

SCHIMMELPILZE UND GESUNDHEIT

Überblick über den Stand der aktuellen Diskussion

Dipl.-Biol. Martin Pritsch

Analyse und Bewertung von Umweltschadstoffen (AnBUS e.V.)

Mathildenstr. 48

90762 Fürth

Die Rolle der Pilze in der Natur

Pilze sind kohlenstoffheterotrophe Lebewesen, das heißt, sie sind, wie die Tiere, auf organische Verbindungen als Energielieferanten angewiesen, die vorher von grünen Pflanzen synthetisiert worden sind. Als saprobische Organismen beziehen sie die notwendigen Kohlenstoffverbindungen aus organischen Rückständen, d. h. toten Tieren und Pflanzen. Ihr Anteil an der Biomasse der Erde wurde auf ca. 25% geschätzt. Zusammen mit den Bakterien sind sie für den Abbau von abgestorbener Biomasse verantwortlich.

Pilze gedeihen in wäßrigem Medium oder in feuchter Umgebung, besonders die höher entwickelten Formen auch in relativ trockenem Milieu. Die Intensität des Pilzwachstums hängt unter anderem von der Nährstoffkonzentration ab. Es gibt ca. 250 000 bekannte Pilze und nur ein kleiner Teil davon ist unter bestimmten Bedingungen schädlich für den Menschen. Im menschlichen Körper können Pilze ebenfalls vorkommen. Das darf aber auf keinen Fall toleriert werden, sondern ist als krankhaft anzusehen und zu behandeln.

„Schimmelpilze“ sind keine wissenschaftlich systematische Einheit. Es sind Pilze ohne auffällige Fruchtkörper die normalerweise keine Sproßzellen ausbilden, wie das die Hefepilze tun.

Pilze in Innenräumen

Die in Innenräumen vorkommenden Pilze gehören bis auf ein paar Ausnahmen zur Klasse der *Fungi imperfecti*. Ihre Wachstumszyklen und ihr Verhalten in Innenräumen ist noch wenig erforscht. Die Diskussion über Schimmelpilzbefall in Innenräumen hat in den letzten Jahren zugenommen. Feuchtigkeit, die nach Unterschreitung der Taupunkttemperatur in liquider Form an Oberflächen auftritt, ist eine zwingend notwendige Grundvoraussetzung für das mikrobielle Wachstum. Hineingelüftete Schimmelpilzsporen aus der Außenluft wachsen auf durchfeuchteten Baumaterialien innerhalb von 3-4 Tagen. Durch Tapete, Kleber, Anstrichfarben und Putz sind genügend Kohlenstoff- und Stickstoffquellen als Substrate vorhanden.

Wie lange und wieviel Feuchtigkeit muss es sein?

- Sporenkeimung beginnt nach 12 Stunden und das Wachstum nach 24 Stunden
- Schon 70% relative Luftfeuchtigkeit sind ausreichend für Wachstum

Das Schimmelpilzwachstum in Gebäuden mit den sich daraus ergebenden gesundheitlichen Gefährdungen der Bewohner ist ohne vorliegende Feuchtebelastung nicht möglich. So wird verständlich, daß eine große Anzahl epidemiologische Studien der jüngsten Zeit einen Zusammenhang zwischen Feuchtebelastung und Schimmelpilzwachstum in Innenräumen einerseits und dem zunehmenden Auftreten von gesundheitlichen Beschwerden andererseits aufzeigen.

Pilze und Bakterien kommen überall in der Umwelt vor und werden unter normalen Bedingungen ohne auffallende Reaktionen vom menschlichen Organismus toleriert. Bei stärkerer Exposition

lassen sich jedoch verschiedene Effekte wie Infektionen (Mykose), Vergiftungen (Mykotoxikose) und allergische Sensibilisierung (mykogene Allergie) beobachten.

Über die genauen Zusammenhänge und Wirkungsmechanismen besteht weiter großer Erkenntnisbedarf. Das Gebiet der allergenen Wirkung von Schimmelpilzen wird schon seit Jahrzehnten untersucht, trotzdem sind die Kenntnisse hier noch sehr lückenhaft. Dies liegt unter anderem daran, dass Schimmelpilzmessungen oft nur unvollständige Informationen liefern und die Ergebnisse sehr stark von der verwendeten Methode abhängen.

Die Gesundheitsgefahr durch inhalativ aufgenommene Mykotoxine wurde erst viel später erkannt, inzwischen wird ihr eine große Bedeutung beigemessen. (Johanning et al. 1996, Sorensen 1987)

Mykoallergosen Typ I, III und IV - Allergene

Berichte über allergische Reaktionen auf Pilze reichen bis ins 18. Jahrhundert zurück. Die wichtigsten Allergene werden von saprophytischen (microfungi) Pilzgattungen wie Mucor, Rhizopus, Cladosporium und Aspergillus gebildet.

