

Allergologische Diagnostik bei Schimmelpilz-Exposition

Uta Ochmann und Dennis Nowak

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Ludwig Maximilians Universität München, Ziemssenstraße 1, 80336 München

Korrespondenzautor: Uta Ochmann; E-Mail: uta.ochmann@med.uni-muenchen.de

Zusammenfassung

Eine Exposition gegenüber Schimmelpilzallergenen kann Soforttyp-Allergien, in seltenen Fällen auch eine exogen-allergische Alveolitis und bei Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen eine allergische bronchopulmonale Aspergillose verursachen. Schimmelpilzallergene kommen ubiquitär vor, erhöhte Expositionen am Arbeitsplatz sind durch verschimmelte Bausubstanz der Arbeitsräume oder durch Umgang mit Schimmelpilz-belasteten Arbeitsstoffen möglich. Die Prävalenz von Sensibilisierungen gegenüber Schimmelpilzallergenen ist nicht genau bekannt, vor allem da es eine extrem hohe Anzahl von verschiedenen Schimmelspezies gibt und nur wenige standardisierte Schimmelpilzallergenextrakte für die Diagnostik zur Verfügung stehen. Die Diagnostik sollte leitliniengerecht mit Hauttesten und Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern erfolgen, ergänzende indirekte Nachweismethoden sind in Einzelfällen zu empfehlen. Die Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern ist nur bei klinischem Verdacht auf eine exogen-allergische Alveolitis indiziert. Eine isolierte Typ 4-Sensibilisierung auf Schimmelpilze gibt es nicht, Lymphozytentransformationsteste sind aus wissenschaftlicher Sicht nicht sinnvoll. Die zukünftige Entwicklung von rekombinanten Allergenen kann zu einer Verbesserung der Diagnostik von Schimmelpilzallergien beitragen.

Schlagwörter: Schimmelpilzallergene, allergische Erkrankungen, allergologische Diagnostik, berufliche Exposition

1 EINFÜHRUNG

Die Verbreitung von Schimmelpilzen in der Luft erfolgt durch Sporen, zwischen 2 und 10 µm, selten auch mehr als 30 µm groß und durch Mycelbruchstücke, bis zu 10 µm breit und über 30 µm lang. Das tatsächliche Vorkommen von Schimmelpilzen in der Luft ist u.a. von der Flugfähigkeit abhängig. *Penicillium expansum* setzt eine Vielzahl trockener gut flugfähiger kleiner Sporen frei, *Stachybotrys chartarum* besitzt feuchte, in einer Schleimmatrix befindliche und damit schlecht flugfähige Sporen.

Schimmelpilze können beim Menschen folgende Gesundheitsstörungen auslösen: Infektionen (an Haut, an Lunge, v.a. bei Immunschwäche, z.B. Aspergillose), toxische Wirkungen (Aflatoxine, Mycotoxine, Glucane), Geruchsbelästigung (MVOG = Microbial Volatile Organic Compounds

Abstract

Allergological diagnostics following mold exposure

Exposure to fungal allergens can induce type 1-allergy, in rare cases a hypersensitive pneumonitis and an allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with pre-existing lung diseases. Fungal allergens are ubiquitous, higher exposures at workplace are caused by moldy walls or handling contaminated working material. Prevalence of fungal sensitization is not known exactly, due to an overwhelming number of fungal species and the lack of standardized allergen extracts. Diagnostics should be accomplished according to guidelines using skin- and IgE-testing. Additional indirect analysis of IgE-antibodies is advised in individual cases. Specific IgG-antibodies should only be tested if there is clinical evidence to hypersensitive pneumonitis. An isolated type 4 allergy caused by molds is unknown, lymphocyte transformation tests are not reasonable according to scientific evidence. Future development of recombinant allergens may improve diagnostics of fungal allergies.

Keywords: Fungal allergens, allergic diseases, allergological diagnostics, occupational exposure

– leichtflüchtige organische Komponenten als Stoffwechselprodukte) und Allergien.

Grundsätzlich können alle Schimmelpilze sensibilisierend wirken. Allergene sind nicht nur an Schimmelpilzteile oder Sporen gebunden, sondern werden auch von den Schimmelpilzen an den Staub in der Umgebung abgegeben. Eine einzelne Schimmelpilz-Spezies kann bis zu 30 verschiedene Allergene aufweisen (Mari et al. 2003).

