

Schimmelpilzallergien
-
**Pathogenese, systemische Auswirkungen
und Labordiagnostik**

4. April 2012, 15.00 Uhr

Dr. med. Volker von Baehr

Wirkungen von Schimmelpilzen auf den Menschen

Immunologische Reaktionen

Allergische Reaktionen

- Typ I durch IgE-vermittelt
- Typ IV durch T-Lymphozyten vermittelt
- Typ III Exogen-allergische Alveolitis – durch IgG-vermittelt

Schimmelpilz-induzierte (unspezifische) Entzündungen

Makrophagen-vermittelt (v.a. bei leaky gut)

Toxische Wirkungen

- Immunsuppressive und neurotoxische Effekte von Mykotoxinen und MVOC (Mikrobiologisch erzeugte flüchtige organische Verbindungen)
- Schleimhautirritationen durch Mykotoxine, Glucane u.a.

Infektionen/Besiedlungen

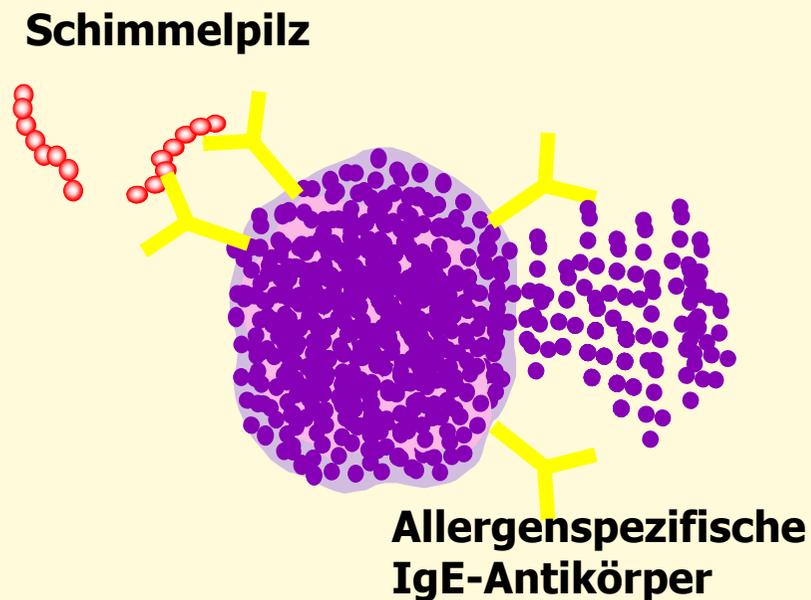
Mykosen – Aspergillosen (Lunge), Haut- und Nagelpilze, Darm

Expositionsquellen verschiedener Schimmelpilze

- Cladosporium herbarum, Alternaria alternata, Botrytis cinerea
⇒ Vegetation (Außenluft)
- Aspergillus fumigatus
⇒ Kompostierung, Verrottung von Pflanzenmaterial, Vogelkäfige, Nahrungsmittel
- Penicillium spezie
⇒ verderbende Lebensmittel, Hausstaub, Abfälle, Bioabfälle, Feuchteschäden
- Stachybotris chartarum, Aspergillus versicolor
⇒ sehr feuchte zellulosehaltige Baumaterialien (z.B. Gipskarton), Sauna
- Aspergillus spezie, Wallemia sebi
⇒ zellulosehaltige Materialien mit leichter Feuchte, Kindersandkästen
- Eurotium spp.
⇒ feuchtes Leder (Schuhe u.a), Tierhaltung
- Wallemia sebi, Eurotium spp.
⇒ Käfighaltung mit Einstreu

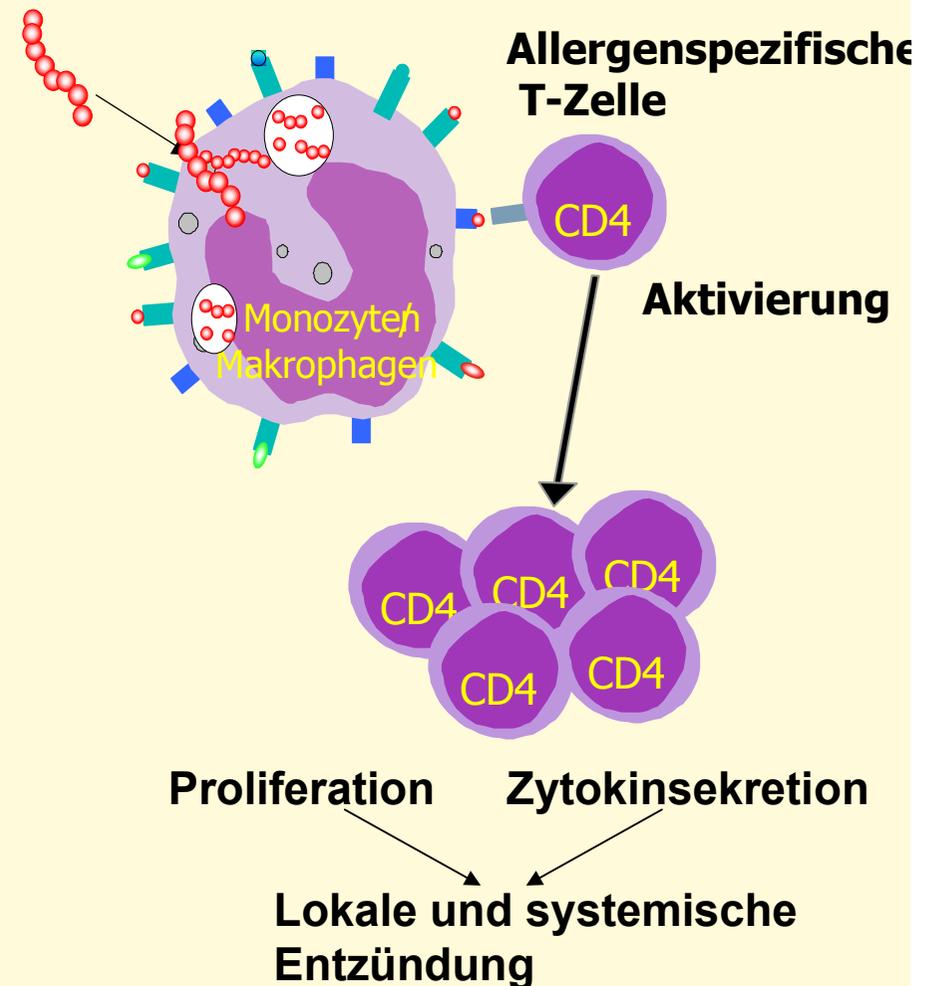
Allergien auf Schimmelpilzantigene

IgE-vermittelte Typ-I-Sensibilisierungen



Ausschüttung vasoaktiver Mediatoren
(z.B. Histamin) innerhalb von
Sekunden bis Minuten
Sehr selten bei Metallen,
häufiger bei Lokalanaesthetika

Zellulär vermittelte Sensibilisierungen (Typ IV)



Die Klinik bei Schimmelpilzallergien

(Typ III-Allergie hier ausgenommen)

