

Allergische Atemwegs- und Lungenerkrankungen durch Schimmelpilze

Gerhard Schultze-Werninghaus

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Gerhard Schultze-Werninghaus, Waldring 83, 44789 Bochum; E-Mail: gerhard.schultze-werninghaus@rub.de

Zusammenfassung

Schimmelpilzallergien sind in der öffentlichen Diskussion von erheblicher Bedeutung. Dabei wird insbesondere die Rolle einer Innenraumbelastung mit Schimmelpilzen bezüglich der Bedeutung für Atemwegserkrankungen und weitere Symptome kontrovers diskutiert.

Schimmelpilze sind als Allergene und als Infektionserreger Verursacher von Atemwegs- und Lungenerkrankungen, die bei immunologisch gesunden und bei immunsupprimierten Patienten auftreten können, in unterschiedlichen klinischen Bildern und mit unterschiedlicher Prognose.

Die nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen häufigsten Schimmelpilz-bedingten Erkrankungen sind saisonale Atemwegserkrankungen durch *Alternaria* und *Cladosporium* spp. Darüber hinaus sind bei besonderen Risikogruppen *Aspergillus*-Infektionen, aber auch *Aspergillus*-Allergien und -Besiedlungen von besonderer Bedeutung (exogen-allergische Alveolitis EAA, allergisch bronchopulmonale Aspergillose ABPA, Aspergillom).

Schlagwörter: Asthma bronchiale, Schimmelpilze, *Alternaria*, *Aspergillus*

Abstract

Allergic airway and lung diseases by airborne moulds

Mould allergies are a subject of controversial public discussions. Particularly, the importance of indoor moulds for human health is not definitely known.

Moulds are the cause of a variety of airway and lung diseases by allergic or infectious mechanisms, in immune competent as well as in immune compromised individuals.

Seasonal allergic airway diseases by outdoor moulds, particularly by *Alternaria* and *Cladosporium* spp., are the best documented mould-induced allergic diseases. In addition, in special risk populations, *Aspergillus* spp. is an important cause of rare allergic or infectious diseases, such as allergic alveolitis EAA, allergic bronchopulmonary aspergillosis ABPA, and aspergilloma.

Keywords: Asthma, Moulds, *Alternaria*, *Aspergillus*

1 EINLEITUNG

Schimmelpilze sind die Ursache einiger humaner Erkrankungen der Atemwege und der Lungen (► Tab. 1, Menz et al. 2000), durch allergische oder infektiöse Pathogenese. Nachfolgend wird insbesondere über das allergische Asthma durch Schimmelpilze berichtet.

2 SCHIMMELPILZALLERGIE UND ASTHMA

Das Wissen über die Bedeutung der Schimmelpilze für die allergischen Atemwegserkrankungen ist nur sehr langsam gewachsen, etwa im Vergleich zu dem umfangreichen Wissen über Pollen, und ist auch heute noch keinesfalls umfassend.

Die ersten Selbstversuche mit Sporen von *Penicillium glaucum* und *Chaetomium* unternahm Charles Blackley um 1870 (Blackley 1873). Er selbst war Allergiker und beschrieb nach Inhalation "rather unpleasant symptoms", die so unangenehm waren, dass "I have not wished, volun-

tarily, to subject myself to these again". Er war selbst der Auffassung, dass aus einigen wenigen Experimenten mit dem Geruch von Schimmelpilzsporen noch keine Schlüsse über die Wirkungsmechanismen gezogen werden könnten.

Die Ursachen des Wissensdefizits sind vielfältig: Vielzahl der Spezies, uneinheitliche Nomenklatur, mangelnde Kenntnisse über Vorkommen und Wachstumsbedingungen, über die Allergene der einzelnen Spezies und deren Kreuzreaktivitäten, qualitativ variable Extrakte für Haut- und Provokationstests wie auch für die serologische Diagnostik.

