

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I Großhadern

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Steinbeck

Thema der Dissertation

**Wird durch die Bestimmung von Schimmelpilzen in landwirtschaftlichen Materialien
die Diagnostik von berufsbedingten Atemwegserkrankungen verbessert?**

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Stefan Kaldune

aus

Kaufbeuren

Jahr

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Behr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dennis Nowak

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Jürgen Behr

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methodik	8
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV	8
2.2. TECHNISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	9
2.2.1. Laboruntersuchungen	9
2.2.2. Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen	9
2.2.3. Inhalative Provokationstests	10
2.2.4. Allergietests	12
2.2.5. Mykologische Bestimmung	14
2.2.6. Immunologische Untersuchung	14
2.3. STATISTIK	15
3. Ergebnisse	16
3.1. CHARAKTERISIERUNG DER UNTERSUCHTEN LANDWIRTE	16
3.2. ERGEBNISSE DER LABORUNTERSUCHUNGEN	17
3.3. ERGEBNISSE DER LUNGENFUNKTIONSPRÜFUNGEN	17
3.3.1. Ergebnisse von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie	17
3.3.2. Ergebnisse der Bestimmung der Diffusionskapazität	18
3.3.3. Ergebnisse der unspezifischen inhalativen Provokationstestung ..	18
3.3.4. Ergebnisse der spezifischen inhalativen Provokationstestung	19
3.4. ERGEBNISSE DER ALLERGIEBESTIMMUNGEN IN DEN DREI GRUPPEN	22
3.4.1. Ergebnisse der Pricktests	22
3.4.2. Ergebnisse der Intracutantestung	25
3.5. VORKOMMEN DER SCHIMMELPILZE	27
3.5.1. Herkunft aller in den Materialien nachgewiesenen Schimmelpilze ..	27
3.5.2. Verteilung der in Gruppe 1 nachgewiesenen Schimmelpilze	28
3.5.3. Verteilung der in Gruppe 2 nachgewiesenen Schimmelpilze	29
3.5.4. Verteilung der in Gruppe 3 nachgewiesenen Schimmelpilze	30
3.6. SPEZIFISCHE IGE-ANTIKÖRPER IN DEN DREI GRUPPEN	31
3.6.1. Materialbezogene Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper	31
3.6.2. Schimmelpilzbezogene Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper	33
3.7. ALLERGIEBESTIMMUNG UND SPEZIFISCHE IGE-ANTIKÖRPER IN DEN DREI GRUPPEN ..	35
3.7.1. Materialbezogene Ergebnisse der Allergietests und der spezifischen IgE-Antikörperbestimmung	35
3.7.2. Schimmelpilzbezogene Ergebnisse der Allergietests und der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper	37
3.8. SPEZIFISCHE IGG-ANTIKÖRPER IN DEN 3 GRUPPEN	39
3.8.1. Materialbezogener Nachweis spezifischer IgG-Antikörper	39
3.8.2. Schimmelpilzbezogene Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper	41
3.9. WERTIGKEIT SPEZIFISCHER IGE- UND IGG-ANTIKÖRPERBESTIMMUNG IN DER DIAGNOSTIK BERUFBEDINGTER ATEMWEGSERKRANKUNGEN	43
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

In der Landwirtschaft Beschäftigte leiden im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger an Erkrankungen des Respirationstraktes [95]. Nach einer Definition der WHO von 1962 [118] zählen hierzu Personen, die, ungeachtet ihres Status, entweder vorübergehend oder ständig im Bereich der Landwirtschaft tätig sind. Hierzu zählen neben dem Landbau die Tierzucht und die Erstverarbeitung landwirtschaftlicher Produkte. Sie sind einer Vielzahl von Substanzen ausgesetzt, die inhalativ und/oder über die Haut aufgenommen werden können (89). In Tabelle 1 findet sich eine Zusammenstellung häufig in landwirtschaftlichen Stäuben vorkommender Stoffe. Es handelt sich um tierische und pflanzliche Partikel, Bakterien und deren Toxine, Schimmelpilze, Mykotoxine, mikrobielle Proteasen, Mineralpartikel sowie Insekten und Milben bzw. Teile derselben.

Tabelle 1: Zusammensetzung „organischer Stäube“

• tierische Partikel von Nagern, Vögeln, Schweinen und Rindern (Kot, Urin, Serum, Hautpartikel)	• pflanzliche Partikel (Getreidekörner, Halme, Pilze)
• Insekten und Milben (Teile)	• gramnegative Bakterien
• mikrobielle Proteasen	• bakterielle Endotoxine
• thermophile Actinomyceten	• Mykotoxine
• Schimmelpilze	• Mineralpartikel
• Pestizidreste	

Tabelle 2: Auslöser berufsbedingter Atemwegserkrankungen bei Landwirten

• Insektenbestandteile	• tierische Substanzen
• Tierfutter	• Schimmelpilze
• Getreide/Mehl	• Pollen
• Vorratsmilben	• Holzstaub
• Chemikalien	

Viele dieser Auslöser (siehe Tabelle 2) wie tierische Substanzen, Schimmelpilze, Pollen, Holzstäube, Vorratsmilben, Tierfutter, Getreide- und Mehlbestandteile, Chemikalien und Insekten wurden als Allergene beschrieben (14,40,89,105).

Wenn auch bei der Bodenbearbeitung eine inhalative Belastung mit anorganischen Stäuben beobachtet wird, so findet sich bei den meisten Tätigkeiten in der Landwirtschaft eine Belastung mit organischen Stäuben **(79)**. Unter Staub wird eine disperse Verteilung fester Stoffe in Gasen, entstanden durch mechanische Prozesse, zum Beispiel durch Aufwirbelung, verstanden **(36)**. Für landwirtschaftliche Stäube gilt der neue allgemeine Grenzwert für Stäube, auch allgemeiner Staubgrenzwert genannt. Er beträgt für die alveolengängige Fraktion (A-Staub) $3,0 \text{ mg/m}^3$ Luft und für die einatembare Fraktion (E-Staub) $4,0 \text{ mg/m}^3$ Luft **(38)**. In Abhängigkeit von den durchgeführten landwirtschaftlichen Tätigkeiten wurden E-Staubkonzentrationen zwischen $0,3$ und 113 mg/m^3 Luft und A-Staubkonzentrationen zwischen $0,01$ und 40 mg/m^3 Luft gemessen **(105,118)**. Bei einem MAK-Wert handelt es sich um den Grenzwert, der „im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt oder diese nicht unangemessen belastigt“. Auch für die Inhaltsstoffe landwirtschaftlicher Stäube liegen Messergebnisse vor. So wurden für Schimmelpilzsporen in Abhängigkeit vom Klima, den verwendeten Arbeitsmethoden und den durchgeführten Tätigkeiten in der Landwirtschaft Konzentrationen zwischen 10^1 und 10^{11} Sporen/ m^3 Luft gemessen. Die höchsten Konzentrationen wurden in Ställen bzw. beim Mähdreschen beobachtet **(105)**. Für Bakterien wurden 10^4 bis 10^7 KBE/ m^3 Luft gemessen. In landwirtschaftlichen Ställen wurden Endotoxinkonzentrationen zwischen $0,01$ und $> 100 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ Luft festgestellt **(22,27,150)**.

Bei in der Landwirtschaft Beschäftigten treten zum einen nicht immunologisch bedingte Krankheiten wie die akute und die chronische Bronchitis, das „asthma-like-syndrome“ und die toxische Alveolitis (organic dust toxic syndrome = ODTs) **(94)**, zum anderen immunologisch ausgelöste Erkrankungen wie das allergische Asthma bronchiale und die exogen-allergische Alveolitis auf **(14,118)**.

Die Inzidenz für alle berufsbedingten, erstmals entschädigten obstruktiven Atemwegserkrankungen betrug 1989 in Deutschland in den alten Bundesländern 0,8/100.000 und in den neuen Bundesländern 1,9/100.000 Erwerbspersonen **(77)**. Die Prävalenz des berufsbedingten Asthma bronchiale, speziell in der Landwirtschaft, ist nicht bekannt, die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 2% und 15% **(12,29,58)**.

Durch die SWORD-Untersuchung konnten 1989 in Großbritannien 2101 berufsbedingte Atemwegserkrankungen neu diagnostiziert werden. Der Anteil der exogen-allergischen Alveolitiden lag bei 6,3%, entsprechend einer Inzidenz von 0,5/100.000. Der Anteil der asthmatischen Erkrankungen lag bei 26,4%, entsprechend einer Inzidenz von 2,2/100.000 **(92)**. 1/3 dieser Erkrankungen betrafen Beschäftigte im Bereich der Landwirtschaft. Im Zeitraum von 1987 bis 1997 hat sich in Großbritannien die Inzidenz des berufsbedingten Asthma bronchiale nahezu verdoppelt **(89)**.

Die Inzidenz der exogen-allergischen Alveolitis ist nicht genau bekannt, da es sich bei den vorliegenden Untersuchungen meistens um Stichproben in definierten Landschaften handelt. Sie ist abhängig von den angewandten Arbeitsmethoden und den herrschenden klimatischen Bedingungen und liegt zwischen 0,2/100.000 und 86/100.000. Die Inzidenz des ODTS liegt 30-50-mal höher **(5,83)**. In Deutschland erkrankten weniger als 1/100.000 an einer exogen-allergischen Alveolitis und die Prävalenz wird mit 3-4/100.000 angegeben, wobei es von Region zu Region aufgrund klimatischer Gegebenheiten deutliche Schwankungen geben kann **(76)**.

Aus den Untersuchungen von **Slovak et al. (1985) (125)** und **Clark (1986) (28)** ergibt sich, dass durch eine Expositionsverminderung die Neuerkrankungsrate an berufsbedingtem Asthma bronchiale zu senken war. Auch wurde die frühere Auffassung, Sensibilisierung und Organmanifestation bei Sensibilisierten folgten dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ widerlegt. Es ist nach dem heutigen Kenntnisstand davon auszugehen, dass das Erkrankungsrisiko mit dem Ausmaß der Exposition steigt **(84)**.

Die Zeitspanne zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung der berufsbedingten Atemwegserkrankung sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Aus den Untersuchungen von **Harber et al. (1995) (54)** und **Hendrick (1994) (56)** ergibt sich, dass die Prognose von der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung abhängig ist. Je früher die Diagnose gestellt wird, umso größer ist die Chance der Reversibilität der Erkrankung. Der Verlauf des berufsbedingten allergischen Asthma bronchiale ist abhängig von der Ausgangslungenfunktion.

Durch Karenz können irreversible Schädigungen der Lunge bzw. deletäre Verläufe vermieden werden. Vom Gesetzgeber in Deutschland wird vor Anerkennung eines Asthma bronchiale als Berufserkrankung die Aufgabe der schädigenden Tätigkeit gefordert **(11)**. Nachdem gerade in der Landwirtschaft die Aufgabe der schädigenden Tätigkeit aus wirtschaftlichen Gründen wegen drohender Arbeitslosigkeit bzw. wegen fehlender finanzieller Absicherung häufig sehr schwierig ist, wurde zum einen versucht, mittels technischer Maßnahmen, wie der Verwendung persönlicher Atemschutzgeräte bereits kontaminierte Luft zu reinigen, zum anderen die Konzentration der schädigenden Substanzen durch Veränderung der Produktionsbedingungen zu verringern. **(3, 6, 32, 88, 98, 101, 107)**.

