



Schimmelpilze, Bakterien und Co

Studie zu den Auswirkungen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden auf das Immunsystem

Stefanie Punsmann, Monika Raulf

Bioaerosole in Form von Schimmelpilzen, Bakterien und anderen Mikroorganismen treten ubiquitär an vielen Arbeitsplätzen, aber auch im privaten Bereich auf. Insbesondere in Räumen mit Feuchteschäden kann die Innenraumluft so stark mit Bioaerosolen belastet sein, dass gesundheitliche Effekte der Beschäftigten nicht ausgeschlossen werden können. Über die genaue gesundheitliche Bedeutung von Bioaerosolen ist dabei bislang wenig bekannt. Die hier vorgestellten und publizierten Untersuchungen hatten das Ziel, Veränderungen von verschiedenen Komponenten und Fähigkeiten des Immunsystems durch die Einwirkung von Bioaerosolen zu untersuchen.

Neben Branchen und Arbeitsbereichen, in denen Pilze gezielt, beispielsweise zur Produktion von bestimmten Lebensmitteln eingesetzt werden, treten in vielen Bereichen der Arbeitswelt und im häuslichen Bereich unerwünschte Begleiterscheinungen im Zusammenhang mit Schimmelpilz-Exposition auf. Nicht nur in Bereichen der Abfall- und Landwirtschaft sowie Holzgewinnung und -verarbeitung besteht eine Exposition mit Schimmelpilzen, sondern auch in Büros, in Archiven oder im Handel kann es ebenso wie im häuslichen Bereich zu Feuchteschäden mit Schimmelpilzbildung kommen. Insbesondere in Räumen mit Feuchteschäden kann die Innenraumluft mit zahlreichen Mikroorganismen angereichert sein, die ein breites Spektrum gesundheitlicher Probleme bei den Bewohnern und auch bei den Beschäftigten in diesen Bereichen auslösen können. Neben Schimmelpilzen können auch erhöhte Konzentrationen Gram-positiver und Gram-negativer Bakterien nachgewiesen werden. Aufgrund der sehr komplexen Zusammensetzung der Bioaerosole und der vielfältigen Effekte ist eine Abschätzung der gesundheitlichen Risiken nur unzureichend möglich. Das Ziel dieser Studie war es, Veränderungen von verschiedenen Komponenten und Fähigkeiten des Immunsystems, wie die Fähigkeit von peripheren Blutzellen Botenstoffe freizusetzen, durch die Einwirkung von Bioaerosolen zu untersuchen.

Bioaerosole aus Räumen mit Feuchteschäden

Über die gesundheitliche Bedeutung von Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden ist bislang wenig bekannt. Bioaerosole sind nach Definition des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) in der Luft befindliche Partikel, denen Pilze, Bakterien, Viren oder Pollen sowie