Typ I-Allergie (Sofortreaktion)

- Husten, Niesreiz, Schnupfen oder verstopfte Nase
- Verschleimte Atemwege, akute Atemnot
- Gerötete, juckende bis tränende Augen

Spätmanifestation der Typ I-Allergie

- Juckreiz, Hautkzeme
- vermehrte Müdigkeit, Antriebsarmut, verminderte Konzentrationsfähigkeit

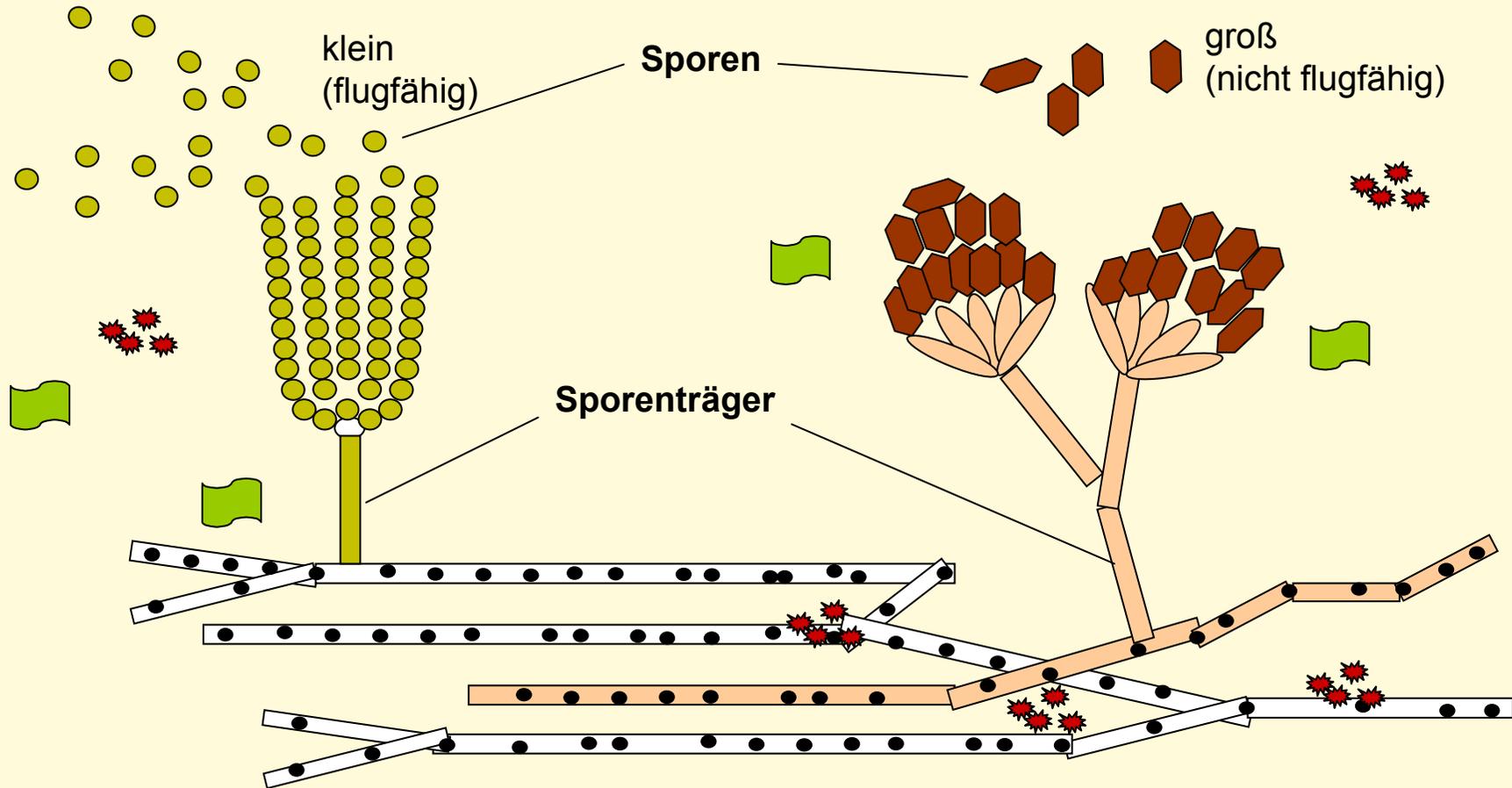
Typ IV-Allergie (chronifizierte Reaktion):

- Hautkzeme, Entzündung der Schleimhäute
- chronische Nebenhöhlen und Stirnhöhlenprobleme
- Kopfschmerzen, vermehrte Müdigkeit, Antriebsarmut, verminderte Konzentrationsfähigkeit
- diffuse Schmerzen in Gelenken und Weichteilen
- Infekthäufung (v.a. bei dauerhafter Schimmelpilzbelastung)
- Augen- und Schleimhautbrennen (Mykotoxine, MVOC?)

Pilzsporen und Myzelfragmente sind Allergene

Penicillium chrysogenum

Stachybotris chartarum



Aufnahmewege von Schimmelpilzallergenen

1. Aufnahme der Allergene über die Atemwege
Typ I >> Typ IV
2. Aufnahme der Allergene über den Gastrointestinaltrakt
(Nahrung, oral aufgenommene Antigene)
Typ IV > Typ I
3. Kontakt zu Allergenen über endogene Expositionsquellen
(Nasen-Neben-Höhle, Zahnherde...)
Typ IV >> Typ I

Der Nachweis einer Typ I-Sensibilisierung erfolgt üblicherweise über das spezifische IgE im Serum im CAP-Test

Material: Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<u>Allergiediagnostik</u>			
IgE i.S. (FEIA)	72.1	kU/l	< 87.0
Allergenspez. IgE-Ak Schimmelpilze			
m1 Penicillium notatum RAST-Klasse 3 (HOCH): 3.51 - 17.50 kU/l neue Nomenklatur: Penicillium chrysogenum	8.41	kU/l	< 0.35
m2 Cladosporium herbarum RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.35	kU/l	< 0.35
m3 Aspergillus fumigatus RAST-Klasse 4 (SEHR HOCH): 17.51 - 50.00 kU/l	22.65	kU/l	< 0.35
m4 Mucor racemosus RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.35	kU/l	< 0.35
m6 Alternaria alternata RAST-Klasse 2 (MÄßIG HOCH): 0.71 - 3.50 kU/l	0.88	kU/l	< 0.35
m11 Rhizopus nigricans RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.35	kU/l	< 0.35

Das Gesamt-IgE ist kein Screeningmarker für Typ I-Allergien !!!!