Seit den Selbstversuchen von Blackley sind grundlegende Arbeiten nur mit erheblicher zeitlicher Verzögerung durchgeführt worden. Seit den 1930er Jahren liegt eine zunehmende Zahl wissenschaftlicher Arbeiten vor. Einige dieser Arbeiten seien wegen ihrer Bedeutung für die weitere Entwicklung zitiert (Bagni et al. 1977, Beaumont et al. 1985a, Beaumont et al. 1985b, Berger und Hansen 1932, Debelic und Virchow 1968, Dreborg et al. 1986, Gravesen 1979, Gronemeyer 1979, Harris 1940, Hyde 1973, Kersten 1985, Malling et al. 1985a, Malling et al. 1985b, Malling 1986a, Salvaggio und Aukrust 1981).

Tabelle 1: Aspergillus-assoziierte Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege (Menz et al. 2000)

Krankheitsbild	Immunstatus
Allergisches Asthma	nicht immunsupprimiert / Atopiker
Allergische Rhinitis	nicht immunsupprimiert / Atopiker
Allergische Aspergillus-Sinusitis	nicht immunsupprimiert / Atopiker / Polypen
Exogen allergische Alveolitis EAA	nicht immunsupprimiert
Allergische bronchopulmonale Aspergillose ABPA	Atopiker / Zystische Fibrose / Bronchiektasen
Aspergillom	nicht immunsupprimiert / Kavernen
Chronische nekrotisierende Pneumonie	nicht immunsupprimiert
Invasive pulmonale Aspergillose	immunsupprimiert
Invasive Aspergillus-Sinusitis	immunsupprimiert

Der vorwiegend als Außenluftschimmel zu bewertende *Alternaria tenuis* scheint ein für die Entstehung und den Schweregrad des Asthmas besonders bedeutsamer Schimmelpilz zu sein (Schultze-Werninghaus et al. 1986, 1987, Halonen et al. 1997). Besonders bei hohem Sensibilisierungsgrad und bei Patienten ohne gleichzeitige Gräserpollenallergie ließ sich eine zeitliche Beziehung zwischen Asthmasymptomen und Sporenflug zeigen (► Abb. 1).

Von anderen Autoren ist die Bedeutung des Außenluftschimmels *Cladosporium* spp. für das allergische Asthma betont worden (Malling et al. 1985a, 1985b, 1986a, 1986b, Cazzoletti et al. 2010).

2.1 SCHIMMELPILZALLERGIE UND ASTHMASCHWEREGRAD

Insbesondere hat der European Community Respiratory Health Survey ECRHS Daten zur Bedeutung der Schimmelpilzallergie geliefert. Die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegenüber Schimmelpilzen ist regional sehr unterschiedlich (► Tab. 2, Zureik et al. 2002, Bousquet et al. 2007). Der Schweregrad des Asthmas nimmt bei Schimmelpilz-

