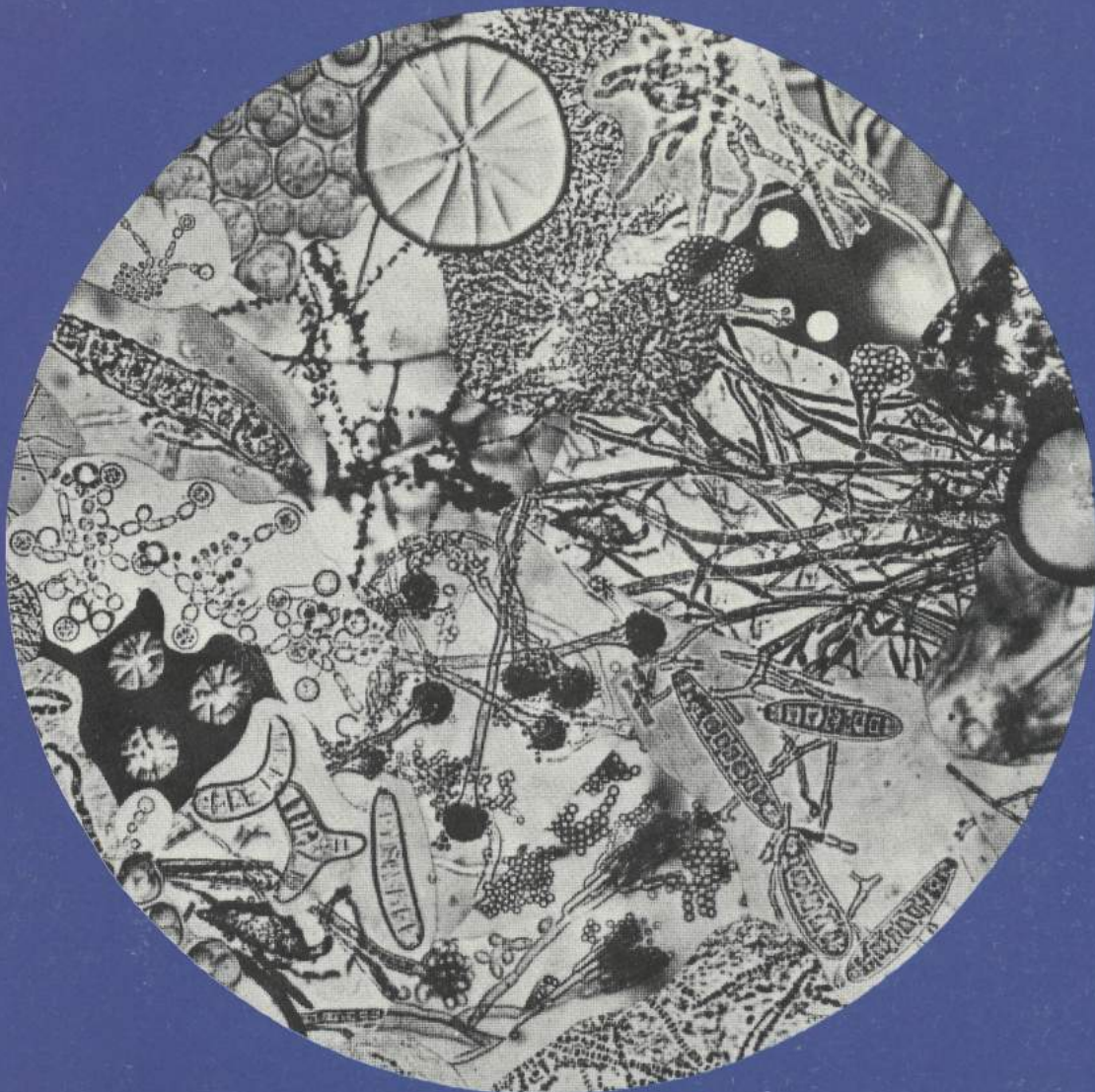


Pilze **in Medizin und Umwelt**

GIT-Supplement 5/83 · G-I-T VERLAG ERNST GIEBELER

Inhalt:

Medizinische Mykologie – eine aufstrebende Fachrichtung • Im Wettlauf mit der Entwicklung • IMIDAZOL-Präparate • Bifonazol • Fortschritt in der Therapie • Ketoconazol • Onychomykosen • Nystatin • Pilzsporen als Allergene • Vergleichende Difusionsteste • Amphotericin B • Griseofulvin • Differenzierende Therapie • Karies-Candidose • „mykorapid“ • Igelpilze • Strahlenpilzforschung in Deutschland
Der Rudolf-Lieske-Förderpreis • WHO-Empfehlungen • Produkt-Informationen



Pilzsporen als Allergene

Fungal spores as allergens

Luise KREMPPL-LAMPRECHT, München *)

Zusammenfassung

Sporen bestimmter Pilze können in gleicher Weise wie Pollen bestimmter Pflanzen allergische Atemwegserkrankungen auslösen. Da sie in großen Mengen gebildet werden, erreichen sie den Menschen überall, wohin sie durch Luftströmungen transportiert werden, sowohl in Häusern, als auch in der freien Natur. Etwa 80% dieser Pilze sind Schimmelpilze, entweder dunkelfarbige, sog. Schwärzepilze, oder hellfarbige wie z. B. die allgemein bekannten Nahrungsmittelverderber Pinselschimmel, Gießkannenschimmel oder Köpfchenschimmel. Die allergene Potenz dieser Pilze beruht auf ihrem Besitz besonderer Eiweißverbindungen.

Summary

Spores of certain fungi can evoke allergic disorders of the respiratory tract in the same way as the pollen of some plants. As large numbers of spores are produced, they reach people everywhere – both indoors and outdoors – by means of air-borne transport. Approximately 80% of these fungi are moulds, they are either dark – the so-called sooty moulds – or light in colour such as the commonly known spoilers of food *Penicillium*, *Aspergillus* and *Mucor*. Special proteins of these fungi are responsible for their allergenic potency.

Für jeden Mykologen oder mykologisch tätigen Arzt im Fachgebiet Dermatologie und Allergologie ist die praxisbezogene Einteilung der medizinisch relevanten Pilze nach dem D-H-S-Schlüssel eine Selbstverständlichkeit.

Dermatophyten oder Hautpilze im strengen Sinne mit den drei Gattungen *Trichophyton*, *Microsporum* und *Epidermophyton* begegnen ihm als primäre Mykoseerreger tagtäglich.

Hefen haben in den beiden letzten Jahrzehnten – begünstigt durch zahlreiche, oft diskutierte Umstände – besonders als sekundäre Mykoseerreger stark zugenommen. Das spezielle Augenmerk richtet sich dabei auf die Gattungen *Candida*, *Torulopsis* und *Trichosporon*.

Schimmelpilze, die lange Zeit als unwichtige Kontaminanten oder höchstens lästige Besiedler der Nährböden galten, sind im Zuge allergologischer Grundlagenforschung aus ihrem Schattendasein getreten und verlangen heute ein Mindestmaß an Kenntnissen derjenigen Gattungen und Arten mit bereits erwiesener allergener Potenz.

Eine kurze allgemein orientierende Übersicht soll die Stellung von Pilzen unter den Auslösern allergischer Atemwegserkrankungen aufzeigen. Bei grober Gruppierung der Atemwegsallergosen unterscheidet man zwischen saisonal auftretenden und perennialen.

Als Auslöser saisonal begrenzter Beschwerden sind die Pollen bestimmter Pflanzen ein wohlbekanntes Beispiel. Nach Literaturangaben belasten sie bis zu 10% der Bevölkerung mit den Erscheinungen des „Heufiebers“ wie Rhinitis, Konjunktivitis, allergischer Bronchitis, Asthma usw.

Ganzjährig auftretende Allergene können pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein, seltener chemischer Natur.