Falsch negative Befunde sind dabei aber möglich (Gründe folgen)

Allergiediagnostik

IgE i.S. (FEIA)	6.1	kU/l	< 87.0
Allergenspezifisches IgE			
m4 Aspergillusmischung	<0.35	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)			
Die Mischung enthält: Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Aspergillus terreus, Aspergillus fumigatus			
m6 Alternaria alternata	<0.35	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)			
m2 Cladosporium herbarum	<0.35	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)			
m209 Penicillium frequetans	<0.35	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)			
m1 Penicillium notatum	<0.35	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)			
neue Nomenklatur: Penicillium chrysogenum			

.... deshalb ist es sinnvoll (zusätzlich) funktionelle Testverfahren einzusetzen

Allergiediagnostik

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

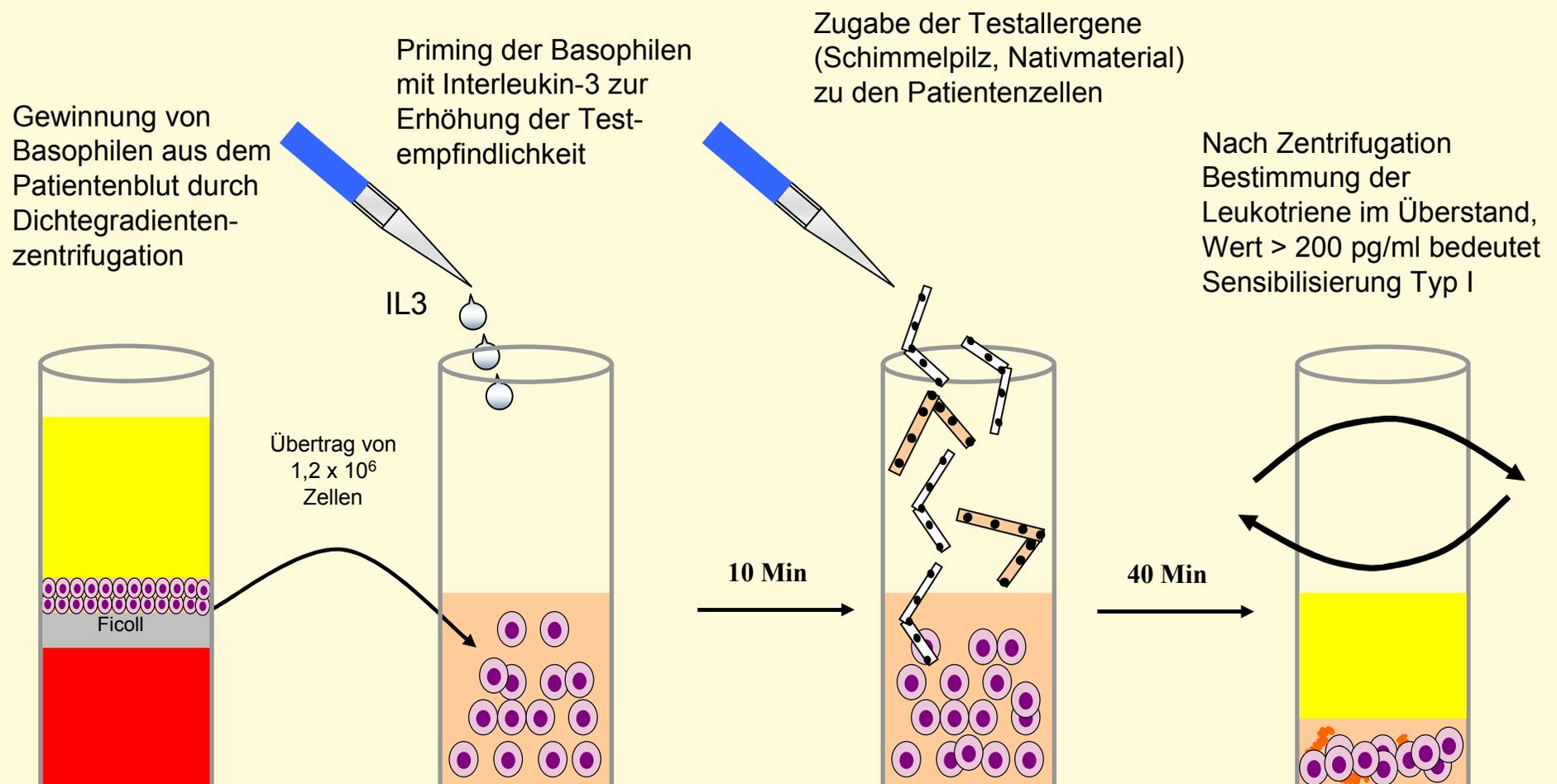
m1 Penicillium notatum	1270	pg/ml	< 200
m3 Aspergillus fumigatus	211	pg/ml	< 200
m6 Alternaria alternata	812	pg/ml	< 200

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Typ I gegenüber den getesteten Schimmelpilzantigenen.

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Synonyme: CAST-Test, Leukotrien-Release-Test



Widersprüchliches Ergebnis ?

Allergenspezifisches IgE	
mx4 Aspergillusmischung	<0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	
Die Mischung enthält: Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Aspergillus terreus, Aspergillus fumigatus	
m6 Alternaria alternata	<0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	
m2 Cladosporium herbarum	<0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	
m209 Penicillium frequetans	<0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	
m1 Penicillium notatum	<0.35
RAST-Klasse 0 (NEGATIV)	
neue Nomenklatur: Penicillium chrysogenum	

← Negativer „CAP-Test“

Positiver „BDT“ →

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

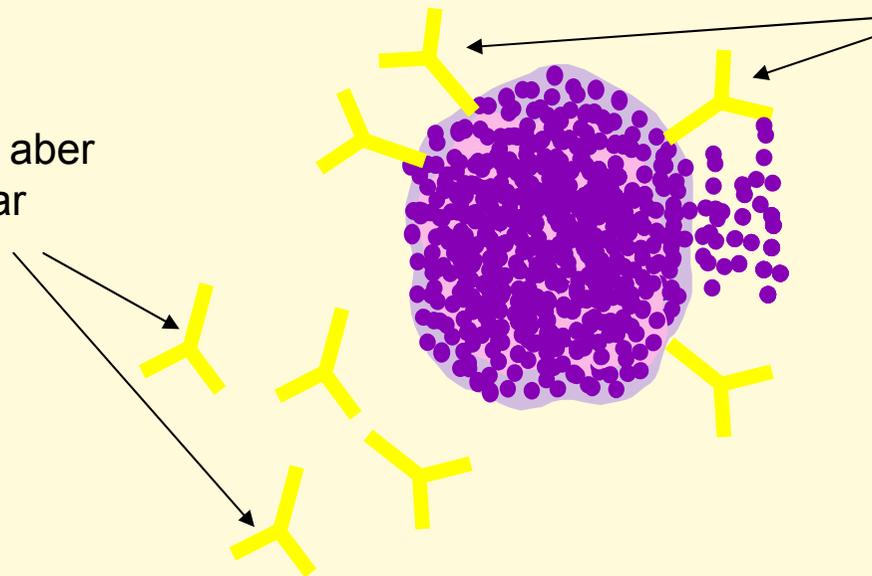
m1 Penicillium notatum	1270
m3 Aspergillus fumigatus	211
m6 Alternaria alternata	812

Wie erklärt sich dieser „Widerspruch“?

Erklärung 1

Patient hat sehr hoch-affine (bindungsfreudige) IgE-Antikörper die zum überwiegenden Teil auf Zellen (Basophile und Mastzellen) gebunden sind und deshalb im Serum nicht detektierbar sind.