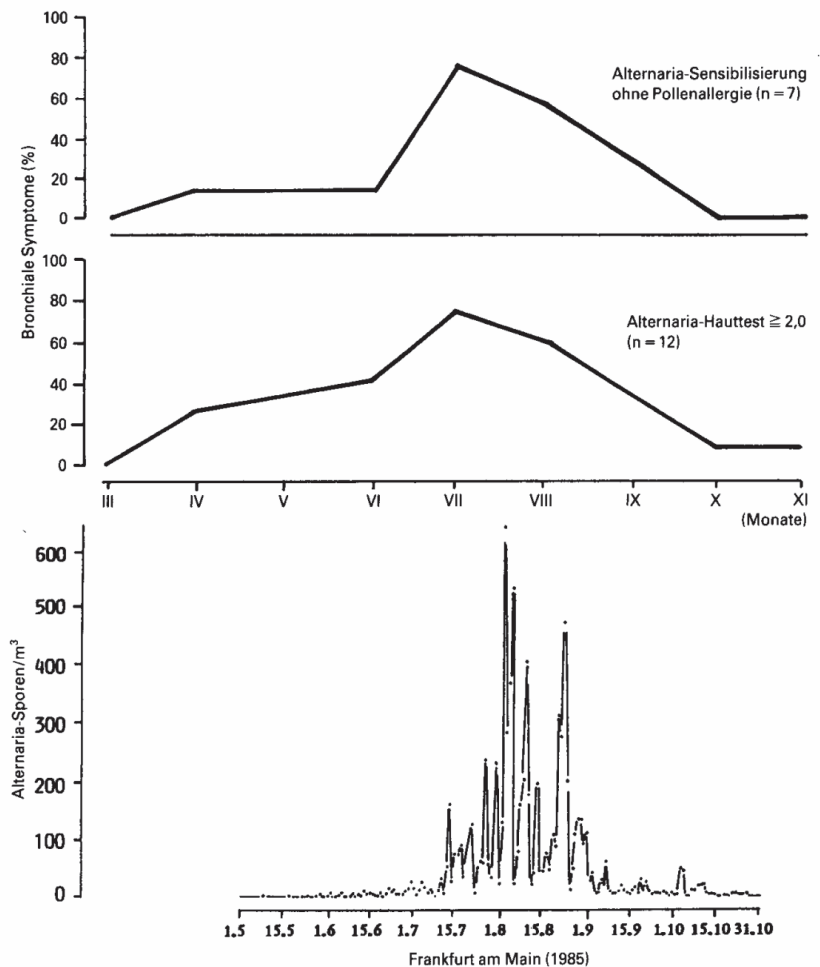


Abbildung 1: Saisonale asthmatische Symptome bei Patienten mit *Alternaria*-Sensibilisierung ohne gleichzeitige Gräserpollensensibilisierung (oben) bzw. mit hochgradiger Sensibilisierung (Mitte) sowie *Alternaria*-Sporenflug (unten) (Schultze-Werninghaus et al. 1986)

Tabelle 2: Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen Schimmelpilz-, Pollen- und Milbenallergene (Zureik et al. 2002)

Allergen	Gesamt n = 1132	UK/Irland n = 205	Nordeuropa n = 264	Mitteleuropa n = 139	Südeuropa n = 150	Australien/ Neuseeland n = 335	Portland/ USA n = 39	p
Alternaria	11,9	17,6	10,2	13,7	4,7	10,5	28,2	< 0,001
Cladosporium	5,8	6,8	9,9	4,3	0,7	4,5	10,3	< 0,003
Gräser	41,3	44,4	39,4	38,1	34,0	44,8	48,7	0,18
Milbe D. pt.	47,7	58,1	23,5	48,2	34,0	67,2	41,0	< 0,001

allergie zu, wie aus mehreren Studien hervorgeht (Cazzolletti et al. 2010, Zureik et al. 2002, Denning et al. 2006). Mit zunehmender Asthmaschwere steigt der Anteil schimmelpilzallergischer Patienten (► Tab. 3, Zureik et al. 2002).

Schimmelpilzsensibilisierungen bei Asthma sind verbunden mit besonders schweren Asthmaanfällen, wobei besonders *Alternaria alternata* seit vielen Jahren für Asthmanotfälle und das "Gewitterasthma" verantwortlich gemacht wird (Neukirch et al. 1999, O'Hollaren et al. 1991, Pulimood et al. 2007).

2.2 INNENRAUMFEUCHTE, SCHIMMELPILZE UND ASTHMA

Schimmelpilze sind möglicherweise die Ursache der wiederholt festgestellten Beziehung zwischen Feuchtigkeit der häuslichen Umgebung und der Prävalenz des Asthmas bzw. der Asthmaentstehung im Kindesalter (Hagmolen of Ten Have et al. 2007, Simoni et al. 2005). Der definitive Nachweis für einen Zusammenhang der Beziehung von häuslicher Feuchtigkeit und Asthmaentstehung mit einer Schimmelpilzbelastung steht noch aus.

3 BEDEUTUNG VON INNENRAUMSCHIMMELPILZEN

Die Bedeutung von Innenraumschimmelpilzen für Atemwegs- und Lungenkrankheiten ist nicht abschließend definierbar. Es besteht weitgehende Einigkeit, dass bei Immunsuppression und bei durch *Aspergillus* spp. verursachten Erkrankungen eine möglichst weitgehende Vermeidung einer häuslichen *Aspergillus*exposition anzustreben ist, z.B. durch Abschaffung einer Exposition gegen Zimmerpflanzen.