Angeborene oder erworbene spezifische Änderung der Reaktionsfähigkeit des Immunsystems gegenüber körperfremden, eigentlich unschädlichen Substanzen, die als Allergen erkannt werden. Eine Allergie entwickelt sich unabhängig vom jeweiligen Typ der Allergie in **drei Phasen**:

- **klinisch stummer Erstkontakt** in einer Sensibilisierungsphase, die Tage bis mehrere Jahre dauern kann, verläuft subklinisch und lässt sich nur über allergenspezifische IgE-Antikörper in der Haut und im Serum erkennen.
- **Auslösephase**: erneuter Kontakt an den allergisierten Organsystemen (Haut, Bindehäute der Augen, Nasen-Rachen- und Bronchialschleimhaut, Magen-Darm-Trakt).
- **Die Unterhaltung bzw Chronifizierung**

Allergien werden unterteilt in drei überwiegend durch humorale Faktoren unterhaltene Frühreaktionen (Allergien Typ I-III) und eine zellulär vermittelte Spätreaktion (Typ IV-Allergie). Die Formen sind nicht isoliert voneinander, sondern können zum Teil parallel oder ineinander übergehend verlaufen.

Ursachen von Allergien

genetische Faktoren:

- Atopie: Disposition zur überschießenden Bildung von Gesamt-IgE sowie deren Fixierung besonders an Mastzellen und basophile Granulozyten der Haut und Schleimhaut.
- Verminderte Aktivität der Suppressorzellen,
- HLA-assoziierte allergische Reaktionsbereitschaft (HLA= **human leucocyte antigen system** = komplexes System von Gewebeantigenen). Das HLA-System spielt eine wichtige Rolle bei immunologischen Abwehrreaktionen, speziell beim Erkennen von „Selbst“ und „Nichtselbst“.

nicht erbliche Faktoren:

- intensive Allergenexposition (aufgezwungene Allergie)
- erhöhte Permeabilität der Haut- und Schleimhautbarriere durch bakterielle und virale Infekte oder chemische Irritation (auch: Passivrauchen)
- veränderte Reaktionsbereitschaft von Mastzellen, Monozyten, basophilen und eosinophilen Granulozyten besonders bei chronischem Verlauf der Typ- I- Allergie
- psychische Faktoren bei der allergenspezifischen Sensibilisierung und aktuellen Reaktionsbereitschaft

Typ I - Allergie (Sofortreaktion)

Die Symptome entwickeln sich unter Vermittlung von IgE-Antikörper unter Freisetzung verschiedener Mediatoren wie Histamin, Leukotrienen, Prostaglandinen aus Basophilen und Mastzellen. Bei der Typ I - Allergie führt der Kontakt mit der allergieauslösenden Substanz innerhalb von wenigen Sekunden (Insektenstich), Minuten (Hausstaub, Schimmel, Pollen) oder auch einer halben Stunde (Nahrungsmittel) zu Symptomen wie Ausschlag, Schleimhautschwellungen, Bindehautentzündungen (Konjunktivitis), Rhinitis allergica (allergischer Schnupfen), Sinusitis (Entzündung der Nasennebenhöhlen), hyperreaktives Bronchialsystem, Kreislaufstörungen, Atemnot bis hin zum allergischen Asthma.

Zu den Schimmelpilzen, die Inhalationsallergien (allergische IgE-vermittelte Typ I-Reaktion) hervorrufen können, gehören Zygomyceten, Ascomyceten, Basidiomyceten und Deuteromyceten.

Der **Nachweis** erfolgt über RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) oder Intrakutantest (Prick-Test).

RAST: Radio-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von allergenspezifischem IgE im Serum (Serumprobe wird mit an Trägermaterial gebundenem Testantigen inkubiert; die sich bildenden Immunkomplexe werden mit radioaktiv markierten Anti-IgE-Antikörpern nachgewiesen; die Serumkonzentration ist proportional der Strahlungsintensität der trägerfixierten Immunkomplexe)

Typ III – Allergien

Aus Antigenen und Antikörpern (IgG, IgM) bilden sich Gewebeständige oder zirkulierende Immunkomplexe. Bei der Phagozytose durch Granulozyten werden gewebeschädigende Enzyme freigesetzt.

Exogen-allergische Alveolitis (EAA)

Als selten auftretende Erkrankung sind die exogen-allergische Alveolitis (EAA) zu nennen. Sie gehört zu den IgG- und IgM- vermittelten Typ III-Reaktionen, die vor allem durch thermophile Actinomyceten, Schimmelpilze, Vogelfedern und Proteine von Insekten und Schalentieren hervorgerufen wird. Die inhalative Typ III-Allergie tritt bei der „Vogelhalterlunge“, (z.B. Ziervögel in der Wohnung), der Befeuchterlunge (z.B. durch Luftbefeuchter in Wohnungen und Klimaanlage in Großraumbüros) und bei der Farmerlunge (z.B. thermophile Actinomycetenbelastung in der Landwirtschaft) auf.

Nach Allergenexposition kommt es zu Husten, Schüttelfrost, Fieber, zunehmender Atemnot. Bei chronischem Verlauf kann sie in eine Lungenfibrose übergehen, einem bindegewebig narbigen Umbau des Lungengerüsts, der zu einer restriktiven Ventilationsstörung führt.

Nach neueren Erkenntnissen kann eine EAA aber auch durch eine unauffällige konstante Exposition im häuslichen Bereich ausgelöst werden. So wird vermutet, dass ein Teil der idiopathischen Lungenfibrosen durch nicht erkannte exogen-allergische-Schimmelpilzalveolitiden bedingt sein könnten (Sieber und Simon 1996, Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen 1998)

Krankheitsbilder mit einer Kombination von Ursachen

Als Mischformen der Allergietypen untereinander und mit toxisch- entzündlichen Krankheiten andererseits sind z. B. bekannt:

- Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) und das Bäckerasthma die man zu den kombinierten Typ I/Typ III - Allergien zählt.
- Die exogen-allergische Alveolitis trägt auch Züge einer zellvermittelten Typ-IV-Allergie.