Aus großen Statistiken ergibt sich, dass bei ca. 50% der an berufsbedingtem Asthma bronchiale Erkrankten die Symptomatik auch nach Aufgabe der schädigenden Tätigkeit anhält **(107)**.

Bei der Farmerlunge, der in der Landwirtschaft am häufigsten vorkommenden exogen-allergischen Alveolitis **(120)**, handelt es sich nach **Vogelmeier et al. (1995) (142)** um Symptome und pathologische Befunde, die sich nach wiederholter Inhalation organischer Stäube bei einem Teil der Betroffenen entwickeln. Die rein immunologische Genese der exogen-allergischen Alveolitis wurde in den letzten Jahren in Frage gestellt **(142)**.

Im Vergleich zu Untersuchungen an Industriearbeitern ist es relativ schwierig, große Kollektive von Landwirten epidemiologisch zu untersuchen, da infolge der geographischen Verteilungen Querschnittsuntersuchungen sehr aufwendig sind, können doch in einem Betrieb meist nur ein bis zwei Berufslandwirte erfasst werden **(31)**.

Selektionsprozesse, bekannt als „healthy worker effect“ **(105)** können besonders in der industriellen Landwirtschaft eine große Rolle spielen. Sie erschweren die Bewertung von Querschnittsstudien.

Ferner ist das Expositionsmuster, da es im Jahresverlauf erheblich wechselt, komplex und unzureichend charakterisiert **(111,112)**. Dadurch sind nicht immer alle der nach **Sennekamp et al. (2007) (124)** geforderten Diagnosekriterien zum Beispiel Antigennachweis im Serum, Röntgenzeichen der EAA, mit der EAA vereinbare Histologie und ein typischer Auskultationsbefund gleichzeitig nachweisbar.

Die Abgrenzung privater, also schicksalshafter und beruflicher Exposition durch Wohnen und Arbeiten im gleichen Komplex ist oft nicht möglich. Auch führt die medizinische Anspruchslosigkeit tendenziell zur Unterschätzung von Symptomen und Erkrankungen **(3)**.

Sowohl beim allergischen Asthma bronchiale der Landwirte als auch bei der Farmerlunge wurden Schimmelpilze bzw. deren Sporen als auslösende Agenzien nachgewiesen. Nach **Bousquet und Vergnenègre (1987) (14)** gelten als besondere Risikofaktoren für Landwirte, an allergischem Asthma bronchiale zu erkranken, die inhalative Belastung mit Getreidestäuben und die Arbeit in Tierställen. **Iversen und Pedersen (1990) (62)** konnten bei Landwirten in 0,5% - 1,6% IgE-Antikörper gegen Pollen, in 1,1% gegen Kuh- und Schweineepithelien und in 2,7% - 5,3% gegen diverse Getreidearten nachweisen. Weitere häufig angenommene Allergene sind die Schimmelpilze. Die Angaben über das Vorkommen positiver Pricktests bei Landwirten, bei denen eine Schimmelpilzallergie vermutet wurde, schwankten zwischen 3% und 80% **(86)**. Meist wurde aus Anamnese

und Hauttestung auf die klinische Aktualität der Schimmelpilze geschlossen.

Positive Hautreaktionen gegen Vorratsmilben werden nach **van Hage-Hamsten et al. (1985) (135)** bei 5% - 23% der Landwirte nachgewiesen. 12% der Landwirte mit positivem Hauttest gegen Vorratsmilben wiesen nach **Müsken und Bergmann (1992) (102)** eine positive inhalative Provokationstestung auf.

Ein großer Prozentsatz des landwirtschaftlichen Asthma bronchiale bleibt jedoch ätiologisch ungeklärt. Hierfür werden ursächlich angenommen: die Nichterfassung von Allergenen und der Einfluss nichtimmunologischer Faktoren (asthma-like-syndrome, organic dust toxic syndrome).

Es gibt bisher keine Studie, die belegt, dass Schimmelpilzallergien bei in der Landwirtschaft Tätigen häufiger vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung. Bekannt ist jedoch, dass Schimmelpilze im landwirtschaftlichen Milieu in wesentlich höherer Konzentration vorkommen als in der übrigen Umwelt. Eine Unterschätzung der Zahl der durch Schimmelpilze bedingten Erkrankungen wie Asthma bronchiale und exogen-allergische Alveolitis ist somit anzunehmen.

Studien zur Schimmelpilzverteilung in landwirtschaftlichen Materialien und Stäuben wurden aus verschiedenen Gebieten der Erde (Lincolnshire, Skandinavien und Vereinigte Staaten) **(19,34,67)** publiziert. Aus Deutschland findet sich eine Arbeit **(103)**.

Die Schimmelpilzdiagnostik wird zusätzlich durch methodische Schwierigkeiten, wie nur begrenzt zur Verfügung stehende standardisierte Extrakte zur Prick- bzw. Intracutantestung, sowie durch Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Schimmelpilzarten erschwert **(2,73,100,138)**.

Bei der exogen-allergischen Alveolitis ergeben sich Probleme beim Nachweis spezifischer IgG-Antikörper. So gelingt der für die Diagnose geforderte Nachweis nur bei etwa 80% -95% der Erkrankten **(97,124)**. Laut **Kurup et al. (1984) (72)** sind kommerziell erhältliche Testextrakte meist

weniger sensitiv als natürliche oder in wissenschaftlichen Laboratorien hergestellte Extrakte.

Aus dem Dargelegten ergibt sich, dass bei allergisch bedingten beruflichen Atemwegserkrankungen der Landwirte, nämlich dem Asthma bronchiale und der exogen-allergischen Alveolitis (Farmerlunge), eine Vielzahl von Erkrankungen nicht diagnostiziert werden können, da Sensitivität und Spezifität der zur Diagnostik eingesetzten Substanzen nicht ausreichend sind **(72,137)**.

Ziel unserer Untersuchung war es, zum einen herauszufinden, ob die Bestimmung von IgE- und IgG-Antikörpern gegen die eigenen mitgebrachten landwirtschaftlichen Materialien bei den Krankheitsverdächtigen zu einer Steigerung der Diagnosehäufigkeit führt.

Zum anderen wurden landwirtschaftliche Materialien mykologisch untersucht. Gegen die dort nachgewiesenen Schimmelpilze wurden im Serum der Erkrankten IgE- und IgG-Antikörper bestimmt. Damit sollte überprüft werden, ob sich durch diese Maßnahme eine Steigerung der Diagnosehäufigkeit immunologisch bedingter Atemwegserkrankungen erreichen lässt.

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Es wurden 90 in der Landwirtschaft tätige Personen untersucht. Diese wurden in die Zusatzklinik der Deutschen Rentenversicherung Schwaben zur Abklärung einer berufsbedingten Atemwegserkrankung entweder aus individualmedizinischen oder aus gutachtlichen Gründen eingewiesen. Nach Diagnosestellung erfolgte die Einteilung in drei Gruppen:

Gruppe 1: allergisches Asthma bronchiale

Gruppe 2: exogen-allergische Alveolitis

Gruppe 3: ohne berufsbedingte Atemwegserkrankung (nachgewiesene Diagnosen: chronisch obstruktive Bronchitis, intrinsisches Asthma bronchiale, α_1 -Antitrypsinmangel, keine Atemwegserkrankung, Sarkoidose, idiopathische Lungenfibrose, Z.n. Thoraxtrauma)

Die demographischen Parameter sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Die 90 untersuchten Landwirte brachten insgesamt 198 Materialproben mit. 88 Proben entfielen auf die Gruppe 1 (Asthma bronchiale), 40 auf die Gruppe 2 (exogen-allergische Alveolitis) und 70 auf die Gruppe 3 (keine berufsbedingte Atemwegserkrankung).

Tabelle 3: Verteilung der 198 von den Landwirten mitgebrachten Materialproben auf die drei Gruppen (Gruppe 1: allergisches Asthma bronchiale; Gruppe 2: exogen-allergische Alveolitis; Gruppe 3: keine berufsbedingte Atemwegserkrankung)

	Gruppe 1 (n=88)	Gruppe 2 (n=40)	Gruppe 3 (n=70)	Gesamt (n=198)
	%	%	%	%
Heu	35,2	55,0	40,0	40,9
Stroh	21,6	22,5	27,1	23,8
Getreide	17,1	5,0	12,9	13,1
Schrot	6,8	12,5	10,0	9,1
„sonstige Materialien“	19,3	5,0	10,0	13,1

Es handelte sich dabei um 81 Heu-, 47 Stroh-, 26 Getreide- und 18 Schrotproben sowie 26 Proben sonstiger Materialien. Diese setzten sich aus Malz, Rinder- und Schweinehaaren, Kartoffel- und Sojaschrot, Stallstaub, Silage und Filterstaub zusammen. Die Häufigkeit der Materialien, bezogen auf die drei Gruppen, ergibt sich aus

Tabelle 3. Die mitgebrachten Materialien aller drei Gruppen wurden mykologisch untersucht.

2.2. Technische Untersuchungsmethoden

Es wurden die lungenfunktionsanalytischen Befunde, Laborwerte sowie die Ergebnisse der Antikörperbestimmung der Gruppen 1 und 2 einbezogen. Wegen der Inhomogenität der Krankheitsbilder in der Gruppe 3 (Patienten ohne berufsbedingte Atemwegserkrankung) wurde diese nicht in die Auswertung einbezogen.

2.2.1. Laboruntersuchungen

Bei den 60 Patienten der Gruppen 1 und 2 wurden routinemäßig folgende Laborparameter bestimmt:

- Differentialblutbild
- α_1 -Antitrypsinspiegel
- Gesamt-IgE
- eosinophile Granulozyten im Sputum
- Blutgase (kapillär)

2.2.2. Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen

Bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 wurden eine Ganzkörperplethysmographie, eine Spirometrie und die Diffusionskapazität (gemessen im Single-Breath-Verfahren) mittels eines Masterlab's der Firma Jäger durchgeführt. Die Messungen erfolgten im Lungenfunktionslabor der Zusatzklinik der Deutschen Rentenversicherung Schwaben.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- totale Resistance (R_{tot})
- spezifische Resistance (SR_{tot})
- totale Lungenskapazität (TLC)
- intrathorakales Gasvolumen (ITGV)
- inspiratorische Vitalkapazität (VC_{in})
- forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1)
- relative Einsekundenkapazität (FEV_1/VC_{in})
- Diffusionskapazität (DLCO-SB)

Als Normwerte wurden die Referenzwerte der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl **(1971) (65)**, die Formeln von **Ulmer et al. (1991) (134)** und die Werte von **Smidt und Nerger (1976) (126)** verwendet.