4 ANDERE ERKRANKUNGEN DURCH SCHIMMELPILZE

Am häufigsten sind die exogen-allergische Alveolitis und die allergische bronchopulmonale Aspergillose (► Tab. 1, 4, 5, ► Abb. 2). Auch andere Schimmelpilze können eine allergische bronchopulmonale Mykose verursachen (► Tab. 6).

Auf neuere Übersichten wird verwiesen (Sennekamp 1998, Girard et al. 2009, Menz et al. 2000, Agarwal 2009).

Tabelle 3: Assoziation von Schimmelpilzsensibilisierung und Schwere des Asthmas (Zureik et al. 2002), n = 1132

Allergen	Mildes Asthma n = 564	Mäßiggradiges Asthma n = 333	Schweres Asthma n = 235	p für Trend
Alternaria				
% sensibilisiert	8,9	13,8	16,6	< 0,001
Multivariate OR	1	1,61 (1,04-2,50)	2,03 (1,26-3,27)	< 0,001
Cladosporium				
% sensibilisiert	3,9	5,4	11,1	< 0,001
Multivariate OR	1	1,21 (0,62-2,36)	3,20 (1,72-5,94)	< 0,001
Alle Schimmelpilze				
% sensibilisiert	10,8	15,9	22,1	< 0,001
Multivariate OR	1	1,48 (0,98-2,24)	2,34 (1,52-3,60)	< 0,001
Pollen				
% sensibilisiert	47,0	48,7	52,8	ns
Multivariate OR	1	1,08 (0,81-1,43)	1,26 (0,91-1,76)	ns

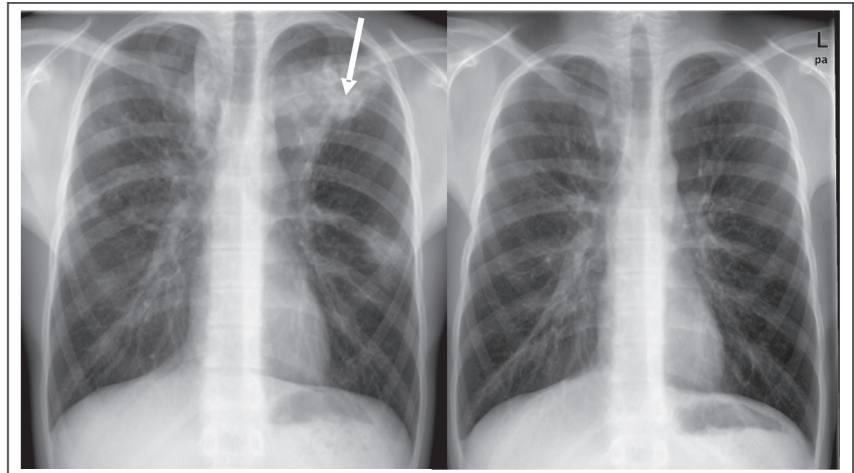


Abbildung 2: ABPA bei Zystischer Fibrose vor und nach Kortikosteroidtherapie (W. D., m., 17 j., 26.2.- 28.6.2007)

Tabelle 4: Häufigste Antigene und Krankheitsbilder der EAA (Hauber, Zabel 2009)

Antigenquelle	Antigen	Krankheitsbild
Vogelstaub	Vogelproteine	Vogelhalterlunge
Bettfedern	Federnpuder	Bettfedern-Alveolitis
Heu- und Strohstaub	Thermophile Aktinomyceten und Schimmelpilze	Farmerlunge
Befeuchterwasser	Bakterien, Schimmelpilze, Parasiten	Befeuchterlunge
Holzstäube	Hölzer, Schimmelpilze	Holzarbeiterlunge
Schimmel im Haus	Schimmelpilze	Innenraum-Alveolitis
Chemische Substanzen	Isozyanate, Anhydride etc.	Chemie-Alveolitis

Tabelle 5: Kriterien der ABPA (Menz et al. 2000)

