoxizität, Störung von TJs und deren molekulare Mechanismen durch professionelle Spülmaschinenspülhilfe bei täglich exponierten Konzentrationen (1:10.000). Ein spannendes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Alkoholethoxylate, die für diese toxischen Wirkungen verantwortlich sind, aus kürzlich gewaschenem Geschirr extrahiert werden können und dennoch die Toxizität beibehalten.

Professionelle Geschirrspülmittel haben jedoch keine zytotoxischen

Wirkungen auf Darmepithelzellen ab 1:250 Verdünnungen; Haushaltsgeschirrspülmittel enthalten eine Vielzahl möglicher toxischer Substanzen wie Natriumlaurylsulfat, Alkoholethoxylate, Bleichmittel, Enzyme, Parfüm usw. und waren bis zu 1:20.000 Verdünnungen giftig.

Die Unterschiede in den Inhaltsstoffen und Dosen könnten ein Grund für den Unterschied in ihrer Toxizität sein. Im schlimmsten Fall kommt es zu Zelltod und Entzündung; In bestimmten Zellen werden jedoch Gene des Überlebens und der Erholung aktiviert. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Berichten über die Aktivierung ähnlicher Genfamilien als Reaktion auf Chemikalien überein, die in Detergenzien wie Benzalkoniumchlorid, Natriumlaurylsulfat und Triton X-100 in Hornhautepithelzellen vorhanden sind.

Deoxynivalenol in intestinalen Enterozyten, Silbernanopartikel in menschlichen Lungenzellen, ein Mykotoxin (Ochratoxin A) in Nierenzellen, und karzinogenes Benzo[a]pyren in HepG2-Zellen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine anhaltende chronische Exposition gegenüber Spülhilfen in viel niedrigeren Dosen als die, die die Zellen tötet, wesentliche Signalwege der exponierten Zellen beeinflussen kann. Eine Reihe von Studien haben berichtet, dass sich einige der zugelassenen Lebensmittelemulgatoren wie Detergenzien verhalten und die Darmpermeabilität erhöhen können, was zu einer Vielzahl von

Krankheiten wie entzündlichen Darmerkrankungen, Colitis, metabolischem Syndrom, Fettleibigkeit und Krebs führt.

Tang et al berichtete, dass der diätetische Emulgator Polysorbat-80 bei Mäusen durch Veränderungen der Darmbarriere zerebrale kavernöse Fehlbildungen verursachen kann.

Wie die Epithelbarriere-Hypothese nahelegt, führen Faktoren, die die Epithelbarriere schädigen, zu einem Teufelskreis, der durch Epithelitis, Migration der Mikrobiota in den subepithelialen Raum und Dysbiose gekennzeichnet ist. Die Schwere der durch diese schädlichen Faktoren verursachten Pathologie hängt von der Art der Substanzen, der Expositionsdauer, der Dosis und der Art der betroffenen Gewebe ab. In Übereinstimmung damit wurden viele allergische, autoimmune und metabolische Erkrankungen mit beschädigten Epithelbarrieren in Verbindung gebracht. Die Migration des Mikrobioms in subepitheliale Bereiche und die Besiedlung opportunistischer Krankheitserreger induziert eine Austreibungsreaktion, um diese gewebeeindringenden Mikroben wegzuworfen, was ein wichtiger Grund für die Typ-2-Reaktion sein kann.

Dies steht im Einklang mit der Entwicklung der IgE-Reaktion auf den wichtigsten kolonisierenden opportunistischen Erreger, *Staphylococcus aureus*.

In der vorliegenden Studie wurden, wenn auch in geringen Konzentrationen, erhöhte mRNA-

Expressionen bei Klarspülerexposition beobachtet.

Es wurde wiederholt berichtet, dass die epithelische Exposition gegenüber toxischen Substanzen die Barriere schädigt. Obwohl es unseres Wissens keine früheren Berichte über professionelle Geschirrspülmittel gibt, gibt es allgegenwärtige Studien über Waschmittel und deren Zusammenhang mit der Entwicklung von Asthma, Rhinitis und Dermatitis bei Mitarbeitern der Waschmittelindustrie und Gebäudereiniger.