Manchmal lassen sich die Erkrankungen, die nach Schimmelpilzexposition festgestellt werden, nicht klar zwischen Allergien und toxisch- entzündlichen Erkrankungen abtrennen. Verschiedenen Krankheitsbilder stellen möglicherweise eine Kombination dar (organic dust toxic syndrome, Mucous membrane irritation, Chronische Bronchitis, Extrinsic-allergic alveolitis, hypersensitivity pneumonitis) (Johanning 1998).

Typ IV – Allergien

Fremdstoffe werden nach Prozessierung und Präsentation durch antigenpräsentierende Zellen von T-Zellen erkannt und es wird eine zelluläre Abwehrreaktion ausgelöst. Wird die Reaktion nicht von einem Krankheitserreger, sondern durch andere Faktoren wie Nahrungsmittel, Umweltschadstoffe oder Schimmelpilze ausgelöst, so kommt es zu einer Immunaktivierung, die sich bei längerer Dauer auch gegen körpereigene Strukturen wenden kann. Die Symptome sind dabei vielfältig und reichen von Müdigkeit, über Kopf- und Gliederschmerzen bis zu neurologischen und psychiatrischen Symptomen. Aufgrund der unklaren Symptomatik und des verzögerten Einsetzens der Krankheitserscheinungen ist die Bedeutung der Typ IV- Allergie in der Vergangenheit oft unterschätzt bzw. die Symptome sind häufig anderen Ursachen zugeordnet worden. Die Typ- IV-Reaktion wird heute als einer der Auslöser chronischer Befindlichkeitsstörungen und Krankheiten wie des chronischen Müdigkeitssyndroms und der Fibromyalgie diskutiert.

Der **Nachweis** der Typ IV – Allergie erfolgt über den Lymphozytentransformationstest (LTT) oder einen Hauttest mittels Testpflaster (Epicutantest)

Schwierigkeiten bei der Diagnose

Laboruntersuchungen und Hautteste genügen oft nicht, um eine allergische Krankheit und das krankmachende Allergen erkennen zu können.(Jorde 1998). Ein weiteres Problem ist die Vielfalt an Symptomen die eine Allergenexposition hervorrufen kann und deren individuell unterschiedliche Ausprägung. Häufig überschreiten die allergischen Krankheitserscheinungen nicht den Zustand einer Befindlichkeitsstörung wie Unwohlsein, Müdigkeit oder Abgeschlagenheit. Aber auch bei stärkerer Gesundheitsbeeinträchtigung wird ein Zusammenhang mit eventuell unauffälligen Veränderungen wie verstecktem Schimmelbefall der Wohnung häufig nicht erkannt.

Zudem ist noch eine Vielzahl von Untersuchungen nötig, um alle möglichen allergieauslösenden Pilzarten zu erfassen. Dies ist notwendig, um bei Personen, die unter dem Verdacht stehen, in (klimatisierten) Räumen eine allergische Krankheit gegen Schimmelpilzallergene zu entwickeln, mit entsprechenden Testspektren die Zusammenhangsfrage objektivieren zu können. Hier hat es sich bewährt, den Patienten mit sogenanntem eigenem Hausstaub zu testen, der die nicht identifizierbaren Schimmelpilzallergene enthält (Jorde 1998).

Mykosen

Hautmykosen, systemische, opportunistische Mykosen durch z.B. Aspergillus oder Mucor- Arten. Die Voraussetzung für durch Schimmelpilze verursachte Infektionen ist eine Schwächung des Immunsystems, bzw. immunsuppressive Therapie, wie sie nach Transplantationen angewendet wird. Besonders gefährdet sind solche Patienten bei Aspergillussporen-Freisetzung während Abrißarbeiten von Altgebäuden im Klinikgelände (Senkpiel 1999). Auch bei Mykosen spielen Toxinwirkungen und allergische Reaktionen oft eine Rolle.

Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose sind meist jüngere Asthmatiker und fast immer Atopiker, ebenso gehäuft Mukoviszidose- Patienten. Durch Schleimpfropfbildung können inhalede Sporen keimen und Mycelien bilden. Sie dringen nicht ins Gewebe ein, sondern leben saprophytisch in den Segmentbronchien. Durch die andauernde Aussaat von Antigenen ins Gewebe wird die Bildung von Antikörpern (IgG und IgE) induziert. Die darauf folgende Antikörperreaktion ist für die Entzündungsreaktion und Gewebeerstörung verantwortlich. Durch die Schädigung der Bronchialwand wird das Wachstum der Schimmelpilze weiter gefördert.

Eine Kasuistik erschien über einen Müllwerker, der sich die Aspergillose beim Verladen von Biomüll zugezogen hatte. Als Auslöser wurde Aspergillus fumigatus identifiziert (Allmers et al. 1997; Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen 1998).

Zellwandkomponenten

β -D -Glukane. Sie sind zwar primär keine Allergene, haben aber wichtige immunmodulierende Eigenschaften, das heißt sie können die Reaktion auf Antigene verstärken oder abschwächen. Ein synergistischer Effekt von 1,3- β -Glucan und inhalierten Bakterienendotoxinen wurde nachgewiesen (Rylander 1995).