Hauptkriterien
1. Asthma bronchiale / Zystische Fibrose
2. akute / vorbeschriebene Lungeninfiltrate
3. Sofortreaktion im Hauttest auf <i>Aspergillus fumigatus</i>
4. erhöhtes Gesamt-IgE
5. Präzipitine gegen <i>Aspergillus fumigatus</i>
6. Bluteosinophilie
7. zentrale Bronchiektasen
8. Aspergillus-spezifische IgE- und IgG-Antikörper
Nebenkriterien
Aspergillusnachweis im Sputum
Expektorat von braunen Sputumpfröpfen
Spätreaktion im Hauttest auf <i>Aspergillus fumigatus</i>

Tabelle 6: Pilznachweis bei Allergischer bronchopulmonaler Mykose (Agarwal 2009)

<i>Aspergillus niger</i>
<i>Helminthosporium</i> spp.
<i>Penicillium</i> spp.
<i>Aspergillus ochraceus</i>
<i>Stemphyllium</i> spp.
<i>Aspergillus terreus</i>
<i>Drechslera</i> spp.
<i>Torulopsis</i> spp.
<i>Mucor-like</i> spp.
<i>Candida</i> spp.
<i>Pseudallescheria</i> spp.
<i>Bipolaris</i> spp.
<i>Curvularia</i> spp.
<i>Schizophyllum</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Saccharomyces</i> spp.

5 AUSBLICK

Schimmelpilze sind die Ursache allergischer und infektiöser Erkrankungen der Atemwege und der Lungen, bei Patienten mit und ohne Immunsuppression oder umschriebene anatomische Defekte der Lunge.

Die Kenntnisse über die allergologische Relevanz der Schimmelpilzspezies sind als gering zu bewerten, sowohl bezüglich der Außenluftschimmel als auch der Innenraumschimmel. Zu diesen mangelnden Kenntnissen tragen nicht nur die mangelhafte Kenntnis der relevanten Spezies, sondern auch die unzureichenden Testmaterialien (Hauttestextrakte, sIgE-Tests) wesentlich bei.

Es wird angeregt, die Probleme der durch Schimmelpilze bedingten Erkrankungen auf breiter Basis zu untersuchen. Hierzu gehören nicht nur die Analyse von Erkrankungen der Atemwege und der Lungen bei Schimmelpilz-Exposition (mit Verbesserung der Schimmelpilzanalytik von Wohnungen und Arbeitsplätzen), sondern vor allem auch die Verbesserung der allergologischen Testverfahren (Schimmelpilzextrakte für *in-vivo*- und *in-vitro*-Diagnostik). Dringlich ist auch eine weitere Verbesserung der Kenntnisse über Kreuzallergien der Schimmelpilzspezies.