Die Detergenstoxizität wurde auf das Vorhandensein von Tensiden zurückgeführt. Tenside sind die Hauptreinigungskomponenten in Reinigungsmitteln, die die Oberflächenspannung von Wasser senken.

Unsere jüngsten Studien haben gezeigt, dass anionische Tenside die Integrität der epithelialen Barriere auf menschlicher Haut und Bronchialepithelzellen sogar in Spuren schädigen.

Alkoholethoxylate sind weit verbreitete nichtionische Tenside in Waschmitteln und Klarspülern.

Unsere Ergebnisse weisen auf Restalkoholethoxylate als die schuldige Komponente hin, die die Barriereintegrität stört. Andere im Klarspüler enthaltene Komponenten, einschließlich Zitronensäure und Natriumcumolsulfonat, hatten keinen Einfluss auf die Barriereintegrität der Epithelzellen. Wir sind ständig Alkoholethoxylaten ausgesetzt, da sie in Haushalts- und Körperpflegepro-

dukten, Agrochemikalien, Farben, Beschichtungen, Ölindustrie und Industriereinigung enthalten sind. Mehrere toxikologische Studien an Menschen und Meerestieren haben die Gefahren gezeigt, die von der Exposition gegenüber Alkoholethoxylaten ausgehen.

Es wurde auch berichtet, dass Alkoholethoxylate die Funktion der Bronchialapparatmembran von Fischen, Wirbellosen und Amphibien stören können, was zu Inflation und großer Schleimsekretion führt.

Ein ähnlicher Effekt wurde bei schwerer Coronavirus-Erkrankung 2019 mit multiplen Organschäden, toxischer Hepatitis und akuter Nierenschädigung berichtet.

Insgesamt liefert die vorliegende Studie neue Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen der Schädigung der intestinalen Epithelbarriere als Reaktion auf ein professionelles Spülmaschinen-Klarspülmittel. Wir identifizierten Alkoholethoxylate als die schuldige Komponente in der Klarspülung, die die Integrität der intestinalen Epithelbarriere stört und eine angeborene Immunantwort und proinflammatorische Transkriptionsfaktoren aktiviert. Obwohl der zulässige Verdünnungsfaktor zwischen 1:2.000 und 1:10.000 liegt, beeinflussten selbst 1:40.000-Verdünnungen viele Gene und Proteine in dieser Hinsicht. Chronische Exposition gegenüber Reinigungsmitteln, Klarspülern und anderen gefährlichen Substanzen kann synergistische Effekte bei der Störung der Epithelbarriere bewirken. Obwohl

die Ergebnisse auf verschiedenen Modellen und auf primären Darmorganoiden basieren, fehlen in der vorliegenden Studie *in vivo*-Daten. Weitere Studien sind notwendig, um zu zeigen, ob ähnliche Mechanismen am Menschen beteiligt sind.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine defekte Epithelbarriere den Eintritt von Allergenen erleichtert und eine Entzündungsreaktion auslösen kann, die viele chronisch entzündliche Erkrankungen auslösen oder verschlimmern kann, ist es dringend erforderlich, die Gesundheitsgefahren von Alkoholethoxylaten in den im Klarspüler vorhandenen Konzentrationen weiter zu bewerten und nach sichereren Alternativen zu suchen.

Originalveröffentlichung

Ismail Ogulur, Yagiz Pat, Tamer Aydin, Duygu Yazici, Beate Rückert, Yaqi Penq, Juno Kim, Urszula Radzikowska, Patrick Westermann, Milena Sokolowska, Raja Dhir, Mubeccel Akdis, Kari Nadeau, Cezmi A. Akdis. Gut epithelial barrier damage caused by dishwasher detergents and rinse aids. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 December 2022.

Darmepithelbarriereschäden durch Geschirrspülmittel und Klarspüler - Journal of Allergy and Clinical Immunology (jacionline.org)