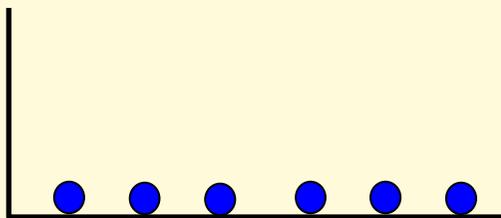
Freie IgE-Antikörper,
klinisch ohne Bedeutung aber
im CAP-Test nachweisbar



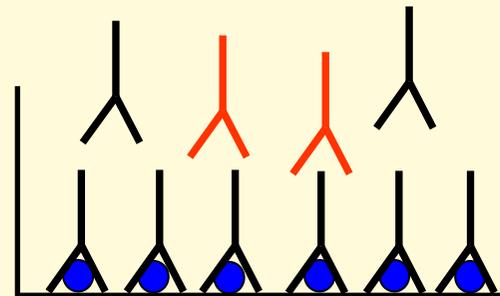
Fcε-zellgebundene
IgE-Antikörper,
klinisch entscheidend,
aber nicht im CAP-Test
nachweisbar
(nur im BDT oder über
Provokationsteste)

Erklärung 2

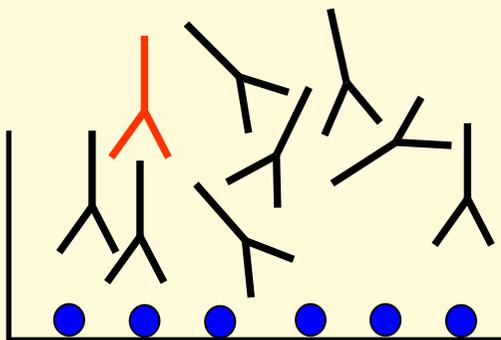
Einige Patienten haben hohe IgG-Titer auf die Schimmelpilze. Diese IgG-Antikörper können die CAP-Analyse stören.



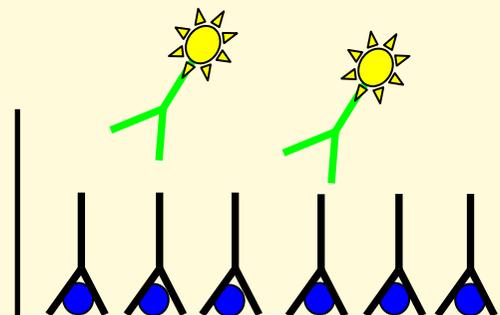
1. Allergenbindung an der „festen Phase“



3. Bei hohen IgG-Titern Beladung der Allergenkomponenten, damit Blockade der IgE-Bindung



2. Serumzugabe mit IgG- und IgE-Antikörpern



4. Sekundär Anti-IgE (Fc)-Antikörper bindet nicht an IgG negatives Signal

Nachweis der IgG-Antikörper gegen Schimmelpilze

m1 IgG Penicillium notatum neue Nomenklatur: Penicillium chrysogenum	56.1	mg/l	< 8
m2 IgG Cladosporium herbarum	33.0	mg/l	< 12
m3 IgG Aspergillus fumigatus	92.3	mg/l	< 14
m6 IgG Alternaria alternata	23.5	mg/l	< 5
m11 IgG Rhizopus nigricans	6.3	mg/l	< 11
m24 IgG Stachybotrys atra	12.8	mg/l	< 9

Hinweis: Allergen-spezifische IgG-Antikörper sind nicht mit dem Nachweis einer allergischen Sensibilisierung gleichzusetzen und sollten nur bei typischer Klinik (z.B. exogen allergische Alveolitis) angefordert werden.

**Labordiagnostischer Einsatz vor allem für das Monitoring der Allergenexposition
(keine Aussage über die Typ III-Allergie !)**

Vorteil zellulärer Testsysteme

- **Test erfasst vorrangig die klinisch relevanteren zellgebundenen allergen-spezifischen IgE-Antikörper**

Cave: Patienten mit niedrigem Gesamt-IgE trotz dringendem klinischen Verdacht

- **Vorhandene (höhertitrige) IgG-Antikörper stören den Test nicht**
wichtig bei Schimmelpilzen aber auch Hausstaubmilben,
Tierepithelien, Bienen- und Wespengift,
 α -Amylase (Bäckerasthma !)
- **Die Testung nativer Allergene ist möglich**
bei Allergenen die für die automatisierte IgE-CAP-Testung nicht
zur Verfügung stehen
(z.B. viele Medikamente, Dentalersatzmaterialien, Berufsallergene,
Schimmelproben aus dem Umfeld des Patienten)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit
--------------	----------	---------

Allergiediagnostik

IgE i.S. (FEIA)	12	kU/l
-----------------	----	------

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

m1 Penicillium notatum	622	pg/ml	< 200
m3 Aspergillus fumigatus	<50	pg/ml	< 200

Allergen 1 (1) Nativmaterial Arbeitsplatz 1	87	pg/ml	< 200
--	----	-------	-------

Allergen 2 (2) Nativmaterial Arbeitsplatz 2	<50	pg/ml	< 200
--	-----	-------	-------

Allergen 3 (3) Nativmaterial Hobbyraum	833	pg/ml	< 200
---	------------	-------	-------

Zellvitalität positiv

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Typ I gegenüber dem Nativmaterial der Platte "Hobbyraum".

Auf das Standardallergen Penicillium notatum konnte ebenfalls eine Sensibilisierung nachgewiesen werden.



Untersuchung**Ergebnis Einheit****Referenzbereich**Allergiediagnostik

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

m1 Penicillium notatum	<50	pg/ml	< 200
m3 Aspergillus fumigatus	<50	pg/ml	< 200

Allergen 1	1644	pg/ml	< 200
(1) Nativmaterial Schlafzimmer			

Allergen 2	<50	pg/ml	< 200
(2) Nativmaterial Keller			

Allergen 3	211	pg/ml	< 200
(3) Nativmaterial Waschküche			

Zellvitalität positiv

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Typ I gegenüber dem Nativmaterial der Platte "Schlafzimmer".

Bei der Platte "Waschküche" zeigte sich ein grenzwertiges Resultat.

Auf die beiden Standardallergene Aspergillus und Penicillium konnte hier keine Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Gibt es ein Screening, ob überhaupt eine floride Typ I-Allergie vorliegt?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<u>Allergiediagnostik</u>			
ECP i.S. (FEIA)	37.1	µg/l	< 13.3
Hinweis auf Aktivierung der Eosinophilen Granulozyten als Indikator für eine Typ I-allergische Aktivität.			
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i.S.	3.8	IU/ml	10.0 - 22.0
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	122	ng/ml	< 75
Ein erhöhtes Histamin bei gleichzeitigem Mangel an dem Histamin-abbauenden Enzym Diaminoxidase (DAO) spricht für das Vorliegen einer Histamin-Intoleranz (HIT) aber auch eine verstärkte Typ-1-Allergiesymptomatik bei IgE-vermittelten Sensibilisierungen.			

ECP = Eosinophiles Cationisches Protein

Allergien auf Mykotoxine ?