Sind sie standortstypisch oder mit bestimmten Tätigkeiten eng verbunden, lassen sie sich in gezielter anamnestischer Befragung relativ gut und häufig ermitteln, etwa das Vorkommen bestimmter

Tierhaare oder -epithelien, Federn, Insekten u. ä. einerseits bzw. der Anfall pflanzlicher Stäube von Fasern, Früchten, Trockenpflanzen, Samen und Hölzern andererseits.

Wesentlich problematischer ist die Erfassung ubiquitär verbreiteter Inhalationsallergene.

Als Prototyp eines Stoffkomplexes vorwiegend tierischer Herkunft kann hier das Hausstauballergen gelten mit Milbenprotein, Hautschuppen, tierischen Partikeln usw.

Entsprechendes Gegenstück pflanzlicher Herkunft sind die allergen wirksamen Substanzen bestimmter Pilze.

Etwa 80% dieser Pilze sind sog. Schimmelpilze, 20% sind perfekte und imperfekte Pflanzenparasiten, Asco- und Basidiomyceten und hefeähnliche Pilze. (Wegen dieses immerhin $\frac{1}{5}$ repräsentierenden Anteils sollte nicht generell von „Schimmelpilzallergien“ gesprochen werden, sondern mykologisch korrekt von Pilzallergien oder Mykoallergosen). Der Ausdruck „Schimmelpilz“ beinhaltet keine Aussage über die systematische Stellung des Pilzes; aus Beobachtungen des täglichen Lebens weiß jedoch jeder Laie, was man sich hierunter vorzustellen hat: nämlich einen Pilz, dessen Myzel sich in einem organischen Substrat saprophytisch ernährt und vermehrt, m.a.W. einen Pilz, der die verschiedensten Nahrungsmittel mit seinen Hyphen durchwächst (Fadenpilz!) und sie dabei verdirbt. Dieses äußerlich nicht sichtbare Stadium wird entwicklungsphysiologisch Trophophase, d. h. Ernährungsphase genannt und ist durch den Primärstoffwechsel gekennzeichnet, den Aufbau der lebensnotwendigen Zellbestandteile des Pilzes. Je üppiger das Nahrungsangebot für den Pilz ist, um so früher geht er dazu über, vegetative Vermehrungs-Elemente zu bilden, die seine rasche Ausbreitung ermöglichen sollen. Das „Verschimmeln“ wird nun äußerlich sichtbar, wenn sich etwa Lebensmittel mit verschiedenfarbigen Sporenrasen überziehen. Eine leichte Berührung oder ein Lufthauch genügen, um die Ablösung der Sporen von ihren Trägern schon mit bloßem Auge als dichte Wolke erkennen zu können. Zu genau diesem Zeitpunkt beginnt der sog. Sekundärstoffwechsel, bei dem verschiedene Schimmelpilze die bekannten Mykotoxine bilden, andere dagegen die erwünschten Antibiotika.

Für die Allergologie bedeutsam ist jedoch nur die erwähnte massenhafte Sporenproduktion, ihre Verbreitung durch Luftbewegungen und folglich ihre denkbare Ablagerung auf Oberflächen des

*) Prof. Dr. rer. nat. Luise Kremppl-Lamprecht, Dermatologische Klinik und Poliklinik der TU München, Biedersteinerstraße 29, 8000 München 40

menschlichen Körpers, die der Außenluft zugänglich sind. Mykoallergosen (Typ I) entstehen nämlich nicht durch ein Pilzwachstum am Wirt wie Mykosen, oder durch Giftwirkung seiner Stoffwechselformen wie Mykotoxikosen, sondern lediglich durch den Kontakt zwischen Pilzelementen und beispielsweise der feuchten Schleimhaut der Atemwege, wobei vom Pilz eiweißhaltige Komponenten, z. B. Enzymproteine freigesetzt werden können.

Unter den heute bekannten, weit mehr als 100 000 Pilzen existiert nur eine relativ kleine Gruppe von etwa 20 – 30 Gattungen, die bereits mittels verschiedener allergologischer Methoden als weltweit verbreitete Allergene charakterisiert wurden. Eine häufig gestellte Frage ist daher, auf welchem Wege man sie erfassen und einer mikroskopischen Differenzierung zugänglich machen kann.