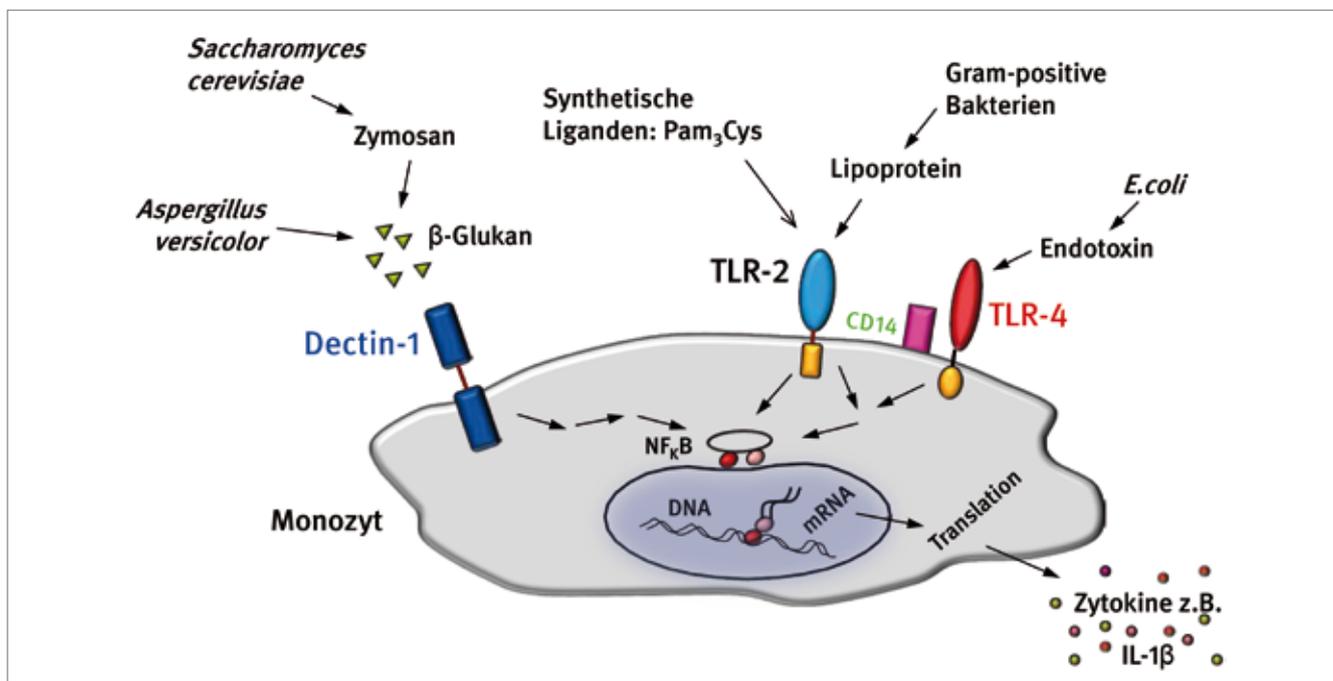


Abb. 1: Schematische Darstellung der durch die Bindung verschiedener PAMPs an PRRs induzierten Zytokinfreisetzung

deren Zellwandbestandteile und Stoffwechselprodukte anhaften beziehungsweise die sie beinhalten oder bilden. In den Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden können erhöhte Konzentrationen an Schimmelpilzen nachgewiesen werden. Zu den am häufigsten gefundenen Schimmelpilzen zählen *Aspergillus versicolor*, *Penicillium chrysogenum* und *Cladosporium sphaerospermum* (Bellanger et al. 2009). Neben den Schimmelpilzen können in den Bioaerosolen auch weitere mikrobielle Komponenten, wie Endotoxin und β -(1,3)-Glukan als Teile der bakteriellen und fungalen Zellwand, in erhöhten Konzentrationen gefunden werden. Auch Gattungen der Gram-positiven Aktinobakterien, die ähnlich den Pilzen ein fadenförmiges Geflecht bilden, zählen zu den Bioaerosolkomponenten, die nach Feuchteschäden auftreten können (Schäfer et al. 2010). Obwohl keinesfalls jede Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden zu gesundheitlichen Beschwerden führt, kann eine anhaltende Exposition mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklungen von Erkrankungen wie Asthma, Bronchitis, Rhinosinusitis oder exogen-allergische Alveolitis verbunden sein (Park und Cox-Ganser 2011).

Zelluläre Mechanismen der Bioaerosol Erkennung

Viele der Bioaerosol-Bestandteile weisen Pathogen-assoziierte molekulare Muster auf, die durch die Muster-erkennenden Rezeptoren erkannt werden. Durch die Bindung von Liganden an die Rezeptoren werden vielfältige intrazelluläre Signalwege ausgelöst, die letztlich zur Freisetzung löslicher Botenstoffe ins Blut führen können (Abb. 1). Durch diese Botenstoffe wie Interleukin-1 β oder Interleukin-8 können verschiedene Funktionen in der Abwehr von Pathogenen wie Fieber oder Entzündungen induziert werden. An der Erkennung von Bioaerosolbestandteilen sind die Mitglieder der so genannten Toll-like Rezeptor (TLR) Familie entscheidend betei-

ligt. Als wichtiger Rezeptor für die Bindung fungaler, also pilzlicher Komponenten ist der Dectin-1 Rezeptor beschrieben worden. Die Expression der Rezeptoren auf der Zelloberfläche ist ein dynamischer Prozess der von vielen Faktoren, beispielsweise der Exposition gegenüber Pathogenen und Umwelteinflüssen, beeinflusst wird (Akira et al. 2006). Auch die Freisetzung der Botenstoffe nach der Bindung eines Liganden an den entsprechenden Rezeptor ist individuell verschieden. Diese Tatsache macht es möglich, mit Hilfe eines *In-vitro*-Testsystems, dem so genannten Vollbluttest, die individuelle biologische Suszeptibilität auf einen Stimulus zu untersuchen (Liebers et al. 2009). Die *In-vitro*-Stimulation von Blut mit bakteriellen und fungalen Komponenten induziert eine individuelle Freisetzung von Botenstoffen, die von verschiedenen Charakteristiken des Probanden abhängig sind, von dem das für den Test eingesetzte Blut stammt. Die Fähigkeit der Blutzellen, die Botenstoffe freizusetzen, wird auch durch die individuelle Exposition des Spenders beeinflusst, von dem das im Test eingesetzte Blut stammt (Smit et al. 2009). Bisher gibt es keine Erkenntnisse darüber, wie sich die Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschaden auf die individuelle Botenstoff-Freisetzung oder auch die Rezeptor-Expression auswirkt.

Pilotstudie in Räumen mit Feuchteschäden

In der im IPA durchgeführten Studie wurden exponierte Personen und Personen ohne bekannte berufliche oder private Schimmelproblematik hinsichtlich Veränderungen des angeborenen Immunsystems durch die Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden untersucht (Punsmann et al. 2013a+b). Neben den zellulären Blutbestandteilen wurde die individuelle Stimulierbarkeit mit Hilfe der Mediatorenfreisetzung quantifiziert und die Bedeutung der relevanten Rezeptoren untersucht.