**Mykotoxine wie Aflatoxine, Trichothecene, Fumonisine, Ochratoxin A oder Patulin sind von der Struktur her potentielle Allergene
(analog bakterielle Exotoxine wie z.B. Staph. aureus Enterotoxine)**

ABER: derzeit kein spezifischer Nachweis der Sensibilisierung im Labor möglich

Name des Toxins / der Toxine	Hauptproduzenten
Aflatoxine	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i>
Altenuen	<i>Alternaria alternata</i> <i>Alternaria solani</i>
Alternariol (AOH)	<i>Alternaria alternata</i> <i>Alternaria solani</i>
Alternariolmonomethylether (AME)	<i>Alternaria alternata</i> <i>Alternaria solani</i>
Cephalosporin	<i>Cephalosporium acremonium</i>

Chaetomin	<i>Chaetomium</i> -Arten
Citrinin	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium citrinum</i>
Deoxynivalenol (DON)	<i>Fusarium culmorum</i> <i>Fusarium graminearum</i>
Fumagillin	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Fumonisine	<i>Fusarium verticillioides</i> <i>Fusarium proliferatum</i> <i>Fusarium anthophilum</i>
Fusarin C	<i>Fusarium</i> -Arten
Fusarinsäure (FA)	<i>Fusarium</i> -Arten

Erfassen wir die Exotoxine über die Nativmaterialtestung ?

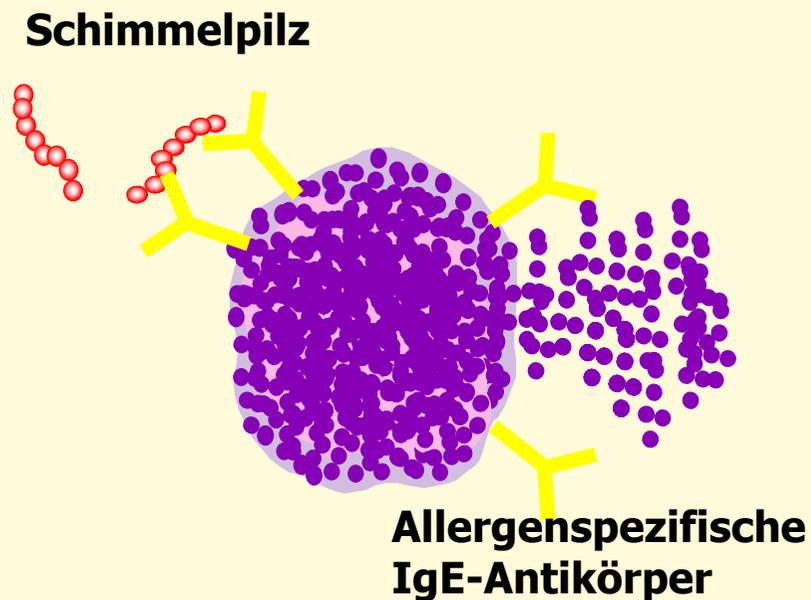
Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

m1 <i>Penicillium notatum</i>	<50	pg/ml	< 200
m3 <i>Aspergillus fumigatus</i>	<50	pg/ml	< 200
Allergen 1 (1) Nativmaterial Schlafzimmer	1644	pg/ml	< 200

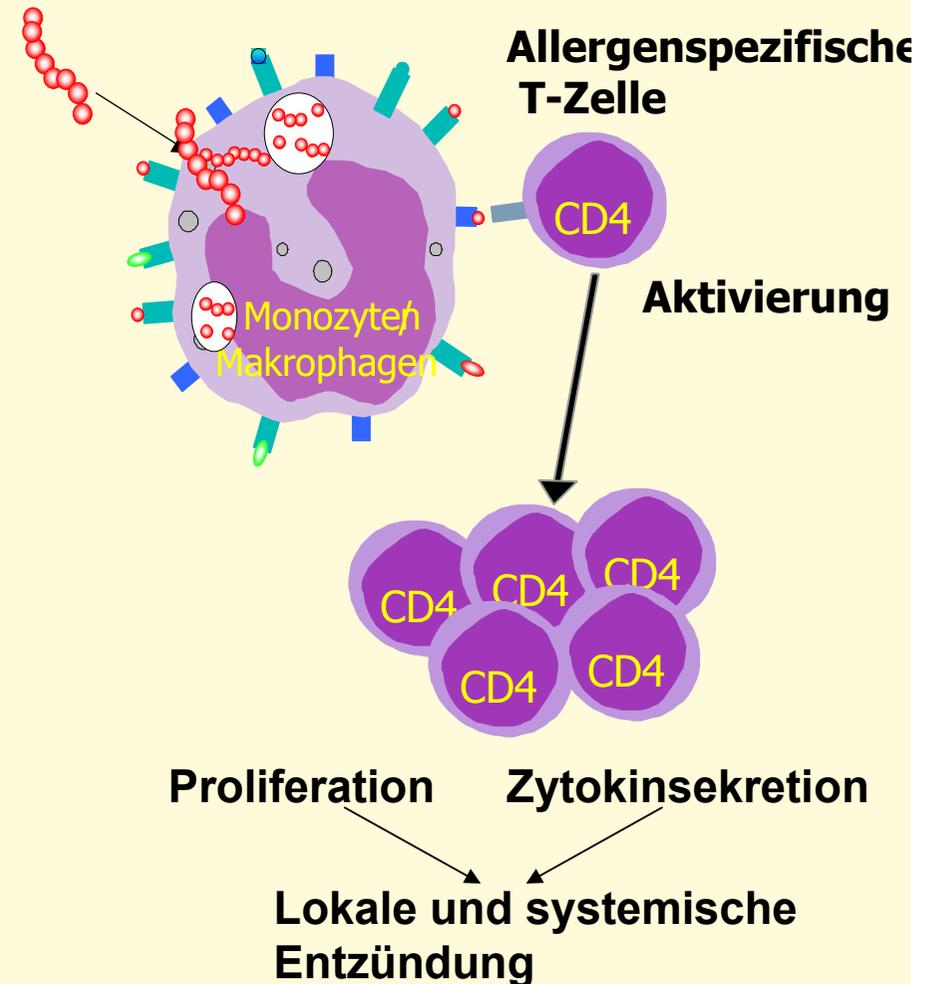
Allergien auf Schimmelpilzantigene

IgE-vermittelte Typ-I-Sensibilisierungen



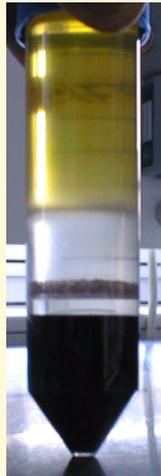
Ausschüttung vasoaktiver Mediatoren
(z.B. Histamin) innerhalb von
Sekunden bis Minuten
Sehr selten bei Metallen,
häufiger bei Lokalanaesthetika

Zellulär vermittelte Sensibilisierungen (Typ IV)



Der Lymphozytentransformationstest (LTT)