2.2.3. Inhalative Provokationstests

2.2.3.1. Unspezifische inhalative Provokation

Unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie **(49)** für bronchiale Provokationstests wurde eine unspezifische inhalative Provokation durchgeführt. Der Abbruch erfolgte bei Verdoppelung des Ausgangswertes und Anstieg der spezifischen Resistance über $2,0 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ und/oder bei Verdoppelung des Ausgangswertes und Anstieg der totalen Resistance über $0,5 \text{ kPa} \cdot \text{s/l}$.

Die Beurteilung erfolgte semiquantitativ in Normalbefund (kein Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität) und pathologische Befunde. Die pathologischen Befunde wurden in schwergradig (Abbruch nach Inhalation von 0,9%iger NaCl-Lösung bzw. nach Lactosepulverinhalation), mittelgradig (Abbruch nach Inhalation einer 0,3%igen Histaminlösung bzw. nach eukapnischer Hyperventilation mit Kaltluft) und leichtgradig (Abbruch nach Inhalation einer 1%igen Histaminlösung) eingeteilt.

2.2.3.2. Spezifische inhalative Provokation

Die untersuchten Landwirte wurden mit den eigenen mitgebrachten Materialien inhalativ provoziert.

Tabelle 4: Protokoll der spezifischen inhalativen Provokationsprüfung zur Diagnostik einer exogen-allergischen Alveolitis (Zeitplan der erforderlichen Untersuchungen)

Provokation mit: (Material)	Vor Provokation	Stunden nach Provokation					
		2	4	6	8	16	24
Symptome	+	+	+	+	+	+	+
Status	+	+	+	+	+	+	+
Temperaturmessung	+	+	+	+	+	+	+
Leukozyten	+	+	+	+	+	+	+
Bodyplethysmographie	+	+	+	+			+
Spirometrie	+	+	+	+			+
Blutgase (Ruhe)	+	+	+	+	+	+	+
DLCO-SB	+	+	+	+			+
fakultativ:							
Blutgase bei Belastung	+						+
Röntgen-Thorax	+						+

Tabelle 5: Protokoll der spezifischen inhalativen Provokation zur Diagnostik eines allergischen Asthma bronchiale (Zeitplan der erforderlichen Untersuchungen)

	Messzeitpunkt						
	Minuten nach Provokation						
	Basiswert	15	30	45	60	Nach Broncholyse (falls erforderlich)	480
Peakflow (l/min)	+	+	+	+	+	+	+
Resistance (kPa · s/l)	+	+	+	+	+	+	+
spezifische Resistance (kPa · s)	+	+	+	+	+	+	+
FEV ₁ (l)	+	+	+	+	+	+	+
ITGV (l)	+	+	+	+	+	+	+

Dazu wurden in einer Provokationskammer 15 bis 30 Liter bzw. 5 kg der mitgebrachten Substanzen von den zu Untersuchenden manuell aufgewirbelt. Hierbei durchgeführte Feinstaubmessungen erlauben den Schluss, dass die dabei ent-

standene inhalative Belastung der eines Arbeitstages auf einem Bauernhof entsprach **(141)**. Messungen in der Provokationskammer der Zusatzklinik ergaben eine durchschnittliche Staubkonzentration von ca. 7 mg/m³.

Die Provokationen zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis wurden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie **(9)**, den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie **(10)** zur inhalativen Provokationstestung bei exogen-allergischer Alveolitis sowie nach dem Untersuchungsprotokoll von **Müller-Wening et al. (1989) (99)** durchgeführt.

Die inhalative Provokation zur Diagnostik des berufsbedingten allergischen Asthma bronchiale wurde nach den Empfehlungen von **Cartier et al. (1989) (20)** und der Deutschen Atemwegsliga **(119)** durchgeführt. Die verwendeten Provokationsprotokolle sind

Tabelle 4 (EAA) und Tabelle 5 Asthma bronchiale) zu entnehmen.

2.2.4. Allergietests

Allergietests wurden als Prick-, Intracutan-, Reib- und Scratchtests mit ubiquitär vorkommenden Substanzen (Pollen von frühblühenden Bäumen, Gräsern und Kräutern, Extrakte von Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae sowie Hunde-, Katzen- und Pferdeepithelien) und mit landwirtschaftsspezifischen Substanzen (landwirtschaftliche Produkte, Vorratsmilben und Schimmelpilze) durchgeführt.

Als Testlösungen wurden zum einen kommerzielle Extrakte der Firmen Maser, Pangramin/Abello, Allmed/Stallergen, Allergopharma, Bencard und Scherax, zum anderen Aufschwemmungen der mitgebrachten Substanzen (Nativprick) verwendet. Eine Zusammenstellung der verwendeten Testextrakte findet sich in Tabelle 6 und 7.

Zur Negativkontrolle wurde bei allen Allergietests 0,9%ige Kochsalzlösung, zur Positivkontrolle Histamindihydrochlorid

verwendet. Die Konzentration betrug bei der Intracutantestung 0,01%, bei den übrigen Testverfahren 0,1%.

Tabelle 6: Zusammenstellung der zur Pricktestung verwendeten Lösungen

Pricktestlösungen		
Ubiquitäre Substanzen	Landwirtschaftstypische Substanzen	
Gräserpollen	Roggenpollen	Ziegenepithelien
Pollen frühblühender Bäume	Weizenpollen	Rinderepithelien
Kräuterpollen	Haferpollen	Mäuseepithelien
Dermatophagoide	Gerstenpollen	Rattenepithelien
pteronyssinus	Maispollen	Schweineepithelien
Dermatophagoide farinae	Gänsefedern	Kaninchenepithelien
Hundeepithelien	Hühnerfedern	Acarus siro
Katzenepithelien	Entenfedern	Tyrophagus putrescentiae
Pferdeepithelien	Heustaub	Glyciphagus destructor
	Dreschstaub	
	Strohstaub	

Tabelle 7: Zusammenstellung der verwendeten Lösungen zur Intracutantestung

Intracutantestlösungen		
Berufsspezifische Substanzen		
Tyrophagus putrescentiae	Scheunenstaub	Strohstaub
Heustaub	Dreschstaub	
Schimmelpilztestlösungen		
A. flavus	A. versicolor	
A. terreus	A. nidulans	
A. clavatus	P. expansum	
A. ochraceus	P. brevicompactum	
Eurotium amstelodami	P. frequentans	
Alternaria alternata	Mucor mucedo	
A. fumigatus	Fusarium semitectum	
A. niger	Aureobasidium pullulans	
Helminthosporium	Rhizopus nigricans	
Cladosporium herbarum	Botrytis cinerea	
P. chrysogenum	Trichophyton	
Chaetomium globosum	Phoma betae	
Bipolaris spicifera	Ustilago hordei	
Serpula lacrimans	Neurospora sitophila	
Candida albicans		

Die Pricktestung wurde nach der Methode von **Pepys (1975) (109)** vorgenommen. Der Pricktest wurde als positiv bewertet, wenn die Quaddel der Testsubstanz mindestens 50% der Ausdehnung der Positivkontrolle erreichte. Der Nativprick wurde

ab einer Quaddelgröße von mindestens 25% der Histaminquaddel als positiv bewertet.

Die Intracutantestung erfolgte mit kommerziellen Lösungen. 0,02 - 0,05 ml der Testlösung wurden intracutan injiziert. Die Ablesung der Sofortreaktion erfolgte nach 20 Minuten, die der Spätreaktion nach 6 Stunden (verzögerte Reaktion) und 24 Stunden (Spätreaktion im engeren Sinne).

Der Intracutantest wurde als positiv bewertet, wenn die erreichte Quaddelgröße mindestens 10-12 mm, der Erythemdurchmesser mindestens 20-25 mm betrug. Spätreaktionen wurden ab einer Quaddelgröße von 6 mm Durchmesser positiv bewertet (69).

2.2.5. Mykologische Bestimmung

Die von den Patienten mitgebrachten Proben wurden per Post an die Laboratorien Klinik Aprath 2 in 42478 Aprath zur mykologische Untersuchung geschickt. Die Materialien wurden auf Sabouraudagar und -bouillon im Brutschrank bei einer Temperatur von 26° bzw. 32° Celsius bebrütet. Das Ablesen erfolgte in Abhängigkeit vom Wachstum nach 48 bis 96 Stunden. Nach Reinzüchtung der Pilzkolonien wurde biochemisch unter Verwendung der „Bunten Reihe“ bzw. mikroskopisch durch Bestimmung der Fruktifikationsorgane die Bestimmung der Spezies vorgenommen.

2.2.6. Immunologische Untersuchung

In der Zusamklinik der Deutschen Rentenversicherung Schwaben wurden spezifische IgE-Antikörper nach dem Chemilumineszenzverfahren gegen folgende Substanzen bestimmt: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Acarus siro, Dresch-, Stroh- und Heustaub, Rinderschuppen/-haare und A. fumigatus.

In den Laboratorien Aprath erfolgte die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper mittels Radioallergosorbenttest (RAST) im Serum der Patienten sowohl gegen die zugesandten landwirt-

schaftlichen Materialien als auch gegen die darin kulturell nachgewiesenen Schimmelpilze.

Spezifische IgE-Antikörper wurden ab der Allergie- bzw. RAST-Klasse 2 als positiv bewertet. Die RAST-Klasse 4 im Radioallergosorbenttest und die Allergie-Klassen 4 und 5 im Chemilumineszenzverfahren wurden zur Klasse 4 zusammengefasst.

Bei allen 90 Patienten wurden spezifische IgG-Antikörper bestimmt. Im Labor der Zusatzklinik der Deutschen Rentenversicherung Schwaben erfolgte die Bestimmung mittels Immundiffusion nach Ochterlony gegen *A. fumigatus* und Heu. In den Laboratorien Aprath erfolgte der Nachweis im Serum der Patienten mittels Immunfluoreszenztest gegen die zugesandten Materialien und die darin nachgewiesenen Schimmelpilze.

2.3. Statistik

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Die Mittelwertvergleiche innerhalb der Kollektive erfolgten mit dem t-Test für abhängige Stichproben oder dem Wilcoxon-Test. Für unabhängige Stichproben erfolgte die statistische Berechnung der Mittelwertsunterschiede mittels t-Test für unabhängige Stichproben oder mittels U-Test (Mann-Whitney-Test). Zugrunde gelegt wurden die Formeln nach **Bortz (1993) (13)**.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der untersuchten Landwirte

Die Gesamtzahl, die Geschlechtsverteilung, das Rauchverhalten und die tägliche mittlere Arbeitszeit in den drei Gruppen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Das Durchschnittsalter der Gruppe mit exogen-allergischer Alveolitis lag signifikant über dem der an Asthma bronchiale Erkrankten. Der Unterschied ließ sich auf dem 1%-Niveau absichern.