2 KRANKHEITSBILDER

(Simon-Nobbe et al. 2008)

2.1 TYP 1-ALLERGIE

Die klinisch wichtigste und häufigste allergische Reaktion ist die durch IgE-Antikörper vermittelte Typ I-Allergie, die klinischen Symptome sind allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale

und die Urtikaria. Je nach Empfindlichkeit der jeweiligen Oberfläche (Haut, Bindehaut, Nasenschleimhaut, bronchiale Schleimhaut) können die Schwellenwerte für Allergenkonzentrationen, die für die Erstsensibilisierung und im weiteren Verlauf für die Entstehung von Symptomen erforderlich sind, unterschiedlich sein. Allergische Reaktionen auf Schimmelpilze sind somit auch schon bei Hintergrundbelastung möglich. Schätzungen in der wissenschaftlichen Literatur gehen davon aus, dass ca. 5% der Bevölkerung auf Schimmelpilze sensibilisiert sind (Ring et al. 2009).

Im Kinder-Umwelt-Survey (n = 1.538, Alter: 3-14 Jahre (Kolossa-Gehring et al. 2007)) wurden folgende Prävalenzen von Schimmelpilzsensibilisierungen ermittelt:

Außenluft (*Alternaria alternata*): 4,8%

Innenraum (*P. chryogenum*, *A. versicolor*, *Eurotium spp.*, *Wallemia sebi*): 3-5 Jahre: 4,4%; 12-14 Jahre: 7,7%

2.2 ALLERGISCHE BRONCHOPULMONALE ASPERGILLOSE

Typ I-, III- + IV-Allergie – meist *Aspergillus fumigatus*, bei immunkompetenten Menschen mit Asthma bronchiale oder Cystischer Fibrose, Prävalenz: Asthmatiker 7-14%, CF bis 23%.

Klinische Symptomatik: Lungeninfiltrat, Lungenfunktionseinschränkungen, zentrale Bronchiektasen, stark erhöhtes Gesamt-IgE, *A. fumigatus*-spezifische IgE und IgG-Antikörper erhöht.

2.3 EXOGEN-ALLERGISCHE ALVEOLITIS

Typ-III-/IV-Allergie, IgG-vermittelte interstitielle Pneumonie, Inzidenz: 3-4 Fälle/100.000 Einwohner pro Jahr, ca. 15 BK-Anerkennungen pro Jahr (BK 4201). Hier ist als mögliche Gefährdung die Inhalation von schimmelpilzhaltigen Wasseraerosolen durch das Betreiben von Zimmer-springbrunnen, Luftbefeuchtern und Klimaanlage (Befeuchterlunge) und auch die Exposition gegenüber organischen Stäuben (Farmerlunge) zu nennen. Ausführliche Erläuterungen und Diagnosekriterien finden sich bei Sennekamp et al. (2007).

Akute EAA: Symptome 6-8 Stunden nach Allergenexposition: Krankheitsgefühl, Glieder- und Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Atemnot, Husten, inspiratorisches Knisterrasseln, Lungentransparenzminderung, IgG-Antikörper erhöht, Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Lymphozytose, CD4/CD8 erniedrigt, radiologisch Milchglasinfiltrate.

(Sub)-chronischer Verlauf: IgG-Antikörper können erhöht sein, schleichend progrediente Atemnot, chronischer Husten, Müdigkeit, Gewichtsverlust, irreversible Lungenschä-

digungen, radiologisch fibrotische und emphysematische Veränderungen möglich.

3 DIAGNOSTIK

(Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie 2009, Raulf-Heimsoth 2009)

Die Diagnostik einer Typ-I-Sensibilisierung auf Schimmelpilze ist durch verschiedene allergologische Testungen (Pricktest, i.c.-Test, Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper) möglich, dabei sind folgende Probleme zu berücksichtigen:

- Allergenqualität der verfügbaren Testlösungen ist schlecht.
- Die Herstellung der Testsubstanzen ist sehr aufwändig, das Schimmelpilzallergen "*Alternaria alternata*" besteht z.B. aus diversen nicht definierten Einzelallergenen, sodass nicht bekannt ist, ob das tatsächlich Symptom auslösende Allergen mitgetestet wird.
- Testsubstanzen verschiedener Hersteller können durch unterschiedliche Extraktionsmethoden verschiedene Allergene enthalten.
- Extrakte von Mycel und/oder Sporen können völlig verschiedene Allergenzusammensetzungen aufweisen.
- Allergenextrakte gibt es nur für eine begrenzte Anzahl von Schimmelpilzen (ca. 20), für viele charakteristische Innenraumpilze gibt es keine Testsubstanzen.