1. Gewinnung der Immunzellen aus Heparinblut durch Ficoll-Separation

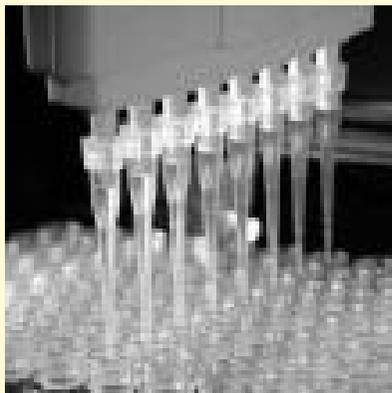


- ← Serum
- ← Lymphozyten/Monozyten
- ← Erythro- und Granulozyten

2. Überführung von 1×10^6 /ml vitalen Zellen in eine Zellkulturplatte (3-fach)



3. Zugabe von Schimmelpilzantigenen oder Nativaufschlüssen

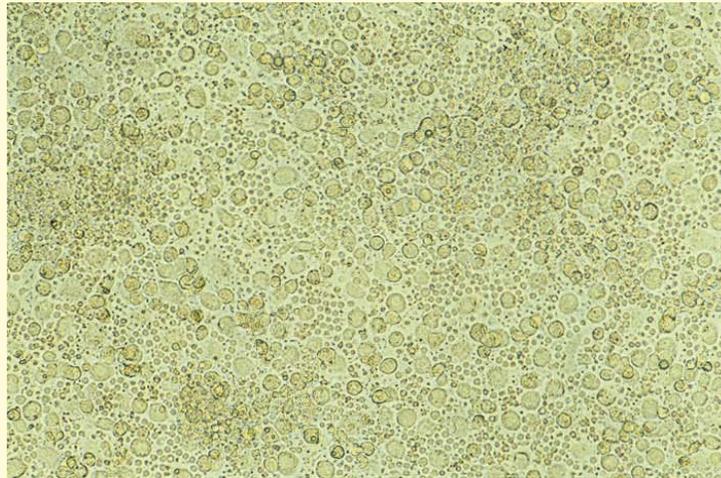


4. Inkubation für 6 Tage, 37°C, 5%CO₂

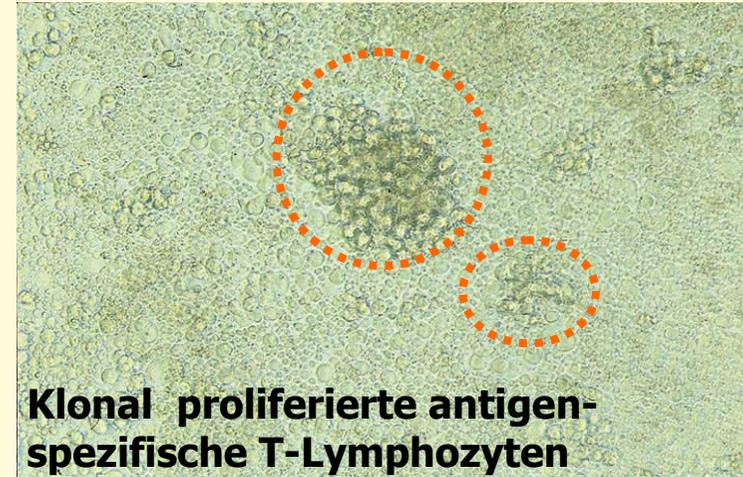


Ergebnis nach 6 Tagen Zellkultur

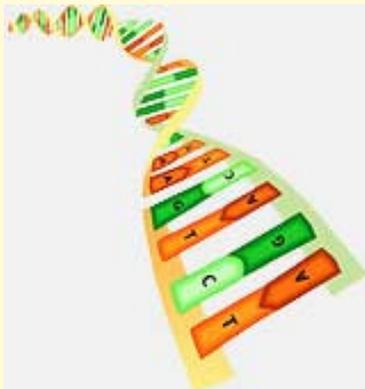
Keine Sensibilisierung



Sensibilisierung



5. Quantifizierung der allergen-induzierten DNA-Synthese durch Bestimmung des ^3H -Thymidin-Einbaus



6. Messung der DNA-Neusynthese im Beta-Counter



Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Schimmelpilze**

(Heparinblut)

		SI			SI
Alternaria		3,3	Trichophyton		1,0
Cladosporium		1,0	Botrytis		1,0
Rhizopus		1,3	Verwendet wurden gefriergetrocknete Standardlyophilisate (Allergopharma, Reinbeck) 1. Alternaria tenius, 2. Cladosporium herbarum, 3. Rhizopus nigricans, 4. Penicillium chrysogenum, 5. Mucor mucedo, 6. Stachybotris spp., 7. Aspergillus fumigatus, 8. Trichophyton mentagrophytes, 9. Botrytis cinerea		
Penicillium		16,6			
Mucor		1,1			
Stachybotris		1,0	Candida		12,8
Aspergillus		1,0	Positivkontrolle (Antigen)		18,7
Leerwert (Negativkontrolle)	1720	(Normalwert < 4000 cpm)	Eine zumindest mäßiggradige Sensibilisierung gegenüber Candida albicans ist auf Grund des stattgefundenen Kontaktes normal.		
Positivkontrolle (Antigen)	32169 cpm	18,7			
Mitogenkontrolle (PWM)	130565 cpm	75,9			

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Schimmelpilzantigen (Mittelwert aus Dreifachansätzen). Dieser ist der Quotient aus der Antigen-induzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden Antigen-spezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis). Die Interpretation des Candida Befundes erfolgt auch in Relation zu der darunter dargestellten Antigen Kontrolle, da bei Candida eine moderate T-Zell Gedächtnisantwort als Zeichen einer abgelaufenen Infektion normal ist.

Befund:

Im LTT Nachweis einer deutlichen zellulären Sensibilisierung vom Typ IV gegenüber dem Schimmelpilzantigen Penicillium notatum sowie geringgradig auch Alternaria tenius. Gegenüber LTT-positiven Allergenen sollte eine Exposition vermieden werden. Zur Hilfestellung verweisen wir auf die beiliegende Patienteninformation.

Die nachgewiesene Sensibilisierung auf Candida albicans liegt in dieser Höhe unter dem Stimulationsindex der vergleichend getesteten Immunitätsantigene (Antigenkontrolle). Eine Sensibilisierung in dieser Höhe ist somit wahrscheinlich als normal anzusehen und deutet nicht darauf hin, dass sich das Immunsystem aktuell mit Candida auseinandersetzt (Infektion) oder übersteigert auf dieses reagiert.