Mikrobielle flüchtige Kohlenwasserstoffe (MVOC)

Zur toxikologischen Beurteilung der MVOC wurde eine Versuchskammer entwickelt um die Situation in Wohnräumen zu simulieren. 50 Pilzgattungen wurden untersucht. Es wurden 70 verschiedene Substanzen identifiziert. Es dominierten kurzkettige organische Verbindungen mit Alkohol-, Keton- und Esterfunktionen. Abgesehen von einigen sehr geruchsintensiven Verbindungen sind die meisten MVOC als Lösemittel bekannt. Die Untersuchungen ergaben, dass die in Innenräumen durch Schimmelpilzbefall hervorgerufenen MVOC-Konzentration üblicherweise in einem Bereich von wenigen Nanogramm (ng) bis hin zu einigen 100 ng je Substanz liegen. Nur wenige, die auch als technische Lösemittel angewendet werden, überstiegen Werte von $1\mu\text{g}/\text{m}^3$. Aufgrund zahlreicher Literaturhinweise kann man schließen, dass erste Gesundheitsschäden bei Lösemittelgemischkonzentrationen $>500\mu\text{g}/\text{m}^3$ einsetzen können, wenn keine hochtoxische Stoffe vorhanden sind. Da hochtoxische MVOC aus Schimmelpilzen nicht bekannt sind, kann man bei bisherigem Kenntnisstand davon ausgehen, dass keine solche Gesundheitsauswirkungen von Schimmelpilz-MVOC ausgehen (Kruse 1998).

Effekte von Mykotoxinen

Bisher sind 200 Schimmelpilzarten bekannt, die unter bestimmten Bedingungen Toxine bilden können. Die Auswirkungen von Mykotoxinen in Lebensmitteln werden seit langem untersucht. Bis zur Entdeckung der Aflatoxine galt das Augenmerk den akut toxischen Effekten der Mykotoxine. Später wurden auch ihre chronischen Wirkungen und das krebserregende (kanzerogene) Potential untersucht. So wurden durch epidemiologische Studien in Afrika und Südostasien ein Zusammenhang zwischen Aflatoxinaufnahme mit der Nahrung und dem Auftreten von Leberkrebs bewiesen. Es gibt aber nur sehr wenige Studien bezüglich der gesundheitlichen Risiken durch Inhalationsbelastungen bei Menschen insbesondere in Innenräumen, Wohnhäusern und Büros.

Toxische Alveolitis oder Organic Dust Toxic Syndrom (ODTS)

Die meisten Mycotoxine sind nicht flüchtig, weshalb deren Aufnahme über die Lunge größtenteils über die Inhalation der Sporen erfolgt. Sie treten an Arbeitsplätzen mit sehr hohen Konzentrationen an organischem Feinstaub auf.

Für toxische Reaktionen, die bei mycotoxinbildenden Schimmelpilzen in sehr hohen Sporenkonzentrationen ($>10^8$ KBE/m³) beobachtet werden, ist auch der Begriff Mykotoxikose gebräuchlich.

Die toxische Alveolitis ist eine grippeartige akute Erkrankung mit den Symptomen Fieber, Schüttelfrost, Husten und Kurzatmigkeit, die klinisch der akuten Phase der allergischen Alveolitis ähnelt. Das Krankheitsbild wurde erstmals 1946 als Drescherfieber beschrieben.

Bei Sprühbefeuchtungen in Klimaanlage und Druckereien (Papierbefeuchtung) kann das Befeuchterfieber auftreten.

Diese Erkrankungen werden durch Mykotoxine aus Schimmelpilzen und Endotoxinen aus gramnegativen Bakterien hervorgerufen, indem sie das Immunsystem zur vermehrten Zytokinbildung (Zytokine=aktivierende interzelluläre Mediatoren) stimulieren. (Senkpiel et al.1999)

Nach heutigen Erkenntnissen kommt es auch bei vielen Rezidiven nicht zu einer irreversiblen Einschränkung der Lungenfunktion wie bei der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) (Sennekamp 1996)

Stachybotrys atra

Einige Studien befassen sich mit dem Toxinbildner *Stachybotrys atra*. *S. atra* produziert Trichothecene. Trichothecene gelten als die potentesten Proteinsyntheseinhibitoren. Ihr Einsatz in der Krebsbehandlung wurde ebenso untersucht wie die Verwendung in der chemisch-biologischen Kriegsführung.

In der Hauptsache wirken die Trichothecenes-Stoffe im den menschlichen und tierischen Organismus auf das Immunsystem, die Blutbildung und Zellen, die unmittelbar mit unserer Umwelt in Verbindung stehen. In der alten Literatur wurde die Wirkung mit der "Strahlenkrankheit" verglichen:

- Hemmung der DNA-, RNA- Proteinsynthese
- Hemmung der Zellmitose und Zellzerstörung
- Störung und Suppression der Immunabwehr :
 - Zelluläres und humorales Immunsystem,
 - Weißes Blutbild: Lymphozyten, Makrophagen, Immunglobuline, Antikörperbildung, Komplement- und Interferonaktivität
- Störung der Muko-ziliare Funktion in den Atemwegen
 - Entzündliche und blutende Lungenerkrankungen

Folgende unspezifische gesundheitliche Beschwerden werden bei Schimmelpilz-exponierten Patienten beschrieben (Johanning 1998):

- Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege (Nase, Nebenhöhlen, Rachen, Lunge)
- Kopfschmerzen (Sinuses),
- allergischer Schnupfen, Nasenbluten, erkältungsähnliche Halsschmerzen, Reizhusten,
- Kurzatmigkeit, Enggefühl in der Brust, zunehmende Luftnot bei leichter Belastung, atmungsabhängige Brustschmerzen, Brenngefühl in der Brust, Asthma-Giemen (Pfeifendes Atmen).
- Augenreizungen: Errötung, wässrig, Lichtempfindlichkeit, evtl. Sehstörungen
- Hautreizungen: Verbrennungsähnlich mit Errötung, Brenngefühl; "Kribbeln und Brennen" in den Fingern, den Händen und Füßen (barfüßiger Kontakt), Dermatitis in Axilla und Perigenital
- evtl. Haarverlust (diffuse Alopezie)
- Grippe-ähnliche Beschwerden: Fiebrigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Mattigkeit

- Übermäßig starke körperliche und geistige Erschöpfung (Chronic Fatigue Syndrome)
- Probleme des Zentralen Nervensystems: Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen (besonders im Sprachbereich), depressive Verstimmungen, gesteigerte Nervosität und Reizbarkeit, Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen.
- Magen-Darmstörungen: Übelkeit und Brechreiz, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen wie bei einem Galle-Anfall

Zielorgane bzw. Systeme:

- Blut und Immunsystem, blutbildendes System (Knochenmark ?)
- Zentrales Nervensystem
- Haut und Schleimhäute
- Augen
- Obere und untere Atemwege (Lunge)
- (Magen-Darmtrakt)
- (Herz-Kreislaufsystem)

Abhängig von der Dosis, Häufigkeit und Zeitpunkt der Trichotheceneexposition kann das Immunsystem entweder stimuliert oder können wichtige Immunitätsregler gestört oder gehemmt werden. Die Mykotoxine können direkte oder indirekte Wirkungen auf Teile des Immunsystems haben. Eine wichtige Zielwirkung scheint die Störung der T-Lymphozyten zu sein, insbesondere die der Suppressor-T-Lymphozyten (CD8). Wiederholte, auch in geringen Dosen erfolgende Toxinexposition bewirkte eine Verringerung der T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen sowie der Neutrophilen (weiße Blutkörper).

Trichothecene-Toxine haben einen direkt zelltötenden Effekt, bewirken eine Hemmung der Makromolekularsynthese (Hemmung der Proteinbildung und DNA-synthese) und haben einen negativen Einfluß auf das hormonal geregelte Abwehrsystem. In Tierversuchen wurde eine erhöhte Konzentration von Stresshormonen, z.B. Epinephrine, Noradrenalin and Kortisol gemessen. Ebenso wird die Mitogen induzierte T-Zellenblastogenese und Interleukin 2 Produktion der T-Zellen (zelluläre Immunreaktivität) sowie die durch Makrophagen produzierten 1a-Antigene und Interleukin-1 reduziert. Der Entzündungsprozeß der durch Trichothecene provoziert wird führt zu einer Freisetzung von Prostaglandinen und Histaminen, die wiederum auch zu einer Hemmung der Lymphozytenfunktion (Abwehr) führt.

All dies kann bei dem exponierten Individuum nach entsprechender Dauer zu einer Schwächung der körpereigenen immunologischen Abwehr führen und in der Folge zu Infektionen mit Viren, Bakterien und Würmern / Parasiten führen.

Die Trichothecen-Mykotoxine sind nicht hinreichend erforscht, um eine definitive Aussage bezüglich der krebserzeugenden bzw. -fördernden Wirkung zu treffen (Johanning 1998)

Untersuchungen zu gesundheitlichen Schimmelpilzauswirkungen in Innenräumen

In einigen wissenschaftlichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Bewohner und Angestellte nach intensivem und langem Schimmelpilzkontakt verursacht durch Wasser- und Feuchtigkeitsschäden ein nachweislich erhöhtes Risiko haben (Husmann 1996; Reijula 1996, Björnson et al. 1995, Johanning et al. 1996, Garret et al. 1998).

Als typische Erkrankungen sind zu nennen: Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege, Rhinitis, Sinusitis, Laryngitis, Bronchitis, Alveolitis; Reizerscheinungen in den Augen und auf der Haut; erhöhte Infektanfälligkeit, chronischer Erschöpfungszustand (chronic fatigue syndrome) und Allergien. Es gibt auch Hinweise darauf, daß es bei einigen immungeschwächten Individuen, sehr jungen und alten Menschen zu sehr ernsten u.U. auch tödlichen Erkrankungen kommen kann.

Bestimmte Schimmelpilze, wie zum Beispiel *Stachybotrys atra*, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Trichoderma*, *Paecilomyces* können sehr potente Giftstoffe (Mykotoxine) produzieren (Ueno 1983, Hendry und Cole 1993). Diese sind hauptsächlich in den Sporen enthalten und können unter bestimmten Umweltbedingung leicht luftgängig (airborne) werden und zu einer signifikanten Luftkontaminierung beitragen (Sorenson et al 1987). In neueren klinisch-epidemiologischen Untersuchungen und Fallbeschreibungen werden nun auch Zeichen einer inhalationsbedingten Intoxikation beschrieben (Hintikka 1987; Hendry und Cole 1993; Johanning, Morey, Goldberg 1993; Auger, Gourdeau und Auger 1995, Johanning 1998)