Tabelle 8: Zusammenstellung der demographischen Parameter (Mittelwert und Standardabweichung) der untersuchten Patienten (Gruppe 1: allergisches Asthma bronchiale; Gruppe 2: exogen-allergische Alveolitis; Gruppe 3: keine berufsbedingte Atemwegserkrankung nachgewiesen) Signifikanzniveau zwischen den Gruppen 1 und 2: # 0,1%-Niveau; * 1%-Niveau

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Patientenzahl (n)	36	24	30
Männlich (n)	27	17	24
Weiblich (n)	9	7	6
Landwirte/Nebenerwerbslandwirte (n)	30/6	20/4	27/3
Rauchgewohnheiten			
Nichtraucher	72,2%	83,3%	73,3%
Exraucher	19,4%	8,3%	16,6%
Raucher	5,6%	4,2%	6,7%
Rauchgewohnheiten nicht bekannt	2,8%	4,2%	3,4%
Durchschnittsalter (Jahre)			
Durchschnittsalter (Jahre)	41,5 ± 13,5 [#]	51,1 ± 12,2 [#]	54,3 ± 9,1
Zeitraum bis zur Diagnosestellung (in Monaten)	151 ± 127,7 [*]	60,2 ± 53,4 [*]	146 ± 131,9
Mittlere tägliche Arbeitszeit (in Stunden)	3,9 ± 1,2	3,5 ± 1,6	4,0 ± 1,5

Das Intervall vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung war bei den Patienten mit allergischem Asthma bronchiale signifikant länger als in der Gruppe mit exogen-allergischer Alveolitis (p<0,001). Diese Ergebnisse sind Tabelle 8 zu entnehmen.

3.2. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Für beide Gruppen lagen folgende Werte im Normbereich: α_1 -Antitrypsin, kapilläre Blutgase (134) und Blutbild. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor.

Bei der semiquantitativen Bestimmung der eosinophilen Granulozyten (139) wies die Gruppe 1 mäßig viele, die Gruppe 2 vereinzelte eosinophile Granulozyten im Sputum auf.

In beiden Gruppen fand sich ein über der Norm (bis 100 IU/ml) (113) erhöhtes Gesamt-IgE. Der Mittelwert für das Gesamt-IgE lag in Gruppe 1 mit 374,2 IU/ml signifikant höher als in Gruppe 2 mit 139,5 IU/ml. Der Unterschied ließ sich auf dem 1%-Niveau absichern. Eine Zusammenstellung der Gesamt-IgE-Werte findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Mittelwert und Standardabweichung des Gesamt-IgE von Gruppe 1 (allergisches Asthma bronchiale) und Gruppe 2 (exogen-allergische Alveolitis). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen war auf dem 1%-Niveau abzusichern.

Gesamt-IgE (IU/ml)	
Gruppe 1	374,2 ± 443,0
Gruppe 2	139,5 ± 295,1

3.3. Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen

3.3.1. Ergebnisse von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie

Die ganzkörperplethysmographisch und spirometrisch bestimmten Lungenfunktionsparameter lagen, bezogen auf den altersentsprechenden Sollwert bei beiden Gruppen im Normbereich. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden nicht.

3.3.2. Ergebnisse der Bestimmung der Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität lag bezogen auf den altersentsprechenden Sollwert bei Gruppe 1 im Normbereich und bei Gruppe 2 29,0% unter der Norm. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war auf dem 1%-Niveau abzusichern. Die Werte sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der Abweichung der Diffusionskapazität vom Normwert in Prozent (beide Gruppen). Der Unterschied zwischen den Gruppen war auf dem 1%-Niveau abzusichern.

Diffusionskapazität (DLCO-SB) Werte als Abweichung vom altersentsprechenden Normwert (in Prozent)	
Gruppe 1	2,7 ± 30,6
Gruppe 2	-29,0 ± 31,5

3.3.3. Ergebnisse der unspezifischen inhalativen

Provokationstestung

Die unspezifische Provokation konnte unter Berücksichtigung der Kontraindikationen in der Gruppe 1 bei 94,4% und in der Gruppe 2 bei 95,8% der Landwirte durchgeführt werden.

Die Gruppe 1 wies in der unspezifischen inhalativen Provokationstestung gegenüber der Gruppe 2 eine höhere Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf. Diese Daten sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung der unspezifischen inhalativen Provokationstestung beider Gruppen

Grad der Hyperreagibilität			
	schwergradig	mittelgradig	leichtgradig
Gruppe 1	20,6%	64,7%	14,7%
Gruppe 2	0%	56,5%	43,5%

3.3.4. Ergebnisse der spezifischen inhalativen

Provokationstestung

69,4% der Landwirte der Gruppe 1 und 87,5% der Landwirte der Gruppe 2 konnte unter Berücksichtigung der Kontraindikationen spezifisch inhalativ provoziert werden.

Zur Beurteilung wurden bei Verdacht auf exogen-allergische Alveolitis die Diagnosekriterien von **Vogelmeier et al. (1987) (140)** und **Sennekamp (1998) (123)**, bei Verdacht auf allergisches Asthma bronchiale die Kriterien der Deutschen Atemwegsliga **(119)** herangezogen.

3.3.4.1. Ergebnisse der spezifischen inhalativen Provokation zur Diagnostik des allergischen Asthma bronchiale

Signifikante Unterschiede vor der spezifischen inhalativen Provokation bezüglich der totalen und der spezifischen Resistance zwischen beiden Gruppen bestanden nicht.

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der totalen Resistance vor und nach Provokation in $\text{kPa}\cdot\text{s}/\text{l}$. Der Unterschied des Anstiegs innerhalb der Gruppen ließ sich in beiden Gruppen auf dem 0,1%- Niveau absichern. Der Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich auf dem 1%-Niveau absichern.

Verhalten der R_{tot} vor und nach Provokation (Absolutwerte in $\text{kPa}\cdot\text{s}/\text{l}$)		
	Ausgangswert	nach Provokation
Gruppe 1	$0,29 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,18$
Gruppe 2	$0,28 \pm 0,13$	$0,45 \pm 0,14$

Tabelle 13: Mittelwert und Standardabweichung der spezifischen Resistance vor und nach Provokation in $\text{kPa}\cdot\text{s}$. Der Unterschied des Anstieges innerhalb der Gruppen und der Unterschied zwischen beiden Gruppen ließen sich auf dem 0,1%-Niveau absichern.

Verhalten der SR_{tot} vor und nach Provokation (Absolutwerte in $\text{kPa}\cdot\text{s}$)		
	Ausgangswert	nach Provokation
Gruppe 1	$1,17 \pm 0,53$	$3,23 \pm 1,40$
Gruppe 2	$1,08 \pm 0,41$	$1,73 \pm 0,63$

Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Anstieg von spezifischer und totaler Resistance. Der Anstieg ließ sich in beiden Gruppen für beide Parameter auf dem 0,1%-Niveau absichern. Dabei kam es nur in der Gruppe 1 zu einer Verdoppelung der Ausgangswerte sowie zu einem Anstieg der totalen Resistance über 0,5 kPa·s/l und der spezifischen Resistance über 2,0 kPa·s.

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich für die totale Resistance auf dem 1%-Niveau und für die spezifische Resistance auf dem 0,1%-Niveau absichern. Die Werte sind in Tabelle 12 und 13 zusammengefasst.

3.3.4.2. Ergebnisse der spezifischen inhalativen Provokation zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis

Für Körpertemperatur und Sauerstoffpartialdruck bestanden vor der Untersuchung zwischen beiden Gruppen keine signifikante Unterschiede.

Als Folge der spezifischen inhalativen Provokation kam es in beiden Gruppen zu einem Abfall des pO_2 . Sowohl der Abfall in den Gruppen, als auch der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch auf dem 1%-Niveau abzusichern. (siehe Tabelle 14)

Tabelle 14: Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes des Sauerstoffpartialdrucks vor und nach Provokation (minimaler Wert) beider Gruppen. Der Abfall in beiden Gruppen und der Unterschied zwischen beiden Gruppen ließen sich auf dem 1%-Niveau absichern.

pO ₂ vor und nach Provokation (in mmHg)		
Gruppe 1	74,8 ± 10,8	64,4 ± 8,7
Gruppe 2	74,3 ± 8,5	53,4 ± 6,8

Alle Untersuchten der Gruppe 2 und 39,2% der Untersuchten der Gruppe 1 klagten nach der Provokation über provokationsbezogene Allgemeinsymptome wie Schüttelfrost, Grippegefühl, Gliederschmerzen und/oder provokationsbezogene pulmonale Symptome wie Knisterrasseln, Husten und Atemnot.

Die mittlere Körpertemperatur stieg in Gruppe 2 um 2,2° Celsius, in Gruppe 1 um 0,8° Celsius. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch auf dem 1%-Niveau abzusichern.

Die totale Lungkapazität fiel in beiden Gruppen statistisch signifikant ab, ohne den pathologischen Bereich zu erreichen. Dies ließ sich auf dem 1%-Niveau absichern. Zwischen beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Der Basiswert der Diffusionskapazität lag vor der spezifischen inhalativen Provokation in der Gruppe 2 im pathologischen, in der Gruppe 1 im Normbereich. Der Unterschied der Basiswerte beider Gruppen war auf dem 1%-Niveau abzusichern (siehe Tabelle 10). Die Diffusionskapazität fiel nach der Provokation in der Gruppe 1 nicht signifikant ab. In der Gruppe 2 ließ sich der Abfall auf dem 5%-Niveau absichern. Der mittlere DLCO-Abfall betrug in beiden Gruppen, bezogen auf den Ausgangswert weniger als 15% (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der Diffusionskapazität vor und nach Provokation. Die Differenz des Basiswertes zwischen beiden Gruppen ließ sich auf dem 1%-Niveau absichern, der Abfall ließ sich in Gruppe 2 auf dem 5%-Niveau absichern

Diffusionskapazität vor und nach Provokation (gemessen im Single-Breath-Verfahren) (Werte in Prozent des altersentsprechenden Normwertes)		
	Basiswert	Maximaler Abfall nach Provokation
Gruppe 1	2,7 ± 30,6	-7,6 ± 14,8
Gruppe 2	-29,0 ± 31,5	-6,3 ± 14,8

Tabelle 16: Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der VC_{in} vor und nach Provokation (minimaler Wert) beider Gruppen. Der Abfall war in beiden Gruppen auf dem 0,1%-Niveau absichern.

VC_{in} vor und nach Provokation (Abweichung in Prozent vom Normalwert)		
	vor	nach
Gruppe 1	-5,6 ± 14,0	-22,3 ± 19,9
Gruppe 2	-9,0 ± 18,3	-32,1 ± 23,3

Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Verhalten der inspiratorischen Vitalkapazität. In beiden Gruppen kam es zu einem Abfall in den pathologischen Bereich der sich auf dem 0,1%-Niveau absichern ließ. Die Werte sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

3.4. Ergebnisse der Allergietestungen in den drei Gruppen

3.4.1. Ergebnisse der Pricktests

3.4.1.1. Personenbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen (ubiquitäre Substanzen)

Bei 98,9% der Landwirte wurde eine Pricktestung mit ubiquitär vorkommenden Substanzen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. 9,0% der Landwirte wiesen mindestens zwei, 11,2% der Landwirte eine positive Hautreaktionen auf. 79,8% der Landwirte zeigten negative Hautreaktionen.