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Nativmaterial**

(Heparinblut)

SP Schlafzimmer

	SI
Ansatz 1	18,8
Ansatz 2	19,9

SP Wohnzimmer

Ansatz 1	1,3
Ansatz 2	1,0

SP Waschmaschine

	SI
Ansatz 1	12,0
Ansatz 2	11,1



Leerwert (Negativkontrolle)	1554	(Normalwert < 4000 cpm)
Positivkontrolle (Antigen)	38626	cpm 24,9
Mitogenkontrolle (PWM)	59217	cpm 38,1

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Die angegebenen Werte neben den Balken sind die Stimulationsindizes (SI) für das jeweilige Material (Mittelwert von 3 Parallelansätzen). Der Stimulationsindex ist der Quotient aus der Material-induzierten- und der unstimulierten Thymidineinbaurate (Leerwert in cpm). Ein SI > 3 bedeutet eine mehr als dreifache Aktivierung im Vergleich zum Leerwert und beweist die Existenz von zirkulierenden allergenspezifischen T-Zellen im Patientenblut (positives Ergebnis, zelluläre Sensibilisierung). Ein SI < 2 gilt als sicher negativ. Ergebnisse zwischen 2 und 3 sind als grenzwertig anzusehen (schwache bzw. fragliche Sensibilisierung), die ggf. kontrolliert werden sollten.

Befund:

Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion gegenüber den getesteten Nativmaterialproben "SP Schlafzimmer" und "SP Waschmaschine".

Gegenüber dem von der Platte "Wohnzimmer" gewonnenen Schimmelanitigenen liegt keine Typ IV-Sensibilisierung vor.

Wirkungen von Schimmelpilzen auf den Menschen

Immunologische Reaktionen

Allergische Reaktionen

- Typ I durch IgE-vermittelt
- Typ IV durch T-Lymphozyten vermittelt
- Typ III Exogen-allergische Alveolitis – durch IgG-vermittelt

Schimmelpilz-induzierte (unspezifische) Entzündungen **Makrophagen-vermittelt (v.a. bei leaky gut)**

Toxische Wirkungen

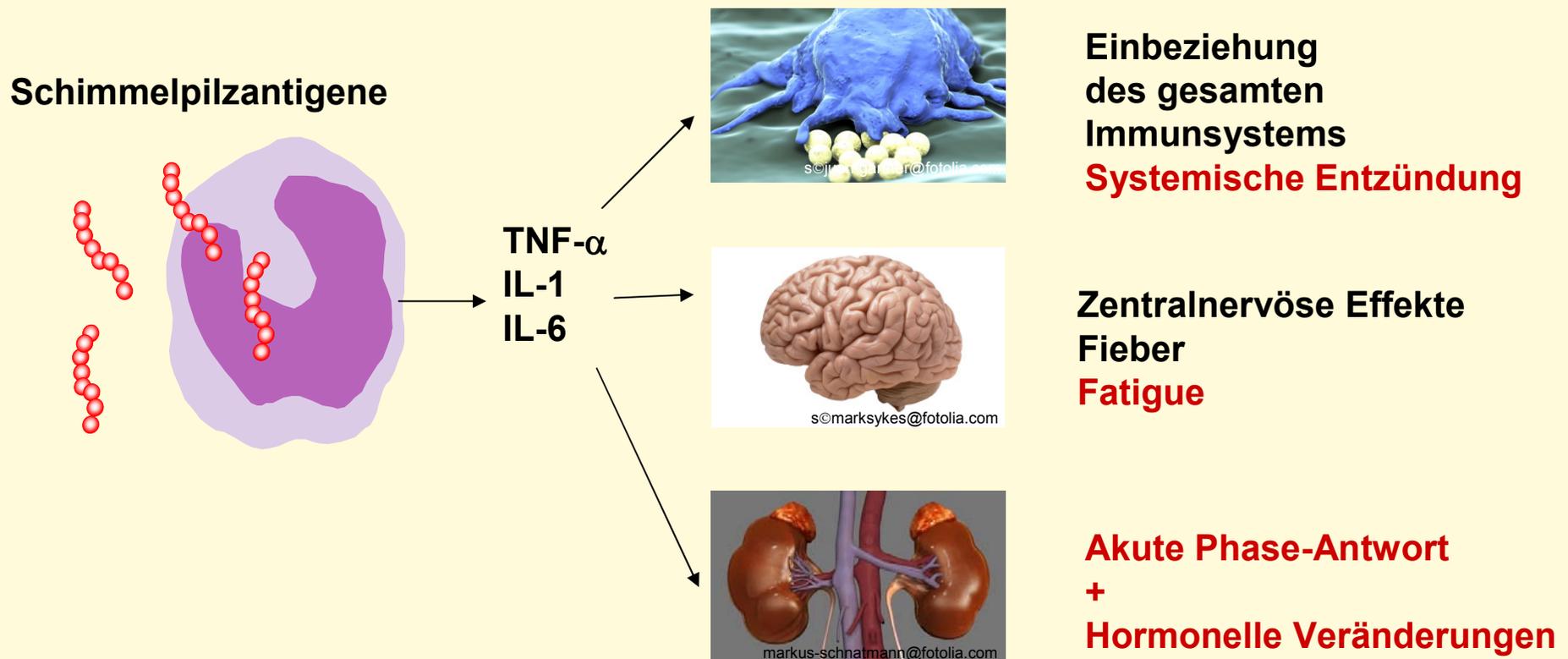
- Immunsuppressive und neurotoxische Effekte von Mykotoxinen und MVOG (Mikrobiologisch erzeugte flüchtige organische Verbindungen)
- Schleimhautirritationen durch Mykotoxine, Glucane u.a.

Infektionen

Mykosen – Aspergillosen (Lunge), Haut- und Nagelpilze

Schimmelpilzantigene induzieren auch ohne infektiöse Wirkung eine Aktivierung des Entzündungssystems

1. Phagozytose durch Makrophagen in der Schleimhaut
2. Freisetzung von Alarmzytokinen durch Makrophagen



Lebensmittelassoziierte Schimmelpilze

Schimmelpilzart	Lebensmittel
<i>Aspergillus flavus</i>	Nüsse, Nussmehle, Pistazien, Gewürze
<i>Aspergillus niger</i>	Trockenfrüchte, Gewürze, Zwiebeln
<i>Aspergillus penicillioides</i>	Gewürze, Trockenfrüchte, Nüsse, Backzutaten
<i>Aureobasidium pullulans</i>	Weizen, Gerste, Hafer, Früchte, Tomaten, Fruchtsaftgetränke
<i>Botrytis cinerea</i> , <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.	Weiche Früchte (Trauben, Erdbeeren etc.)
<i>Eurotium herbariorum</i>	Getrocknete Lebensmittel (Brot, Reis, Fleischprodukte, Gewürze usw.)
<i>Fusarium</i> spp.	Getreide, Kartoffeln
<i>Geotrichum candidum</i>	Milchprodukte
<i>Penicillium camemberti</i>	Käse
<i>Penicillium citrinum</i> , <i>Penicillium digitatum</i> , <i>Penicillium italicum</i>	Zitrusfrüchte, Orangensaft
<i>Penicillium commune</i>	Käse
<i>Penicillium expansum</i>	Äpfel, Kernfrüchte
<i>Penicillium funiculosum</i>	Getreide, Zitrusfrüchte
<i>Penicillium olsonii</i>	Tomaten, Salami, Bohnen
<i>Penicillium roquefortii</i>	Roggenbrot, Käse
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Weizen, Äpfel, Sojabohnen, Nüsse, Fleisch, Milch und Milchprodukte
<i>Trichoderma</i> spp.	Weizen, Nüsse, Tomaten, Kartoffeln, Zitrusfrüchte, Margarine