3.1 BEFUNDINTERPRETATION

- Aussagekraft hängt von der Qualität der verwendeten Extrakte ab.
- Bei vielen Schimmelpilzallergenen gibt es entweder nur Hauttestlösungen oder spezifische IgE.
- Die Korrelation zwischen Hauttest und spezifischen IgE ist schlecht, wie in einer Studie von O'Driscoll et al. (2009) gezeigt wurde (► Tab. 1).

3.2 INDIREKTE NACHWEISMETHODEN FÜR SPEZIFISCHE IGE-ANTIKÖRPER

(Raulf-Heimsoth 2009)

Degranulationstest: Messung der Freisetzung von Histamin oder Leukotrienen (CAST) aus basophilen Granulozyten nach Zugabe von Allergenen.

Basophilenaktivierungstest: Bestimmung des Oberflächenmarkers CD 63 mittels der Durchflusszytometrie nach Zugabe von Allergenen.

Tabelle 1: Die Korrelation zwischen Hauttest und spezifischen IgE (nach O'Driscoll et al. 2009)

N = 121	IgE + SPT pos.	nur IgE pos.	nur SPT pos.	gesamt
Aspergillus	29	10	15	54
Penicillium	10	10	15	35
Cladosporium	10	11	8	29
Alternaria	15	4	8	27

IgE = spezifische IgE-Antikörper, SPT = Hautpricktest

Dies sind keine Routinemethoden, da sie methodisch aufwändig, teuer, häufig ungeeignet für den Versand von Proben sind und anspruchsvoll in der Durchführung und Interpretation. In Einzelfällen können diese Methoden als weiterer diagnostischer Baustein sinnvoll sein.

3.3 BESTIMMUNG DES EOSINOPHILEN CATIONISCHEN PROTEINS (ECP)

(Raulf-Heimsoth 2009)

- Aus eosinophilen Granulozyten, zeigt eosinophile Entzündungsaktivität
- Bestimmung in Serum bei hohen interindividuellen Unterschieden nicht zu empfehlen
- Bestimmung im Nasensekret bei allergischer Rhinitis im Einzelfall als Baustein der Diagnostik ("lokale Allergie")

4 WICHTIGE FAKTEN

- Die klinische Relevanz einer Sensibilisierung kann nur durch spezifische Expositionstestungen (konjunktivale/nasale/bronchiale Provokation mit Schimmelpilzallergenen) bestimmt werden.
- Die serologische Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern ist nur bei klinischem Verdacht auf eine exogen-allergische Alveolitis sinnvoll. Es gibt keine Korrelation zu einer allergischen Soforttypreaktion.
- Schimmelpilzallergene führen nicht zu einer Typ IV-Sensibilisierung, Lymphozytentransformationstestungen (LTT) auf Schimmelpilze sind daher nicht indiziert.

5 ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN

(Cramer et al. 2006)

Rekombinante Allergene statt unzuverlässiger Schimmelpilzextrakte für allergologische Testungen haben folgende Vorteile:

- Standardisierung,
- Differenzierung zwischen Co-Sensibilisierung und Kreuzreaktionen durch Inhibitionstestungen,
- Entwicklung von Immuntherapien,
- individuelle rekombinante Allergene zur Unterscheidung zwischen allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA; Asp f 2, Asp f 4, Asp f 6) und Schimmelpilzalergie (Asp f 1, Asp f 3).

Problem: Beeinflussung vom räumlichen Aufbau der Epitope und der IgE-Bindung.