Tabelle 17: Prozentuale personenbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen (ubiquitäre Substanzen)

	Gruppe 1 (n=35)	Gruppe 2 (n=24)	Gruppe 3 (n=30)	alle Landwirte (n=89)
	%	%	%	%
negativer Test	71,4	83,3	86,6	79,8
ein positiver Test	11,4	16,7	6,7	11,2
mindestens zwei positive Tests	17,2	0	6,7	9,0

Eine positive Hautreaktion wiesen in der Gruppe 1 11,4%, in der Gruppe 2 16,7 und in der Gruppe 3 6,7% der Landwirte auf. Mindestens zwei positive Reaktionen wiesen in der Gruppe 1 17,2% und in der Gruppe 3 6,7% der Landwirte auf.

3.4.1.2. Extraktbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen
(ubiquitäre Substanzen)

Von insgesamt 26 positiven Hautreaktionen im Pricktest mit ubiquitär vorkommenden Substanzen entfielen 16 auf Gruppe 1, 4 auf Gruppe 2 und 6 auf Gruppe 3.

Die häufigsten Sensibilisierungen verursachten die Hausstaubmilbenextrakte (*Dermatophagoides pteronyssinus* mit 13,5% und *Dermatophagoides farinae* mit 7,9%), gefolgt von Kräuterpollen mit 3,4%, Gräserpollen mit 2,2% sowie Katzenepithelien und Pollen frühblühender Bäume mit jeweils 1,1%. Die Anzahl der Landwirte mit positiven Hautreaktionen bezogen auf die einzelnen Testextrakte ist Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Prozentuale extraktbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen (ubiquitäre Substanzen)

	Gruppe 1 (n=35)	Gruppe 2 (n=24)	Gruppe 3 (n=30)	alle Landwirte (n=89)
Testsubstanz	%	%	%	%
D. pteronyssinus	19,4	8,3	6,7	13,5
D. farinae	8,3	0	10,0	7,9
Kräuterpollen	2,8	8,3	0	3,4
Gräserpollen	5,6	0	0	2,2
Katzenepithelien	5,6	0	0	1,1
Pollen frühblühender Bäume	5,6	0	0	1,1

3.4.1.3. Personenbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen
(berufsspezifische Substanzen)

Eine Pricktestung mit berufsspezifischen Substanzen wurde bei 98,9% der Landwirte durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Prozentuale personenbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen berufsspezifischer Substanzen

	Gruppe 1 (n=35)	Gruppe 2 (n=24)	Gruppe 3 (n=30)	alle Landwirte (n=89)
	%	%	%	%
negativer Test	65,7	83,3	86,6	77,5
ein positiver Test	14,3	16,7	6,7	12,4
zwei positive Tests	14,3	0	6,7	7,9
mehr als zwei positive Tests	5,7	0	0	2,2

77,5% der untersuchten Landwirte wiesen negative Hautreaktionen auf. 12,4% zeigten eine, 7,9% zwei und 2,2% mehr als zwei positive Hautreaktionen. In Gruppe 1 wiesen 34,3% mindestens eine positive Hautreaktion auf. In der Gruppe 2 betrug dieser Anteil 16,7% und in der Gruppe 3 13,4%.

3.4.1.4. Extraktbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen (berufsspezifische Substanzen)

Von den insgesamt 35 positiven Hautreaktionen im Pricktest mit berufsspezifischen Substanzen entfielen 24 auf Gruppe 1, 4 auf Gruppe 2 und 7 auf Gruppe 3.

Tabelle 20: Prozentuale extraktbezogene Häufigkeit positiver Pricktestreaktionen berufsspezifischer Substanzen

	Gruppe 1 (n=35)	Gruppe 2 (n=24)	Gruppe 3 (n=30)	alle Landwirte (n=89)
Testsubstanz	%	%	%	%
Dreschstaub	17,1	4,2	3,3	9,0
Glyciphagus destructor	11,4	4,2	6,6	7,9
Acarus siro	8,6	4,2	3,3	5,6
T. putrescentiae	2,9	4,2	3,3	3,4
Heustaub	5,7	0	3,3	3,4
Roggenpollen	5,7	0	0	2,2
Rinderepithelien	5,7	0	0	2,2
Weizenpollen	2,9	0	3,3	2,2
Gerstenpollen	2,9	0	0	1,1
Haferpollen	2,9	0	0	1,1
Maispollen	2,9	0	0	1,1

Die häufigste Sensibilisierung verursachte Dreschstaub mit 9,0%, gefolgt von Glyciphagus destructor mit 7,9%, Acarus siro mit 5,6%, Tyrophagus putrescentiae und Heustaub mit 3,4%, Roggen- und Weizenpollen und Rinderepithelien mit 2,2% und Gersten-, Hafer- und Maispollen mit 1,1%. Die Ergebnisse, bezogen auf die drei Gruppen, sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

3.4.2. Ergebnisse der Intracutantestung

3.4.2.1. Personenbezogene Häufigkeit positiver Intracutantestreaktionen

(Schimmelpilze und berufsspezifische Substanzen)

Bei 97,8% der Untersuchten wurde eine Intracutantestung mit Schimmelpilzextrakten und berufsspezifischen Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Prozentuale personenbezogene Häufigkeit positiver Reaktionen im Intracutantest mit Schimmelpilzextrakten und berufsspezifischen Substanzen

	Gruppe 1 (n=35)	Gruppe 2 (n=23)	Gruppe 3 (n=30)	alle Landwirte (n=88)
	%	%	%	%
negativer Test	8,6	26,1	63,5	31,8
ein positiver Test	37,1	30,4	10,0	26,2
zwei positive Tests	14,3	17,4	6,5	12,5
mehr als zwei positive Tests	40,0	26,1	20,0	29,5

26,2% der Landwirte zeigten eine, 12,5% zwei und 29,5% mehr als zwei positive Hautreaktionen. In der Gruppe 1 wiesen 91,4% der Untersuchten mindestens eine positive Hautreaktion auf. In der Gruppe 2 betrug dieser Anteil 73,9% und in der Gruppe 3 36,5%.

3.4.2.2. Extraktbezogene Häufigkeit positiver Intracutantestreaktionen
(Schimmelpilze und berufsspezifische Substanzen)

Jeder der verwendeten Testextrakte führte mindestens zu einer Hautreaktion im Sinne einer Sofortreaktion.

Tabelle 22: Prozentuale extraktbezogene Häufigkeit positiver Sofortreaktionen im Intracutantest mit Schimmelpilzen und berufsspezifischen Substanzen

Testsubstanz	Gruppe 1 (n=25) %	Gruppe 2 (n=23) %	Gruppe 3 (n=30) %	alle Landwirte (n=88) %
Candida albicans	54,3	39,1	30,0	42,0
T. putrescentiae	45,7	39,1	13,3	33,0
Dreschstaub	28,6	8,7	3,3	14,8
Heustaub	28,6	0	6,7	13,6
Phoma betae	22,9	0	10,0	12,5
A. fumigatus	17,1	4,3	6,7	10,2
Strohstaub	17,1	4,3	0	8,0
Rhizopus nigricans	14,3	21,7	10,0	14,8
Neurospora sitophila	14,3	4,3	0	6,8
A. flavus	14,3	0	3,3	6,8
Eurotium amstelodami	14,3	0	0	5,7
Chaetomium globosum	11,4	8,7	0	6,8
A. nidulans	11,4	4,3	3,3	6,8
A. terreus	11,4	4,3	0	5,7
P. expansum	11,4	0	0	4,5
Trichophyton	8,6	8,7	6,7	8,0
Fusarium semitectum	8,6	4,3	3,3	5,7
Aureobasidium pullulans	8,6	4,3	0	4,5
P. chrysogenum	8,6	0	0	3,4
Cladosporium herbarum	5,7	21,7	0	8,0
P. brevicompactum	5,7	4,3	0	3,4
Bipolaris	5,7	4,3	0	3,4
A. clavatus	5,7	0	0	2,3
A. versicolor	5,7	0	0	2,3
P. frequentans	2,9	8,7	3,3	4,5
Botrytis cinerea	2,9	4,3	3,3	3,4
Alternaria alternata	2,9	4,3	0	2,3
Helminthosporium	2,9	4,3	0	2,3
Serpula lacrimans	2,9	0	0	1,1
Mucor mucedo	2,9	0	0	1,1
A. niger	2,9	0	0	1,1
A. ochraceus	2,9	0	0	1,1
Ustilago hordei	0	4,3	0	1,1

42,0% der Untersuchten reagierten auf *Candida albicans*, 33,0% auf *Tyrophagus putrescentiae* und 14,8% sowohl auf *Rhizopus nigricans* als auch auf Dreschstaub.

Die Untersuchten aller drei Gruppen (42%) reagierten am häufigsten auf *Candida albicans*. In der Gruppe 1 waren dies 54,3%, in der Gruppe 2 39,1% und in der Gruppe 3 30,0%. Am zweithäufigsten reagierten die Landwirte der Gruppe 1 mit 45,7% auf *Tyrophagus putrescentiae* gefolgt von Dresch- und Heustaub mit 28,6%. Die Landwirte der Gruppe 2 reagierten mit jeweils 39,1% auf *Candida albicans* und *Tyrophagus putrescentiae*, gefolgt von 21,7% mit Reaktionen auf *Rhizopus nigricans* und *Cladosporium herbarum*.

In Gruppe 3 folgten 13,3% der Untersuchten mit Reaktionen auf *Tyrophagus putrescentiae* und 10,0% der Untersuchten mit Reaktionen auf *Phoma betae* und *Rhizopus nigricans*. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 22.

3.5. Vorkommen der Schimmelpilze

3.5.1. Herkunft aller in den Materialien nachgewiesenen

Schimmelpilze

In den 198 untersuchten Materialproben der 90 Landwirte wurden 513-mal Schimmelpilze kulturell nachgewiesen.

Diese verteilten sich auf 26 Spezies. Durchschnittlich ließ sich 2,6-mal Schimmelpilzwachstum pro Probe nachweisen. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 23.

Die 5 am häufigsten nachgewiesenen Schimmelpilze waren *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium species*, *Mucor species*, *Mycelia species* und *Penicillium species*. Sie stellten mehr als 60% aller nachgewiesenen Schimmelpilze. Die zu einer Spezies zusammengefassten *Aspergillus*arten bildeten mit 29,0% die stärkste Gruppe.