Auch Pilze sind Trigger des biochemischen „Teufelskreises“ beim oxidativen/nitrosativen Stress

Stressoren wie z.B. bakterielle und virale Antigene, **Pilze**, Umweltallergene, Xenobiotika (Pestizide, Lösungsmittel), physische Traumata, schwerer psychologischer Stress

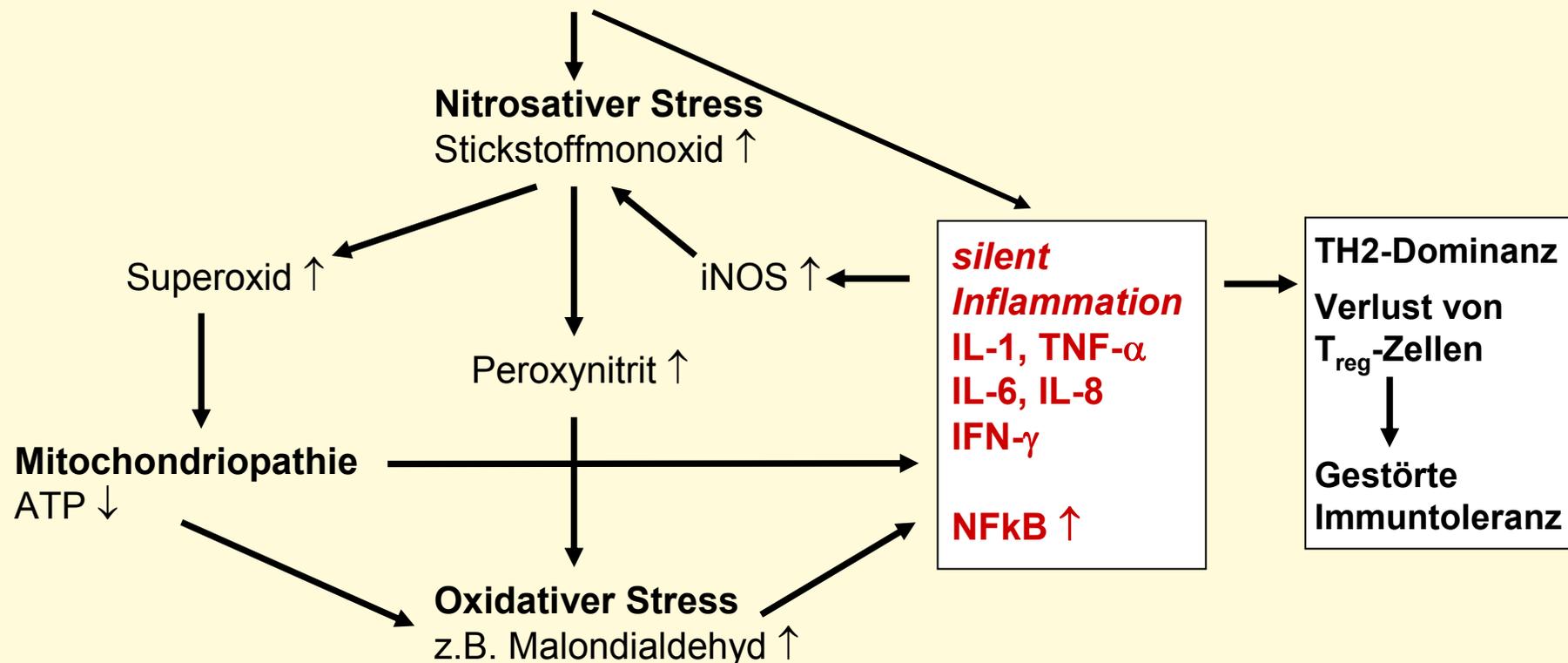


Abb.2 modifiziert nach Pall, Dr. (PhD) Martin L.: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Die Antigenbelastung über den Darm ist vor allem dann relevant, wenn die Darmpermeabilität Erhöht ist.

Zonulin i.S. (EIA)	58.4	ng/ml	< 31
Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut")			
TNF-alpha i.S.	22.6	pg/ml	< 8.1
Der Befund spricht für eine systemische Entzündung			

„Leaky gut“ fördert die systemische Entzündung

Eine systemische Entzündung fördert „leaky gut“

Mykotoxine fördern dosisabhängig die TNF- α -Sekretion und hemmen die antientzündlichen Zytokine IL-10 und IL-6

Clin Exp Allergy. 2005 Jun;35(6):782-9.

The mycotoxins citrinin and gliotoxin differentially affect production of the pro-inflammatory cytokines tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6, and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10.

Johannessen LN, Nilsen AM, Løvik M.

Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway. Lene.Johannessen@medisin.ntnu.no

Mykotoxine fördern die TH2 >> TH1-Dysbalance und könnten zur Entwicklung von Typ I-Allergien führen

Environ Toxicol. 2002;17(3):211-8.

The mycotoxins citrinin, gliotoxin, and patulin affect interferon-gamma rather than interleukin-4 production in human blood cells.

Wichmann G, Herbarth O, Lehmann J.

UFZ Centre for Environmental Research Leipzig-Halle, Department of Human Exposure Research and Epidemiology, Permoser Strasse 15, Germany. guwich@expo.ufz.de

Eine Befundkonstellation die typisch ist für Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	19.3	pg/ml	< 8.1
Interleukin 10 i.S.	<5.0	pg/ml	< 9.1

Hinweis auf systemische Entzündung bei erhöhtem TNF-a (proentzündlich) und fehlendem parallelem Anstieg des antientzündlichen IL-10).

ATP intrazellulär ^{oo}	(CLIA)	0.72	µM	> 2.0
---------------------------------	--------	-------------	----	-------

Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie wahrscheinlich im Rahmen der systemischen Entzündung (siehe TNF-a).

TH1/TH2 - Zytokinprofil

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.

IFN-g (TH1)	322	pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	489	pg/ml	50 - 250

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen verminderten TH1-Anteil (IFNg) bei expandierten TH2- (IL-4) Zellen.

Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

Entzündung

Mitochondriopathie

TH2-Dominanz

Zusammenfassung

Infektionen und toxisch bedingte Schimmel-induzierte Krankheitsbilder müssen von Allergien differenziert werden

Schimmelpilze induzieren Typ I- und Typ IV-Allergien

Labordiagnostik:

Typ I-Allergie – spezifische IgE's, BDT (ggf. Nativmaterial), Pricktest

Typ IV-Allergie – LTT (ggf. Nativmaterial)

Vor allem bei der Typ I-Allergie zeigen sich erklärbare Diskrepanzen zwischen dem spezifischen IgE im CAP-Test und dem funktionellen Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Mykotoxine fördern sowohl die systemische Entzündung als auch die TH2-Dominanz und können den Progress einer chronischen Entzündungserkrankung fördern

Wir freuen uns auf die nächste Fortbildung

**Labormarker bei chronischen Entzündungen – Was ist
kausal, was ist (nur) Epiphenomen?**

18. April 2012, 15.00 Uhr

Dr. Volker von Baehr
Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR, Berlin