Studie von Auger

Der Zusammenhang zwischen neurotoxischen Symptomen und dem Vorhandensein von toxinbildenden Schimmelpilzen war Gegenstand von Untersuchungen, die von Auger (1995) zusammengefasst wurden. Diese Berichte basieren auf „soft data“, eine epidemiologische Analyse ist aufgrund der Datenlage nicht möglich. Hieraus ein Beispiel:

50 Angestellte eines Krankenhauses litten unter folgenden Symptomen

- | | |
|---|------|
| • extreme Müdigkeit und schwere kognitive Störungen | 100% |
| • Neurokognitive Probleme | 90% |
| • Chronische Halsentzündung | 78% |
| • Muskelschmerzen und/oder –Schwäche | 74% |
| • Häufige Infektionen der oberen Luftwege | 50% |

Mehrfache Oberflächen- Luftprobenuntersuchungen auf Schimmelpilze ergaben das Vorhandensein von *Stachybotrys atra*, *Aspergillus niger*, *A. versicolor*, *A. Clavatus*, *A. Ochraceus*, *Penicillium brevicomp*, *P. Cyclopium*, *Paecilomyces varioti*.

Nach Dekontamination wurden 22 verfügbare Teilnehmer der Studie nachuntersucht. Ergebnis:

- 2 hatten sich nicht erholt
- 2 fühlten sich etwas besser
- 13 fühlten sich sich 80 bis 100% genesen
- 3 führten ihre Symptome auf Stress zurück
- 2 hatten jetzt eine andere Diagnose

Fallbeispiele Privatwohnungen:

Anhand von “Hausbesuchen” eines Arbeits- und Umweltmediziners in verschiedenen geographischen Teilen der USA sollen vielleicht zunächst “mysteriös” erscheinende Erkrankungen und gesundheitliche Störungen von Hausbewohnern untersucht und dargestellt werden (Johanning 98):

Ziel der Felduntersuchungen:

- Erfassung von Gesundheitsbeschwerden und Erkrankungen
- Ermittlung der Exposition (Belastungen durch Schimmelpilze oder anderen Noxen)
- Medizinische Laboruntersuchungen

Fall 1: Northern California. Vierköpfige Familie in einem Apartmenthaus (Holz/Gipswände) überwiegend mit Symptomen der Hautreizungen, Grippe ähnlichen Beschwerden, schweren Erschöpfungszuständen, Gedächtnisstörungen, Reizzuständen/Nervosität. Beschwerden über mehrere Monate zunehmend. Labortest positiv für IgE und IgG spezifische Antikörper gegen mehrere Schimmelpilzarten, die auch in den Luftprobenkulturen Vorort festgestellt wurden.

Luftproben mit Impaktor: Stachybotrys atra (St. a.), Aspergillus (ASP), Penicillium (PNC), Cladosporium; Luft-Keimgehalt: von 447 bis >4711 KBE/m³.

Gipskartonplatte (gypsum board): 4130000 KBE/g, Stachybotrys chartarum ("thick heavy mate"), PNC, A. versicolor, Ulocladium, Acremium. Elektronenmikroskopische Bestimmung (M.G.): St. a., Scopulariopsis spp., Fusarium, A. nidulans, Alternaria.

Fall 2: Midwest (Chicago): Vierfamilien Haus (Holz/Gipsmaterialien). Erwachsene und Kinder klagen über neu aufgetretene und sich verschlimmernde Allergien, Atemwegserkrankungen (Laryngitis, Sinusitis, chronischer Reizhusten, Engegefühl in der Brust, Atemnot bei körperlicher Anstrengung), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl. Ein Großteil der Symptome traten auf, nachdem das Haus wegen eines defekten Abflußrohres ca. 30 cm unter Wasser stand. Danach entwickelten sich an den unteren Wänden (Gipskarton) und den Fußleisten (Holz) deutlich sichtbare dunkelfarbige Veränderungen. Labortest positiv für IgE und IgG spezifische Antikörper gegen mehrere Schimmelpilzarten, die auch in den Luftprobenkulturen vor Ort festgestellt wurden

Luftproben mit Impaktor: S. atra in 3 von 20 Proben, ASP, PNC, Chaetomium, Ulocladium, Luft-Keimgehalt: von 269 bis >2827 KBE/m³.

Fall 3: Ostküste, USA: Einfamilienhaus (Holz/Gips/Glaswollgedämmmaterialien). Wiederholter Weterschaden führt zu massivem Wassereintrich mit Durchnässen von Dach- bis Kellerbereich). Der Hauseigentümer, der Reparaturen selbst durchführte klagt seither über schwere Rhinitis/Sinusitis-Komplikationen, Beschwerden der oberen und unteren Atemwege (Atemnot bei Belastung, Brenngefühl, Reizhusten, Brustenge), Augen- und Sichtstörungen und besonders über schwerste Erschöpfungszustände und Mattigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen - die zur Berufsaufgabe führten -, als auch über depressive Verstimmungen. Klinische Untersuchungen bestätigen insbesondere fortgeschrittene entzündliche Veränderungen in den oberen Atemweg- und Stirnhöhlenbereichen und neurologisch-kognitive Defekte (besonders bei der Sprache und Gedächtnisfunktionen).

Luftproben mit Impaktor: Stachybotrys a. in allen Kulturproben; ASP, PNC, Cladosporium, Trichoderma. Luft-Keimgehalt: 600 - > 4711 KBE/m³.