6 SCHIMMELPILZE AM ARBEITSPLATZ

Eine erhöhte Schimmelpilzbelastung am Arbeitsplatz ist durch Schimmelpilzbefall der Arbeitsumgebung (Bausubstanz der Arbeitsräume) oder auch durch direkten Umgang mit schimmelpilzhaltigen Arbeitsstoffen möglich. Schimmelpilzbefall in der Bausubstanz macht sich durch muffigen Geruch (Abgabe von mikrobiellen volatilen organischen Komponenten = MVOC), feuchte oder schwärzlich verfärbte Flächen bemerkbar. Hinweise auf unsichtbaren Befall, z.B. hinter Wandvertäfelungen, ergeben Messungen der MVOC und Bestimmung der Wandfeuchte. Ein Umgang mit schimmelpilzhaltigen Arbeitsstoffen ist bei Landwirten durch Umgang mit schimmlichen Heu oder Stroh, bei Arbeitern auf Mülldeponien und Kompostieranlagen, Gärtnern gegeben. Aber auch bei Exposition gegenüber anderen organischen Stäuben wie z.B. Futtermittel-, Mühlen- und Bäckereistäuben wurden erhöhte Schimmelpilzkonzentrationen nachgewiesen (Wallenstein et al. 1986). Personengruppen, die einer höheren Allergenbelastung ausgesetzt sind, haben mehr Sensibilisierungen, z.B. sind Gärtner signifikant häufiger gegenüber Grauschimmelpilzen sensibilisiert (Gautrin et al. 1994).

Die Messung von Schimmelpilzen in der Raumluft gestaltet sich schwierig. Neben Staub- oder Materialprobenmessung gibt es die Bestimmung durch Kultivierung von Sporen. Hierbei werden jedoch nur die vermehrbaren Sporen er-

fasst, weiterhin sind die Sporen nicht homogen in der Raumluft verteilt und die Werte basieren meist auf Kurzzeitmessungen. Die allgemein benutzte Bezugsgröße ist die Konzentration in der Außenluft, die jedoch wieder witterungsbedingten und saisonalen Einflüssen unterliegt. Grundsätzlich gilt wegen der vielfältigen pathogenen Wirkungen von Schimmelpilzen: Minimierungsgebot und Sanierung von sichtbarem Befall.

7 LITERATUR

- Cramer R, Weichel M, Fluckiger S et al. (2006): Fungal allergies: a yet unsolved problem. *Chem Immunol Allergy* 91: 121-133
- Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie (2009): AWMF-Leitlinie Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- Gautrin D, Vandenplas O, Dewitte JD et al. (1994): Allergenic exposure, IgE-mediated sensitization, and related symptoms in lawn cutters. *J Allergy Clin Immunol* 93: 437-445
- Gemeinhardt H, Wallenstein G (1986): Significance of fungus exposure in the occupational environment with reference to fungal allergic diseases of the respiratory tract. *Z Gesamte Hyg* 32: 138-141
- Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A et al. (2007): German Environmental Survey for Children (GerES IV)—first results. *Int J Hyg Environ Health* 210: 535-540
- Mari A, Schneider P, Wally V et al. (2003): Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 33:1429-1438
- O'driscoll BR, Powell G, Chew F et al. (2009): Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 39: 1677-1683
- Raulf-Heimsoth M (2009): Diagnostik der Allergien vom Soforttyp – "State of the Art". *Akt Dermatol* 35: 385-392
- Ring JBC, Bauer Cp, Czech W (ed) (2009): Weißbuch Allergie in Deutschland. Urban & Vogel GmbH, München
- Robert-Koch-Institut - Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" (2007): Schimmelpilzbelastung in Innenräumen – Befunderhebung, gesundheitliche Bewertung und Maßnahmen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 50: 1308-1323
- Sennekamp J, Muller-Wening D, Amthor M et al. (2007): Guidelines for diagnosing extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group). *Pneumologie* 61: 52-56
- Simon-Nobbe B, Denk U, Poll V et al. (2008): The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 145: 58-86

NACHRICHTEN

Klimabericht 2010 des Robert Koch-Instituts erschienen

Der Bericht umfasst 244 Seite. Er kann beim Robert Koch-Institut, FG 22/Umweltmedizin, Kennwort "Klimabericht", Postfach 65 02 61, 13302 Berlin, bestellt werden. Der Bestellung sollte ein rückadressierter und mit 2,20 EUR frankierter Umschlag im Format A4 beigefügt werden.

Der Bericht sollte folgendermaßen zitiert/referiert werden:

Eis D, Helm D, Laußmann D, Stark K: Klimawandel und Gesundheit – Ein Sachstandsbericht. Hrsg.: Robert Koch-Institut, Berlin, 2010.