Tabelle 23: Verteilung der in allen Materialien angezüchteten 513 Schimmelpilze

nachgewiesene Schimmelpilze	Häufigkeit (n=513)	Häufigkeit in Prozent
1. Mucor species	102	19,9
2. A. fumigatus	87	17,0
3. P. species	52	10,1
4. Mycelia species	36	7,0
5. Cladosporium species	35	6,8
6. A. flavus	23	4,5
7. Alternaria species	22	4,3
8. Verticillium species	20	3,9
9. A. niger	19	3,7
10. Fusarium species	17	3,3
11. Monilia species	15	2,9
12. Paecilomyces species	12	2,3
13. Rhizopus species	11	2,1
14. A. glaucus	10	1,9
15. sonstige A. species	10	1,9
16. Geotrichum species	8	1,6
17. Candida species	5	1,0
18. Rhizomucor species	5	1,0
19. Stemphylium species	4	0,8
20. apathogene Sporenbildner	3	0,6
21. Aureobasidium species	3	0,6
22. Trichoderma species	3	0,6
23. Ulocladium species	2	0,4
24. Chrysosporium species	2	0,4
25. Saccharomyces species	2	0,4
26. Absidia species	1	0,2
27. Cryptosporium species	1	0,2
28. Helminthosporium species	1	0,2
29. Trichophyton species	1	0,2
30. Trichosporon cutaneum	1	0,2

3.5.2. Verteilung der in Gruppe 1 nachgewiesenen

Schimmelpilze

In den 88 Materialproben der Landwirte der Gruppe 1 wurden 235-mal Schimmelpilze kulturell nachgewiesen. Diese gehörten 20 Spezies an (Die Aspergillusarten wurden zu einer Spezies zusammengefasst).

Durchschnittlich ließ sich 2,7-mal Schimmelpilzwachstum pro Probe nachweisen. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 24. Die 5 am häufigsten nachgewiesenen Spezies stellten über 60% aller Schimmelpilze.

Die zu einer Spezies zusammengefassten Aspergillusarten bildeten mit 29,9% die stärkste Gruppe.

Tabelle 24: Verteilung der in den 88 Materialproben der Gruppe 1 nachgewiesenen Schimmelpilze

nachgewiesene Schimmelpilze	Häufigkeit (n=235)	Häufigkeit in Prozent
1. Mucor species	45	19,1
2. A. fumigatus	41	17,5
3. P. species	24	10,2
4. Cladosporium species	20	8,5
5. Mycelia species	15	6,4
6. A. niger	10	4,3
7. A. flavus	9	3,8
8. Alternaria species	9	3,8
9. Fusarium species	9	3,8
10. Verticillium species	9	3,8
11. Monilia species	7	3,0
12. sonstige A. species	6	2,6
13. Rhizopus species	5	2,1
14. A. glaucus	4	1,7
15. Paecilomyces species	4	1,7
16. Rhizomucor species	4	1,7
17. Geotrichum species	3	1,3
18. Trichoderma species	3	1,3
19. Saccharomyces species	2	0,9
20. Stemphylium species	2	0,9
21. Candida species	1	0,4
22. Cryptosporium species	1	0,4
23. Aureobasidium species	1	0,4
24. Ulocladium species	1	0,4

3.5.3. Verteilung der in Gruppe 2 nachgewiesenen Schimmelpilze

In den 40 Materialproben der Landwirte der Gruppe 2 wurden 102-mal Schimmelpilze kulturell nachgewiesen. Diese gehörten 17 Spezies an (Die Aspergillusarten wurden zu einer Spezies zusammengefasst). Durchschnittlich ließ sich 2,6-mal Schimmelpilzwachstum pro Probe nachweisen. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 25. Die 5 am häufigsten nachgewiesenen Spezies stellten über 60% aller Schimmelpilze. Die zu einer Spezies zusammengefassten Aspergillusarten bildeten mit 27,4% die stärkste Gruppe.

Tabelle 25: Verteilung der in den 40 Materialproben der Gruppe 2 nachgewiesenen Schimmelpilze

nachgewiesene Schimmelpilze	Häufigkeit (n=102)	Häufigkeit in Prozent
1. Mucor species	20	19,6
2. A. fumigatus	16	15,7
3. P. species	11	10,8
4. Alternaria species	8	7,8
5. A. flavus	7	6,8
6. Cladosporium species	7	6,8
7. Mycelia species	7	6,8
8. Paecilomyces species	5	4,9
9. sonstige A. species	4	3,9
10. Rhizopus species	3	2,9
11. Candida species	2	2,0
12. Fusarium species	2	2,0
13. Monilia species	2	2,0
14. Verticillium species	2	2,0
15. A. niger	1	1,0
16. Chrysosporium species	1	1,0
17. Geotrichum species	1	1,0
18. Rhizomucor species	1	1,0
19. Stemphylium species	1	1,0
20. Trichosporon cutaneum	1	1,0

3.5.4. Verteilung der in Gruppe 3 nachgewiesenen Schimmelpilze

In den 70 Materialproben der Landwirte der Gruppe 3 wurden 176-mal Schimmelpilze kulturell nachgewiesen. Diese gehörten 21 Spezies an (Die Aspergillusarten wurden zu einer Spezies zusammengefasst). Durchschnittlich ließ sich 2,5-mal Schimmelpilzwachstum pro Probe nachweisen. Eine Darstellung der Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 26. Die 5 am häufigsten nachgewiesenen Spezies stellten über 60% aller Schimmelpilze. Die zu einer Spezies zusammengefassten Aspergillusarten bildeten mit 29,1% die stärkste Gruppe.

Tabelle 26: Verteilung der in den 70 Materialproben der Gruppe 3 nachgewiesenen Schimmelpilze

nachgewiesene Schimmelpilze	Häufigkeit (n=176)	Häufigkeit in Prozent
1. Mucor species	37	21,0
2. A. fumigatus	30	17,1
3. P. species	17	9,7
4. Mycelia species	14	8,0
5. Verticillium species	9	5,1
6. Cladosporium species	8	4,6
7. A. niger	8	4,6
8. A. flavus	7	4,0
9. Fusarium species	6	3,4
10. Monilia species	6	3,4
11. A. glaucus	6	3,4
12. Alternaria species	5	2,8
13. Geotrichum species	4	2,3
14. Paecilomyces species	3	1,6
15. Rhizopus species	3	1,6
16. apathogene Sporenbildner	3	1,6
17. Candida species	2	1,1
18. Aureobasidium species	2	1,1
19. Stemphylium species	1	0,6
20. Absidia species	1	0,6
21. Cryptosporium species	1	0,6
22. Helminthosporium species	1	0,6
23. Trichophyton species	1	0,6
24. Ulocladium species	1	0,6

3.6. Spezifische IgE-Antikörper in den drei Gruppen

3.6.1. Materialbezogene Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper

Das Serum von 94,4% der Landwirte wurde auf spezifische IgE-Antikörper gegen die mitgebrachten Materialien untersucht (91,7% in Gruppe 1, 95,8% in Gruppe 2 und 96,7% in Gruppe 3). Die Untersuchung wurde gegen 97,5 % der Materialien durchgeführt (95,5 % in Gruppe 1, 100 % in Gruppe 2 und 98,6% in Gruppe 3). 10,6% aller Landwirte wiesen spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen 2 und höher auf. In der Gruppe 1 waren dies 12,1%, in der Gruppe 2 13,0% und in der Gruppe 3 6,9% der Landwirte. Bei jeweils einem Landwirt der Gruppen 1

und 3 wurden spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher gegen zwei Materialien nachgewiesen. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse ist Tabelle 27 zu entnehmen.

Tabelle 27: Prozentualer Anteil der Landwirte der drei Gruppen, die spezifische IgE-Antikörper (RAST-Klassen II und höher) aufwiesen

	Gruppe 1 (n=33)	Gruppe 2 (n=23)	Gruppe 3 (n=29)	alle Landwirte (n=85)
RAST-Klassen \geq II	12,1%	13,0%	6,9%	10,6%

Spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher ließen sich gegen 5,7% aller untersuchten Materialproben nachweisen. Bei den Schrotproben waren es 11,0%, bei den Heu- und Getreideproben 7,6% und bei den Strohproben 2,3%. Eine Zusammenstellung der Daten findet sich in Tabelle 28.

Tabelle 28: Anteil der verschiedenen Materialproben und Gesamtanteil aller Materialien, gegen die mit RAST-Klassen II und höher spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen worden waren

	Proben	RAST-Klassen
	(n)	\geq II %
Heu	79	7,6
Stroh	44	2,3
Schrot	18	11,0
Getreide	26	7,6
„sonstige Materialien“	26	0
alle untersuchten Materialien	193	5,7

3.6.1.1. Materialbezogener Nachweis spezifischer IgE-Antikörper

Die Ergebnisse der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper in den drei Gruppe sind in der Tabelle 29 zusammengefasst.

In der Gruppe 1 ließen sich gegen 6,0% aller untersuchten Materialproben spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachweisen. Der Nachweis gelang in 33,3% gegen die untersuchten Schrotproben, in 6,9% gegen die Heuproben und in 6,7% gegen die Getreideproben.

In der Gruppe 2 ließen sich gegen 7,5% aller untersuchten Materialproben spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachweisen (gegen Heuproben in 13,6%).

In der Gruppe 3 ließen sich gegen 4,3% aller untersuchten Materialproben spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachweisen (in 11,1% gegen die Getreideproben, in 5,6% gegen die Strohproben und in 3,6% gegen die Heuproben).

Tabelle 29: Anteil der verschiedenen Materialproben und Gesamtanteil aller Materialien in den 3 Gruppen, gegen die mit RAST-Klassen II und höher spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen worden waren

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Proben	RAST-Klassen ≥ II	Proben	RAST-Klassen ≥ II	Proben	RAST-Klassen ≥ II
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Heu	29	6,9	22	13,6	28	3,6
Stroh	17	2,3	9	0	18	5,6
Schrot	6	33,3	5	0	7	0
Getreide	15	6,7	2	0	9	11,1
„sonstige Materialien“	17	0	2	0	7	0
alle untersuchten Materialien	84	6,0	40	7,5	69	4,3

3.6.2. Schimmelpilzbezogene Bestimmung spezifischer

IgE-Antikörper

3.6.2.1. Personenbezogener Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen die in den landwirtschaftlichen Materialien gewachsenen Schimmelpilze

Das Serum von 82,2% der Landwirte wurde zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen die in den Materialien gewachsenen Schimmelpilze untersucht. In Gruppe 1 wurden bei 26,7% und in Gruppe 3 bei 9,1% der Untersuchungen spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher gegen die in den landwirtschaftlichen Materialien gewachsenen Schimmelpilze nachgewiesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

Tabelle 30: Prozentualer Anteil der Landwirte der drei Gruppen, die spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher gegen die in den landwirtschaftlichen Materialien gewachsenen Schimmelpilze im Serum aufwiesen

	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=22)	Gruppe 3 (n=22)	alle Landwirte (n=74)
RAST-Klassen \geq II	26,7%	0%	9,1%	13,5%

3.6.2.2. Schimmelpilzbezogener Nachweis spezifischer IgE-Antikörper

Es wurden 513-mal Schimmelpilze in den 198 landwirtschaftlichen Substanzen der 90 Landwirte nachgewiesen. In 77,6% wurde eine Untersuchung auf spezifische IgE-Antikörper gegenüber diesen Schimmelpilzen durchgeführt. Dabei konnten in 4,5% der Untersuchungen IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachgewiesen werden. Dieser Anteil lag in der Gruppe 1 bei 8,1% und in der Gruppe 3 bei 1,7%. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 31.