Mykotoxinanalyse der Feldproben:

Alle Feldproben aus den Problemhäusern (Gypsum-wallpaper, Holz) von Fall 1 und Fall 2, die mit St. a. und anderen Schimmelpilzen (s.o.) kontaminiert waren, zeigten in Zellkultur - Screeningtests hoch zytotoxische Reaktionen im Vergleich zu nicht-kontaminierten Proben.

Fall 3: Proben aus unterschiedlichen Räumen und Materialien (Gipskarton, Glaswolle). Mit S. atra u.a. kontaminierte Proben zeigten im Screeningtest stets, wenn auch unterschiedliche Zytotoxizität im Vergleich mit den nicht-kontaminierten Baumaterialien. In der chemischen Analyse wurden in neun von 12 Proben makrozyklische Trichothecene (Satratoxin H) und in allen Proben Stachybotrylactone/lactams in z.T. unterschiedlicher Konzentration nachgewiesen.

Lungenblutungen bei Säuglingen in Cleveland

Bei 30 Säuglingen, die in schimmelpilzbelasteten Sozialwohnungen aufwuchsen wurden mehrere Fälle von Lungenblutungen festgestellt. Davon verliefen neun Fälle tödlich. Eine Untersuchung des Center for Disease Control (CDC), Atlanta und des National Institute for Occupational Safety

and Health (NIOSH), Morgantown, VA. ergab, daß die betroffenen Kleinkinder in ungewöhnlichen Maße Schimmelpilz- und *Stachybotrys atra* - exponiert waren, da es wegen baulicher Mängel und Überflutung zu Wasserschäden kam. Die durchschnittliche Schimmelpilzbelastung in den betroffenen Kinderzimmern lag bei 30 000 KBE/m³ gegenüber den Kontrollwohnungen mit 707 KBE/m³ und für *Stachybotrys atra* bei 43 KBE/m³ bzw. 4 KBE/m³. In einer Fall-Kontrollstudie betrug das statistische Wahrscheinlichkeitsrisiko (Odd ratio) für die erkrankten Säuglinge *stachybotrys*-exponiert zu sein 11,9 (Johanning 1998).

Finnische Forscher haben in Tierversuchen mit Mäusen nach intranasaler Applikation von *Stachybotrys atra* Sporen, die sehr hohe Satratoxin-Konzentrationen enthielten, ähnliche Effekte erzielt wie in den betroffenen Cleveland-Säuglingen festgestellt wurden. Die Schimmelpilzsporen verursachten in den Mäusen starke Entzündungszeichen in den Alveolaren (Lungenbläschen), Bronchien und führte zu Blutungen (Nikulín et al. 1996).

Stachybotrys atra in einem Bürogebäude

In einer klinisch-epidemiologischen Studie (Johanning et al. 1996) wurde der Gesundheitszustand von Büroangestellten beurteilt, die in einem Kellerbüro arbeiteten, das durch wiederholte Feuchteschäden mit Schimmelpilzen, insbesondere *Stachybotrys atra* belastet war. Bei einer Reihe von Luftprobenahmen wurden neben anderen Schimmelpilzsporen teilweise sehr hohe (bei aggressiver Probenahme bis zu 2x10⁴ KBE/m³) Konzentrationen an *S. atra* – Sporen gefunden. Materialproben von Gipskartonplatten und Büchern ergaben Konzentrationen von bis zu 10⁶ KBE/cm³.

In Materialproben wurde das von *S. atra* produzierte Trichothecen Satratoxin H und Spirolakton nachgewiesen

In dieser Fall-Kontrollstudie (Angestellte, n=53; Referenzgruppe n= 21) wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen Exposition und Störungen der unteren Atemwege (Bronchitis, Asthma, chronischer Reizhusten), Hautreizung, Augenbeschwerden, konstitutionellen Beschwerden (Grippegefühl, Muskelschmerzen, allgemeines Unwohlsein), chronischer Erschöpfungszustand (Chronic Fatigue Syndrome (CFS) und labor-chemischen Veränderungen, insbesondere des weißen Blutbildes und des Immunsystems festgestellt. T-Lymphozyten Zahl und Funktion (in-vitro Proliferation) waren bei den exponierten Büroangestellten statistisch signifikant vermindert oder eingeschränkt. Spezifische *S. atra* Antikörper- Tests zeigten minimale Unterschiede bei unterschiedlicher Exposition.

Literatur

- AGÖF (Hrsg.) (1999); Ökologisches Bauen: Energiesparend, emissionsarm und zukunftsfähig?! Ergebnisse des 5. Fachkongresses der Arbeitsgemeinschaft Ökologischer Forschungsinstitute (AGÖF) 1999 in Bremen – Springe-Eldagsen: AGÖF 1999
- Allmers, H., Huber, H., Baur, X. (1997): Bronchopulmonale Schimmelpilz – Allergie eines Müllwerkers. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 32: 64-67
- Auger, PL (1995) Mycotoxins and neurotoxicity In: Johanning E, Yang CS (Editors): Fungi and Bacteria in Indoor Air Environments. Proceeding of the International Conference Saratoga Springs, New York. October 6-7, 1994: 161-168, Pub. Eastern New York Occupational Health Program, Albany, N.Y.
- Auger, PL, Gourdeau P, Miller D (1994) Clinical experience with patients suffering from chronic fatigue-like syndrome and repeated upper respiratory infections in relation to air-borne molds. Am J Ind Med. 25:41-2
- Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen (StMLU) (Hrsg.) (1998): Schimmelpilze in der Umwelt, Vorkommen, Erkrankungen, Schutzmaßnahmen
- Björnson et al., Asthmatic symptoms and indoor levels of micro-organisms and house dust mites, Clinical and Experimental Allergy, 1995, Vol. 25: 423-31
- Diel/ Feist/ Krieg/ Linden (Hrsg.)(1998): Ökologisches Bauen und Sanieren, Heidelberg C.F. Müller 1998