Entsprechend ihrem natürlichen Vorkommen eignen sich hierfür zwei Methoden: die Sporen von Pilzen der freien Umwelt sammelt man als sog. extramurale Sporenflora in Fallen, zusammen mit den in der Außenluft schwebenden Pollen.

Aus den Ergebnissen verschiedener Meßstellen aerobiologischer Institutionen läßt sich ein Bild der geographischen, der jahreszeitlichen, u. U. sogar der täglichen Schwankungen des Gehalts an „airborne fungi“ aufzeichnen. Er wird beeinflusst von Klimafaktoren und besonders von der Vegetationsperiode der höheren Pflanzen, auf denen sich diese Pilze entwickelten. Die Zählungen erlauben quantitative Aussagen über Sporenmaxima und -minima, jedoch nur eine begrenzte Angabe über die Gattungszugehörigkeit der Pilze, nämlich nur dann, wenn die Sporen charakteristische morphologische Merkmale besitzen.

Wesentlich einfacher ist die Differenzierung nach Gattung und Art, wenn z. B. zur Ermittlung der sog. intramuralen Sporenflora, d. h. der in umbauten Räumen, Fangplatten*) aufgestellt werden. Sie vermitteln ein gutes Abbild der Dichte und Zusammensetzung der geprüften Raumflora, da jede der sich aus den Sporen entwickelnde Kolonie mikroskopisch differenziert werden kann.

Bei einer nur makroskopischen Musterung solcher Fangplatten kann man unterscheiden zwischen dunkel pigmentierten Kolonien (Ober- und Unterseite der Platte!) und hellen Pilzrasen, die weißdurchsichtig, gelb, rötlich, braun, grün und bläulich erscheinen. Erst die mikroskopische Differenzierung bringt die weiteren, notwendigen Angaben über Gattungs- und Artzugehörigkeit.

Nach eigener jahrelanger Bestandsaufnahme für das Einzugsgebiet von München gehören die meisten dunklen, sog. Schwärzepilze zu den Dematiaceae, einer Schimmelpilzfamilie des Künstlichen Systems der Fungi imperfecti. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sind dies die Gattungen *Cladosporium*, *Alternaria*, *Stemphylium*, *Aureobasidium*, *Helminthosporium* und *Curvularia*. Die ebenfalls dunklen Kolonien von *Epicoccum* und *Phoma* sind wesentlich seltener bzw. standortgebunden und zählen zu den eingangs erwähnten „Nicht-Schimmelpilzen“, nämlich den pflanzenpathogenen *Melanconiales* bzw. *Sphaeropsidales*, die einen anderen Sporenbildungs- und Freisetzungsmechanismus als die obengenannten Schimmelpilze besitzen.

In der Reihe hellfarbiger Pilze liegt das Schwergewicht bei den Schimmelpilzgattungen *Aspergillus*, *Penicillium* und *Fusarium*. *Paecilomyces* und *Scopulariopsis* sind seltener, ebenso die beiden Köpfchenschimmel *Mucor* und *Rhizopus*.

*) Platten mit Bierwürzeagar werden von mutmaßlichen Pilzallergikern in den Räumen ihrer Wohnung oder ihrer beruflichen Tätigkeit für 5 – 10 Minuten offen aufgestellt, anschließend an das Untersuchungslabor übergeben, dort 1 Woche bei 20 – 25 °C bebrütet und anschließend die gehäuft vorhandenen Kolonien mikroskopisch differenziert.

Zu diesen fünfzehn ubiquitär verbreiteten Pilzen, deren Kenntnis für allergologische Belange sehr nützlich wäre, kommen noch einige, hier nicht näher erörterte hinzu, da sie als Standortspezialisten auf besonderen Substraten, auf speziellen Pflanzen oder nur in typischer Umgebung auftreten, etwa *Serpula*, *Chaetomium*, *Neurospora* oder *Botrytis*.