Tabelle 31: Prozentualer Nachweis spezifischer IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher gegen die in den landwirtschaftlichen Materialien gewachsenen Schimmelpilze im Serum der Landwirte der drei Gruppen

	Gruppe 1 (n=198)	Gruppe 2 (n=81)	Gruppe 3 (n=119)	Gesamt (n=398)
RAST-Klassen \geq II	8,1%	0%	1,7%	4,5%

Tabelle 32 zeigt eine Zusammenstellung der Schimmelpilze, gegen die sich spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachweisen ließen.

Tabelle 32: Aufstellung der Schimmelpilze der Gruppen 1 und 3, gegen die spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachgewiesen wurden

RAST-Klassen	Gruppe 1	Gruppe 3
4 und höher	A. fumigatus (3x), A. repens, A. terreus, A. species,	
3	Verticillium (3x)	
2	Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Monilia, Alternaria, Fusarium, Geotrichum	Verticillium, A. glaucus

In der Gruppe 1 waren dies je dreimal *A. fumigatus* und *Verticillium* und je einmal *A. repens*, *A. terreus*, sonstige *A. species*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Monilia*, *Geotrichum*, *Fusarium* und *Alternaria*. In der Gruppe 3 waren dies je einmal *Verticillium* und *A. glaucus*.

3.7. Allergietest und spezifische IgE-Antikörper in den drei Gruppen

3.7.1. Materialbezogene Ergebnisse der Allergietests und der spezifischen IgE-Antikörperbestimmung

Gegen 88,4% aller Materialien wurde sowohl ein Hauttest mit diesen als auch eine Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen diese durchgeführt. Hautreaktionen wurden im Pricktest, im Intracutantest (Sofort- und Spätreaktion) und im Prick- bzw. Reibtest mit Nativmaterialien gewertet. Als signifikant wurden IgE-Konzentrationen der RAST-Klassen II und höher beurteilt.

Tabelle 33: Gruppenbezogene Ergebnisse von Hauttest und der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen die mitgebrachten Materialien

	Gruppe 1 (n=74)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 3 (n=65)	alle Landwirte (n=174)
Untersuchungsergebnisse	%	%	%	%
beide Untersuchungen positiv	6,8	5,7	1,5	4,5
Allergietest positiv, spez. IgE-AK negativ	60,8	17,1	20,0	36,8
Allergietest negativ, spez. IgE-AK positiv	1,4	0	4,6	1,7
Beide Untersuchungen negativ	31,0	77,2	73,9	57,0

4,5% der Landwirte wiesen sowohl einen positiven Hauttest als auch spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher gegen die Materialien auf. 36,8% der Landwirte reagierten mit einer positiven Hautreaktion im Allergietest,

ohne dass serumspezifische IgE-Antikörper nachgewiesen wurden. 1,7% wiesen bei negativem Allergietest spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher auf. In 57,0% fielen beide Untersuchungen negativ aus. Die Ergebnisse beider Untersuchungen sind in Tabelle 33 zusammengestellt.

Tabelle 34: Personen- und materialbezogene Ergebnisse der Hauttests und der Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern

	Material		Hauttest und IgE-AK positiv	Hauttest positiv, IgE-AK negativ	IgE-AK positiv, Hauttest negativ	IgE-AK und Hauttest negativ
		n	%	%	%	%
Gruppe 1	Heu	28	7,4	57,0	0	35,6
Gruppe 2		21	4,8	28,6	0	66,6
Gruppe 3		26	0	23,1	3,8	73,1
Gesamt		75	4,0	37,3	1,3	57,4
Gruppe 1	Stroh	17	0	70,6	5,9	23,5
Gruppe 2		9	11,1	0	0	88,9
Gruppe 3		18	5,6	16,7	0	77,7
Gesamt		44	4,5	34,1	2,3	59,1
Gruppe 1	sonstige Materialien	10	0	60,0	0	40,0
Gruppe 2		1	0	0	0	100,0
Gruppe 3		6	0	33,3	0	66,7
Gesamt		17	0	47,1	0	52,9
Gruppe 1	Getreide	13	7,7	61,5	0	30,8
Gruppe 2		1	0	0	0	100,0
Gruppe 3		9	0	11,1	11,1	77,8
Gesamt		23	4,3	39,2	4,3	52,2
Gruppe 1	Schrot	6	33,3	50,0	0	16,7
Gruppe 2		3	0	0	0	100,0
Gruppe 3		6	0	16,7	0	83,3
Gesamt		15	13,3	26,7	0	60,0

Bei positivem Hauttest konnten in 4,0% spezifische IgE-Antikörper gegen Heu nachgewiesen werden (7,4% in Gruppe 1 und 4,8% in Gruppe 2). In 4,5% fielen beide Untersuchungen bei Stroh (11,1% in Gruppe 2 und 5,6% in Gruppe 3), in 13,3% bei Schrot (33,3% in Gruppe 1) und in 4,3% bei Getreide (7,7% in Gruppe 1) positiv aus.

Nur im Hauttest ohne Nachweis spezifischer IgE-Antikörper reagierten auf Heu 37,3% aller untersuchten Landwirte (57,0% in Gruppe 1, 28,6% in Gruppe 2 und 23,1% in Gruppe 3), auf Stroh 34,1% (70,6% in Gruppe 1 und 16,7% in Gruppe 3), auf Getreide 39,2% (61,5% in Gruppe 1 und 11,1% in Gruppe 3), in 47,1% auf „sonstige Materialien“ (60,0% in Gruppe 1 und 33,3% in Gruppe 3) und auf Schrot 26,7% (50,0% in Gruppe 1 und 16,7% in Gruppe 3).

In 1,3% wiesen die Landwirte bei negativem Hauttest spezifische IgE-Antikörper gegen Heu (3,8% in Gruppe 3) auf, in 2,3% gegen Stroh (5,9% in Gruppe 1) und in 4,3% gegen Getreide (11,1% in Gruppe 3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 zusammengestellt.

3.7.2. Schimmelpilzbezogene Ergebnisse der Allergietests und der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper

Nicht für alle in den landwirtschaftlichen Materialien nachgewiesenen Schimmelpilze standen kommerzielle Hauttestextrakte zur Verfügung, so dass nur bei 83,5% der Landwirte (83,3% in Gruppe 1, 91,7% in Gruppe 2 und 80,0% in Gruppe 3) nach spezifischen IgE-Antikörpern gesucht und ein Allergietest durchgeführt werden konnte.

Tabelle 35: Personen- und schimmelpilzbezogene Ergebnisse der Hauttests und der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper

Anzahl der untersuchten Schimmelpilze	Gruppe 1 (n=158)	Gruppe 2 (n=80)	Gruppe 3 (n=92)	Gesamt (n=330)
Anzahl der untersuchten Landwirte	(n=30)	(n=22)	(n=24)	(n=76)
	%	%	%	%
Hauttest und spez. IgE-Antikörper positiv	1,9	0	0	0,9
spez. IgE-AK negativ, Allergietest positiv	6,3	15,0	5,4	7,6
spez. IgE-AK positiv, Allergietest negativ	3,2	0	0	1,5
Beide Untersuchungen negativ	88,6	85,0	94,6	90,0

Bei 64,3% der aus den landwirtschaftlichen Materialien angezüchteten Schimmelpilze konnten sowohl die Allergietests durchgeführt als auch IgE-Antikörper bestimmt werden (67,2% in Gruppe 1, 78,4% in Gruppe 2 und 52,3% in Gruppe 3).

Wegen fehlender Testsubstanzen wurde mit den folgenden Schimmelpilzen keine Allergietestung vorgenommen: *Absidia*, *apathogene Sporenbildner*, *A. glaucus*, *Chrysosporium*, *Cryptosporium*, *Geotrichum*, *Mycelia*, *Paecilomyces*, *Rhizomucor*, *Saccharomyces*, *Stemphylium*, *Trichoderma*, *Ulocladium* und *Verticillium*.

Bei 0,9% der untersuchten Landwirte fiel der Allergietest positiv aus, und es konnten IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher gegen die gefundenen Schimmelpilze nachgewiesen werden. Bei 7,6% war der IgE-Antikörpernachweis bei positivem Hauttest negativ. 1,5% der Untersuchten wiesen bei negativem Hauttest spezifische IgE-Antikörper gegen die gefundenen Schimmelpilze auf. In 90,0% waren beide Untersuchungen negativ. Ein positiver Ausfall beider Untersuchungen zeigte sich nur in Gruppe 1. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 dargestellt.

Für die vier am häufigsten nachgewiesenen Schimmelpilze sind in Tabelle 36 die Ergebnisse des Hauttests und des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper dargestellt. Die Gruppe „sonstige“ *Aspergillus species* setzt sich aus den Arten *A. clavatus*, *A. repens*, *A. terreus*, *A. flavus* und *A. niger* zusammen.

Hauttest und IgE-Antikörper waren nur bei den *Aspergillus*-spezies positiv und zwar in 2,4% bei *A. fumigatus* und in 2,0% bei den „sonstigen *Aspergillus species*“ und nur in Gruppe 1 (5,0% der Untersuchungen bei *A. fumigatus* und 4,3% bei „sonstigen *Aspergillus species*“).

Bei fehlendem IgE-Nachweis war der Hauttest positiv gegen *Mucor* in 4,2% der Untersuchungen (9,1% in Gruppe 1), gegenüber *A. fumigatus* in 14,5% der Untersuchungen (12,5% in Gruppe 1, 11,1% in Gruppe 2 und 20,0% in Gruppe 3), bei „sonstigen“ *Aspergillus species* in 2,0% der Untersuchungen

(8,3% in Gruppe 2) und gegenüber Penicillium species in 8,1% der Untersuchungen (9,1% in Gruppe 1 und 11,1% in Gruppe 2).

Tabelle 36: Schimmelpilzbezogene Ergebnisse der Hauttests und der IgE-Antikörperbestimmung

	Pilzspezies		Hauttest und spez. IgE-AK positiv	Hauttest positiv, spez. IgE-AK negativ	Hauttest negativ, spez. IgE-AK positiv	Hauttest und spez. IgE-AK negativ
		n	%	%	%	%
Gruppe 1	Mucor species	33	0	9,1	0	90,9
Gruppe 2		17	0	0	0	100,0
Gruppe 3		22	0	0	0	100,0
Gesamt		72	0	4,2	0	95,8
Gruppe 1	A. fumigatus	40	5,0	12,5	2,5	80,0
Gruppe 2		18	0	11,1	0	88,9
Gruppe 3		25	0	20,0	0	80,0
Gesamt		83	2,4	14,5	1,2	81,9
Gruppe 1	„sonstige“ A. species	23	4,3	0	0	95,7
Gruppe 2		12	0	8,3	0	91,7
Gruppe 3		14	0	0	0	100,0
Gesamt		49	2,0	2,0	0	96,0
Gruppe 1	P. species	22	0	9,1	0	90,9
Gruppe 2		9	0	11,1	0	88,9
Gruppe 3		6	0	0	0	100,0
Gesamt		37	0	8,1	0	91,9

Spezifische IgE-Antikörper konnten bei negativem Hauttest in 1,2% der Untersuchungen gegenüber A. fumigatus (2,5% in Gruppe 1) nachgewiesen werden.