- Garret, M.H., Rayment, P.R., Hooper, M.A., Abramson, M. J., Hooper, B. ; Indoor airborne fungal spores , house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children, *Clinical and Experimental Allergy*, 1998, Volume 28: 459-467
- Hendry KM, Cole EC (1993) A review of mycotoxins in indoor air. *J Toxicol Environ Health* 38:183-98
- Hintikka EL (1987) Human Stachybotryotoxicosis. In: Wyllie TD, Morehouse LG. *Mycotoxic fungi, Mycotoxins, mycotoxicosis*. Vol 3. Marcel Dekker. New York/Basel p 87-89
- Husmann, T. (1996) Health effects of indoor-air microorganism. *Scand J Work Environ Health* 22;1:5-13.
- Johanning E, Biagini R, Hull D, Morey P, Jarvis B, Landsbergis P (1996) Health and immunology study following exposure to toxigenic fungi (*Stachybotrys atra*) in a water-damaged office environment. *Int Arch Occup Environ Health* 68;4:207-218.
- Johanning E, Yang CS (Editors) (1995): *Fungi and Bacteria in Indoor Air Environments*. Proceeding of the International Conference Saratoga Springs, New York. October 6-7, 1994. Publ. Eastern New York Occupational Health Program, Albany, N.Y.
- Johanning, E, Morey, P, Goldberg, M.(1993). Remedial techniques and medical surveillance program for the handling of toxigenic *Stachybotrys atra*. *Indoor Air '93 Proceedings* 1:225-230, Helsinki, Finland
- Johanning, E. (1995) Health Problems related to Fungal exposure, In: Johanning E, Yang CS (Editors): *Fungi and Bacteria in Indoor Air Environments*. Proceeding of the International Conference Saratoga Springs, New York. October 6-7, 1994: 169-182, Pub. Eastern New York Occupational Health Program, Albany, N.Y.
- Johanning, E. (1998), Allergene und giftige Schimmelpilze in Innenräumen in Diel/ Feist/ Krieg/ Linden (Hrsg.): *Ökologisches Bauen und Sanieren*, Heidelberg 1998, 154-163
- Jorde, W. Allergene in Innenräumen, In: Diel/ Feist/ Krieg/ Linden (Hrsg.): *Ökologisches Bauen und Sanieren*, Heidelberg 1998, 13-27
- Kruse, H. 1998, *Toxikologie der MVOC's*, In: Reinhard Kellern (Hrsg.): *Schriftenreihe des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck*, Heft 2: *Gesundheitliche Gefahren durch biogene Luftschadstoffe*, Vorträge der 2. Lübecker Fachtagung für Umwelthygiene
- Nikulin M, Pasanen AL, Berg S, Hintikka EL (1994) *Stachybotrys atra* growth and toxin production in some building materials and fodder under different relative humidities. *App & Environ Microbiology* 60;9:3421-3424
- Nikulin M, Reijula K, Jarvis B, Hintikka EL. (1996) Experimental lung mycotoxicosis in mice induced by *Stachybotrys atra*. *Int. J. Exp. Path.* 77, 213-218
- Reijula K. (1996) Buildings with moisture problems - a new challenge to occupational health care. Editorial. *Scand J Work Environ Health* 22;1:1-3
- Rylander, R. (1995): *Respiratory Disease Caused by Bioaerosols- Exposure and Diagnosis* In: Johanning E, Yang CS (Editors): *Fungi and Bacteria in Indoor Air Environments*. Proceeding of the International Conference Saratoga Springs, New York. October 6-7, 1994. Pub. Eastern New York Occupational Health Program, Albany, N.Y.
- Senkpiel, K et al. 1999, Die Bewertung von feuchte- und schimmelpilzbelasteten Innenräumen anhand von Orientierungswerten, Leitlinien und Empfehlungen, In: AGÖF (Hrsg.) 1999; *Ökologisches Bauen: Energiesparend, emissionsarm und zukunftsfähig?!*, Springer-Eltdagsen : AGÖF 1999, 198-211
- Sennekamp, J.: *Differentialdiagnose Organic Dust Toxic syndrome (ODTS) – exogen-allergische Alveolitis*. *Allergologie* 19:111-113 (1996)
- Sieber, W und Siemon, G.: *Exogen-allergische Alveolitis durch Pilzsporen in schimmeliger Blumenerde*. *Allergologie* 19: 142-144 (1996)
- Sorenson WG, Frazier DG, Jarvis BB, Simpson J, Robinson V. (1987) *Trichothecene mycotoxins in aerosolized conidia of Stachybotrys atra*. *Appl Environ Microbiol* 1987;53,6:1370-5
- Tretter, F (1996): *Umweltmedizin: Beschreibungen sind derzeit wichtiger als Erklärungen*. *Dt. Ärzteblatt* 93(34/35) A-2136-2139
- Ueno Y (1983). *Trichothecenes -Chemical, Biological and toxicological aspects*. Elsevier, Amsterdam, p 135-194