Für die Bewertung der diagnostizierten Pilze sind zwei Faktoren wichtig: einmal die artcharakteristische allergene Aggressivität, zum anderen ihre Häufigkeit in der Luftsporenflora.

Die allergene Potenz beruht auf dem Vorhandensein bestimmter Eiweißverbindungen, z. B. Enzymproteinen, oder Komplexen wie Glykoproteinen und Lipoproteinen, die zum Teil auf der Oberfläche der Spore lokalisiert sind. Ihr Molekulargewicht wird mit 15 000 bis 30 000 d angegeben. Nach jüngsten Untersuchungen verteilt sich die allergene Wirksamkeit auf zahlreiche Komponenten (Fraktionen); in den Sporen ist ihre Anzahl größer als im Myzel.

Liegt im Gegensatz zum hochaktiven Pilz einer mit schwächerer allergener Potenz vor, so kann eine permanent überschwellige Konzentration seiner Sporen in der Luft ebenfalls für die Auslösung allergischer Atemwegsbehinderung ausreichen. Praktisch ersetzt hier die Quantität die Qualität.

Für beide Möglichkeiten gibt es unter den genannten Pilzen Prototypen: Während *Alternaria alternata* (= *A. tenuis*) durch den Besitz hochwirksamer Glykoproteine bereits mit 100 Sporen eine allergische Erscheinung hervorruft, benötigt *Cladosporium herbarum* hierfür etwa 3000 Sporen. *Cladosporium* ist aber der vielleicht häufigste Pilz der Luftsporenflora von Juni bis Oktober, wo bis zu 15 000 seiner Sporen pro m³ Luft ermittelt wurden.

Die Schwellenwerte, d. h. die Mindestmenge an Sporen, die den allergischen Mechanismus in Gang setzt, liegen für die übrigen Pilze zwischen diesen beiden Grenzwerten.

Hier mag ein Vergleich der Schwellenwerte von Pilzsporen und Pflanzenpollen von Interesse sein: sie beginnen bei ca. 10 Pollen (!) beim aggressivsten Typ, repräsentiert von Roggen (*Secale cereale*) und zwei Korblütlern *Artemisia* (Beifuß) und *Ambrosia* (kein deutscher Name, engl. ragweed), gehen weiter über hochwirksame Pollen, bei denen etwa 50 ausreichen z. B. Gänsefuß, Wegerich und verschiedene Wildgräser bis hin zur Brennessel, bei der bereits ca. 500 Pollen erforderlich sind.

In mehrfacher Hinsicht drängen Parallelererscheinungen bei Größe, Menge, Verbreitungsmechanismus und wirksamer Substanz einen Vergleich zwischen Sporen und Pollen geradezu auf. Er soll diese kurze Darstellung abschließen.

Die Pollengröße der obengenannten Pflanzen liegt im Bereich zwischen 14 maximal 60 µm, durchschnittlich bei 25 – 30 µm (*Artemisia* z. B. 16 – 26 µm).

Die Sporengröße allergen wirksamer Pilze liegt zwischen 5 und 50 µm (*Alternaria* z. B. 10 – 15 µm Breite, 25 – 30 µm Länge).

Die Pollen hochaktiver Pflanzen stammen sämtlich von anemophilen (= windbestäubenden) Formen, deren Pollenproduktion extrem hoch ist. So entläßt eine Roggenähre mehrere Millionen Pollen, die aufgrund ihres geringen Gewichts eine ausgezeichnete Flug- und Schwebefähigkeit in der Luft besitzen.

In Analogie hierzu steht die Massenbildung vegetativer Sporen speziell bei den beschriebenen Schimmelpilzen, die ebenfalls vom Wind verbreitet werden.

Nicht zuletzt handelt es sich bei den allergen wirksamen Substanzen um die gleiche Stoffgruppe besonderer Eiweißverbindungen, deren Struktur auf die Bindungsfähigkeit an Antikörper abgestimmt ist.