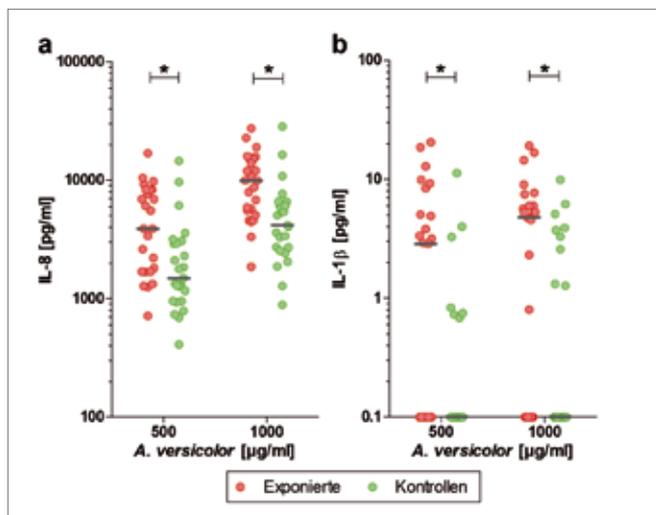


Abb. 2: IL-8 (a) und IL-1 β (b) Freisetzung nach 20 Std. *In-vitro*-Stimulation mit 500 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 1.000 $\mu\text{g/ml}$ *A. versicolor* im Vollblut von exponierten Probanden und Kontrollprobanden. Dargestellt sind die Einzelwerte von jeweils 25 Probanden sowie der Median. Statistisch signifikante Unterschiede sind durch * $p < 0,05$ gekennzeichnet.

Untersuchungen des Blutbildes ergaben, dass Personen, die in Räumen mit Schimmelpilzbefall lebten, eine signifikant erhöhte Anzahl an Leukozyten (Median 6050/ μl) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Median 5050/ μl) aufwiesen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Anzahl der Leukozyten innerhalb des Normalbereichs für Erwachsene bewegt, sodass von keiner akuten Entzündung auszugehen ist. Dieses Ergebnis gibt jedoch einen Hinweis auf eine leicht erhöhte Reaktivität des Immunsystems bei den exponierten Personen. Auch die Zelldifferenzierung war für beide Gruppen im Normalbereich und zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Sowohl hinsichtlich der Rezeptorexpression als auch der Freisetzungskapazität der Botenstoffe zeigten sich Unterschiede zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen. Im Vollblut der Personen aus verschimmelten Räumen zeigte sich eine signifikant höhere Expressionen der Rezeptoren TLR-2, TLR-4 und Dectin-1 auf den Monozyten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Auch die Freisetzung der Botenstoffe IL-1 β und IL-8 war im Blut der exponierten Personen nach *In-vitro*-Stimulation mit dem Innenraum-relevanten Schimmelpilz *Aspergillus versicolor* signifikant erhöht. Andere Bioaerosol-relevante Stimuli wie der bakterielle Zellwandbestandteil Endotoxin oder die Modellsubstanz für Bestandteile Gram-positiver Bakterien Pam3Cys bewirkten ebenfalls signifikant höhere Freisetzungen des Botenstoffs IL-1 β in den exponierten Personen nach *In-vitro*-Stimulation des Bluts. Alle Unterschiede blieben auch unter Berücksichtigung des Raucher- sowie Atopiestatus der Probanden erhalten.

Fazit

Zusammenfassend zeigen sich erste Hinweise auf Veränderungen im Immunsystem durch die anhaltende Exposition gegenüber Bio-

Literatur

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124:783–801
2. Bellanger AP, Reboux G, Roussel S, Grenouillet F, er-Scherer E, Dalphin JC, Millon L: Indoor fungal contamination of moisture-damaged and allergic patient housing analysed using real-time PCR. *Lett Appl Microbiol* 2009; 49:260–266
3. Liebers V, Stubel H, Duser M, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Standardization of whole blood assay for determination of pyrogenic activity in organic dust samples. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212:547–556
4. Park JH, Cox-Ganser JM: Mold exposure and respiratory health in damp indoor environments. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3:757–771
5. Punsmann S, Liebers V, Stubel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M: Determination of inflammatory responses to *Aspergillus versicolor* and endotoxin with human cryo-preserved blood as a suitable tool. *Int J Hyg Environ Health* 2013a; 216:402–407
6. Punsmann S, Liebers V, Lotz A, Brüning T, Raulf M: *Ex vivo* cytokine release and pattern recognition receptor expression of subjects exposed to dampness: pilot study to assess the outcome of mould exposure to the innate immune system. *PLoS One* 2013b; 8: e82734
7. Schäfer J, Jäckel U, Kämpfer P: Analysis of Actinobacteria from mould-colonized water damaged building material. *Syst Appl Microbiol* 2010; 33:260–268
8. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Krop EJ, Rijkers GT, Wouters IM: *Ex vivo* cytokine release reflects sensitivity to occupational endotoxin exposure. *Eur Respir J* 2009; 34:795–802

aerosolen aus Räumen mit Feuchteschäden. Diese Ergebnisse können zu einem möglichen Erklärungsansatz bezüglich des erhöhten Risikos für die Ausbildung von respiratorischen Erkrankungen bei exponierten Personen beitragen.

Die Autorinnen
 Dr. Stefanie Punsmann, Prof. Dr. Monika Raulf
 IPA

Beitrag als PDF