6 LITERATUR

- Agarwal R (2009): Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 135: 805-826
- Bagni N, Davies RR, Mallea M, Noland N, Spijksma FT, Stix E (1977): Sporenkonzentrationen in Städten der Europäischen Gemeinschaft. *Acta Allergologica* 32: 118-138
- Beaumont F, Kauffman HF, van der Mark TH, Sluiter HJ, de Vries K (1985a): Volumetric aerobiological survey of conidial fungi in the North-East Netherlands. I. Seasonal patterns and the influence of meteorological variables. *Allergy* 40: 173-180
- Beaumont F, Kauffman HF, de Monchy JGR, Sluiter HJ, de Vries K (1985b): Volumetric aerobiological survey of conidial fungi in the North-East Netherlands. II. Comparison of aerobiological data and skin tests with mould extracts in an asthmatic population. *Allergy* 40: 181-186
- Berger W, Hansen K (1932): Klinische Studien über allergische Krankheiten. IV. Asthma bronchiale infolge Überempfindlichkeit gegen Schimmelpilzsporen. *Dtsch Arch klin Med* 173: 469-483
- Blackley CH (1959): Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus. Baillière, Tindall und Cox 1873, Nachdruck Dawson's of Pall Mall, London, pp 57-59
- Cazzoletti L, Marcon A, Corsico A, Janson C, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Bugiani M, Cerveri I, Gislason D, Gulsvik A, de Marco R, ECRHS (2010): Asthma severity according to Global Initiative for Asthma and its determinants: An international study. *Int Arch Allergy Immunol* 151: 70-79
- Debelic M, Virchow Chr (1968): Schimmelpilzallergie bei Asthma bronchiale und asthmoider Bronchitis. *Schweiz med Wschr* 98: 1450-1453
- Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM (2006): The link between fungi and severe asthma: a summary of evidence. *Eur Respir J* 27: 615-626
- Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman N-IM, Koivikko A, Nilsson S (1986): A Double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. *Allergy* 41: 131-140
- Girard M, Lacasse Y, Cormier Y (2009): Hypersensitivity pneumonitis. Review. *Allergy* 64: 322-334
- Gravesen S (1979): Fungi as a cause of allergic disease. *Allergy* 34: 135-154
- Gronemeyer W (1977): Über Schimmelpilzallergie. *Therapiewoche* 27: 4339-4350
- Hagmolen of Ten Have W, van den Berg NJ, van der Palen J, van Aalderen WM, Bindels PJ (2007): Residential exposure to mould and dampness is associated with adverse respiratory health. *Clin Exp Allergy* 37: 1827-1832
- Halonen M, Stern DA, Wright AL et al. (1997): *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Resp Crit Care Med* 155: 1356-1361
- Harris LH (1940): Experimental reproduction of respiratory mold allergy. *J Allergy* 11: 279-289
- Hauber HP, Zabel P (2009): Exogen-allergische Alveolitis (Farmerlunge). *Pneumologie* 6: 287-296
- Hyde HA (1973): Atmospheric pollen grains and spores in relation to allergy. *Clin Allergy* 3: 109-126
- Kersten W (1985): Probleme der Schimmelpilzallergie. *Allergologie* 8: 408-413
- Malling H-J, Agrell B, Croner S, Dreborg S, Foucard T, Kjellman M, Koivikko A, Roth A, Weeke B (1985a): Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. I. Screening for mould allergy. *Allergy* 40: 108-114
- Malling H-J (1985b): Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. II. Reproducibility and relationship between skin sensitivity estimated by end-point titration and histamine equivalent reaction using skin prick tests and intradermal tests. *Allergy* 40: 354-362
- Malling H-J, Dreborg S, Weeke B (1986a): Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. III. Diagnosis of *Cladosporium* allergy by means of symptom score, bronchial provocation test, skin prick test, RAST, CRIE and histamine release. *Allergy* 41: 57-67
- Malling H-J (1986b): Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. IV. Relation between asthma symptoms, spore counts and diagnostic tests. *Allergy* 41: 342-350
- Menz G, Willer G, Cramer R (2000): Die allergische bronchopulmonale Aspergillose. *Pneumologie* 54: 375-384
- Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F (1999): Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 103: 709-711
- O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI (1991): Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 324: 359-363
- Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM (2007): Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 120: 610-617
- Salvaggio J, Aukrust L (1981): Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 68: 327-346
- Schultze-Werninghaus G, Lévy J, Bergmann E-M, Kappos AD, Meier-Sydow J (1987): Clinical significance of airborne *Alternaria tenuis*-spores: Seasonal symptoms, positive skin and bronchial challenge tests with *Alternaria* in subjects with asthma and rhinitis. In: Leuschner R, Boehm K (Hrsg.): *Advances in Aerobiology*. Proc. 3rd Int. Conf. Aerobiology, Birkhäuser Verlag Basel, pp 153-156
- Schultze-Werninghaus G, Lévy J, Bergmann E-M, Kappos AD, Meier-Sydow J (1986): Klinische Bedeutung von Sensibilisierungen gegen *Alternaria tenuis* bei Asthma bronchiale: Vergleich von Anamnese, Haut- und Provokationsproben mit Sporenhäufigkeit im Aero plankton – eine retrospektive Analyse. *Allergologie* 9: 525-531
- Sennekamp J (1998): Exogen-allergische Alveolitis. *Dustri Verlag, München – Deisenhofen*
- Simoni M, Lombardi E, Berti G, Rusconi F, La Grutta S, Piffer S, Petronio MG, Galassi C, Forastiere F, Viegi G, Sidria-2 Collaborative Group (2005): Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study. *Occup Environ Med* 62: 616-622
- Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F, ECRHS Survey (2002): Sensitization to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 325: 411-418