3.8. Spezifische IgG-Antikörper in den 3 Gruppen

3.8.1. Materialbezogener Nachweis spezifischer IgG-Antikörper

Bei 85,6% der untersuchten Landwirte wurde nach IgG-Antikörpern gegen 67,7% der Materialien gesucht. Bei 18,2% der Landwirte fiel der Antikörpernachweis positiv aus (10% in

Gruppe 1, 36,4% in Gruppe 2 und 12,0% in Gruppe 3). Bei einem Landwirt der Gruppe 2 konnten gegenüber zwei Materialien Antikörper nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: IgG-Antikörpernachweis gegen die untersuchten Materialien bezogen auf alle drei Gruppen

Anzahl der untersuchten Landwirte in	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=22)	Gruppe 3 (n=25)	alle Landwirte (n=77)
	%	%	%	%
Nachweis von IgG-AK	10,0	36,4	12,0	18,2

Bei 11,2% der Untersuchungen konnten IgG-Antikörper gegen landwirtschaftliche Materialien im Serum der Landwirte nachgewiesen werden.

Tabelle 38: Nachweis von IgG-Antikörpern bezogen auf die verschiedenen Materialproben und auf alle Materialien (aller Gruppen)

	Materialproben	IgG-AK positiv
	n	%
Heu	76	17,1
Stroh	23	8,7
Schrot	9	0
Getreide	13	0
„Sonstige Materialien“	13	0
alle untersuchten Materialien	134	11,2

Der Nachweis gelang gegen Heu in 17,1% und gegen Stroh in 8,7%. Gegen die übrigen Materialien war der Antikörpernachweis negativ. Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 dargestellt.

3.8.1.1. Materialbezogener Nachweis spezifischer IgG-Antikörper

Bei 30 Landwirten der Gruppe 1 wurden IgG-Antikörper gegen 50 Materialien gesucht. Der Nachweis gelang gegen 6,0% aller untersuchten Materialien (gegen Stroh in 16,7% und gegen Heu

in 7,4%). Gegen die übrigen Materialien konnten keine IgG-Antikörper gefunden werden.

In Gruppe 2 wurden bei 22 Landwirten IgG-Antikörper gegen 36 Materialien gesucht. Gegen 16,7% aller untersuchten Materialien konnten diese nachgewiesen werden (gegen Stroh in 12,5% und gegen Heu in 38,1%).

In Gruppe 3 wurde diese Untersuchung bei 25 Landwirten gegen 48 Materialien durchgeführt. Insgesamt konnten gegen 6,3% aller untersuchten Materialien IgG-Antikörper nachgewiesen werden (gegen Heu in 10,7%). Die Ergebnisse aller drei Gruppen sind in Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39: Nachweis von IgG-Antikörpern bezogen auf die verschiedenen Materialproben und auf alle Materialien aller 3 Gruppen auf alle Materialien (Gruppe 2)

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Proben	IgG-AK positiv	Proben	IgG-AK positiv	Proben	IgG-AK positiv
	n	%	n	%	n	%
Heu	27	7,4	21	38,1	28	10,7
Stroh	6	16,7	8	12,5	9	0
Schrot	3	0	3	0	3	0
Getreide	6	0	2	0	5	0
„Sonstige Materialien“	8	0	2	0	3	0
alle untersuchten Materialien	50	6,0	36	16,7	48	6,3

3.8.2. Schimmelpilzbezogene Bestimmung spezifischer

IgG-Antikörper

80,0% der Landwirte (69,4% in Gruppe 1, 95,8% in Gruppe 2 und 76,7% in Gruppe 3) wurde auf IgG-Antikörper gegen die in den Materialien angezüchteten Schimmelpilze untersucht. 12,7% der Landwirte wiesen spezifische IgG-Antikörper auf (8,0% in Gruppe 1, 21,7% in Gruppe 2 und 8,7% in Gruppe 3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 40 dargestellt. Zwei Landwirte der Gruppe 2 und ein Landwirt der Gruppe 1 wiesen gegen mehrere Schimmelpilze IgG-Antikörper auf.

Es wurden 334 Untersuchungen zum Nachweis von IgG-Antikörpern gegen die aus den landwirtschaftlichen Materialien angezüchteten Schimmelpilze durchgeführt. In 5,1% aller Untersuchungen gelang der Nachweis von IgG-Antikörpern. (2,4% in Gruppe 1, 12,1% in Gruppe 2 und 1,8% in Gruppe 3) Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 40: Häufigkeit von IgG-Antikörpern, gegen die in den landwirtschaftlichen Materialien angezüchteten Schimmelpilze, bezogen auf alle Landwirte und die drei Gruppen

Anzahl der untersuchten Landwirte	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=23)	Gruppe 3 (n=23)	alle Landwirte (n=71)
	%	%	%	%
Positiver Nachweis spezifischer IgG-Antikörper	8,0	21,7	8,7	12,7

Tabelle 41: IgG-Antikörper, gegen die in den landwirtschaftlichen Materialien angezüchteten Schimmelpilze, bezogen auf alle drei Gruppen

Anzahl der Untersuchungen	Gruppe 1 (n=126)	Gruppe 2 (n=99)	Gruppe 3 (n=109)	Gesamt (n=334)
	%	%	%	%
positiver spezifischer IgG-Nachweis	2,4	12,1	1,8	5,1

In der Gruppe 1 wurden 3-mal spezifische IgG-Antikörper gegen Schimmelpilze nachgewiesen (Cladosporium in zwei Fällen und Geotrichum in einem Fall). In der Gruppe 2 gelang der IgG-Nachweis 12-mal (A. fumigatus in 5 und Mucor in zwei Fällen, gegen Alternaria, A. flavus, Paecilomyces, Penicillium und Verticillium jeweils 1-mal). In der Gruppe 3 wurden 2-mal IgG-Antikörper nachgewiesen (jeweils 1-mal gegen A. glaucus und A. fumigatus). Die Ergebnisse sind in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Verteilung der Schimmelpilze, gegen die IgG-Antikörper nachgewiesen wurden, bezogen auf alle drei Gruppen

Schimmelpilzspezies, gegen die IgG-AK nachgewiesen wurden		
Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Cladosporium (2x) Geotrichum (1x)	A. fumigatus (5x) Mucor (2x) Alternaria (1x) A. flavus (1x) Paecilomyces (1x) Penicillium (1x) Verticillium (1x)	A. glaucus (1x) A. fumigatus (1x)

3.9. Wertigkeit spezifischer IgE- und IgG-

Antikörperbestimmung in der Diagnostik

berufbedingter Atemwegserkrankungen

Die in dieser Studie untersuchten Landwirte wurden retrospektiv nach gestellter Diagnose den verschiedenen Gruppen zugeteilt. Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (9,10,20,119) ließ sich nur bei einem Teil der Untersuchten die Diagnose mittels spezifischer inhalativer Provokation stellen. Bei den übrigen Landwirten musste diese unter Einbeziehung zusätzlicher Methoden wie Allergietest, Belastungsuntersuchung, Bestimmung von Schimmelpilzen in eigenen mitgebrachten Materialien und die Bestimmung spezifischer IgE- und IgG-Antikörper gegen diese gestellt werden.

In der Gruppe 1 konnte bei 69,4% der Landwirte mittels inhalativer Provokation und zusätzlich in 11,2% mittels Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper gegen die in den eigenen Materialien gewachsenen Schimmelpilze die Diagnose eines allergischen Asthma bronchiale gestellt werden.

Tabelle 43: Häufigkeitsverteilung der durch inhalative Provokation, Bestimmung spezifischer Antikörper gegen die in den eigenen Materialien nachgewiesenen Schimmelpilzen und durch sonstige Methoden* gestellten Diagnosen (*sonstige Methoden: Anamnese, routinemäßig durchgeführter Allergietest, routinemäßige Bestimmung spezifischer Antikörper, Lungenfunktion, Belastungsuntersuchung)

		Diagnose gestellt durch		
		inhalative Provokation	Bestimmung spezifischer Antikörper gegen die in den eigenen Materialien gewachsenen Schimmelpilze	sonstige Methoden*
n		in %	in %	in %
Gruppe 1	36	69,4	11,2	19,4
Gruppe 2	24	87,5	4,2	8,3
Gesamt	60	66,7	8,3	25,0

In der Gruppe 2 konnte bei 87,5% der Landwirte durch die inhalative Provokation und zusätzlich bei 4,2% durch Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper gegen die in den Materialien nachgewiesenen Schimmelpilze die Diagnose einer exogen-allergischen Alveolitis vom Typ Farmerlunge gestellt werden.

Durch die Antikörperbestimmung gegen die eigenen Materialien konnte in dieser Untersuchung in keinem Fall eine Diagnose gestellt werden. Diese Ergebnisse sind Tabelle 43 zu entnehmen.

4. Diskussion

Sowohl zur Diagnose des berufsbedingten allergischen Asthma bronchiale beziehungsweise der exogen-allergischen Alveolitis der Landwirte wird die Erfüllung bestimmter Kriterien gefordert. Diese wurden für das allergische Asthma bronchiale zum Beispiel von **Smith (1990) (127)** und **Dewitte (1994) (37)** und für die exogen-allergische Alveolitis von **Salvaggio und Karr (1979) (117)** aufgestellt. Den höchsten Evidenzgrad in der Diagnostik des berufsbedingten Asthma bronchiale weist nach **Mapp et al. (2005) (85)** die klinische Diagnose auf, denn sie hat Auswirkungen sowohl auf die Gesundheit der Untersuchten als auch auf deren sozioökonomischen Status.

Zur Diagnose des allergischen Asthma bronchiale wird das Vorliegen IgE-vermittelter Reaktionen im Allergiehauttest und/oder der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper, zur Diagnose der exogen-allergischen Alveolitis der Nachweis zirkulierender IgG-Antikörper gefordert. Es ist davon auszugehen, dass bei Verwendung kommerzieller Antikörper und Extrakte nicht alle vorkommenden Sensibilisierungen erfasst werden **(34,72)**.

Ein allergisches Asthma bronchiale könnte so fälschlich als intrinsisches Asthma bronchiale klassifiziert werden. Gerade in der Landwirtschaft steht einer hohen Anzahl von unklassifizierbaren obstruktiven Atemwegserkrankungen eine relativ geringe Anzahl nachgewiesener allergischer Atemwegserkrankungen gegenüber. Ähnliches gilt für die exogen-allergischen Alveolitiden und ihre Abgrenzung von dem „organic dust toxic syndrome“ bzw. den Lungenfibrosen.

Am Krankengut der Zusatzklinik der Deutschen Rentenversicherung Schwaben, das einem vorwiegend ländlichen Einzugsgebiet entstammte, sollte deshalb der folgenden Frage nachgegangen werden: Kann durch den Nachweis von zusätzlichen - mit kommerziellen Diagnostika nicht erfassbaren - Sensibilisierungen die Sensitivität der Diagnostik des allergischen Asthma bronchiale der Landwirte und der bei

Landwirten häufigsten Form der exogen-allergischen Alveolitis, der Farmerlunge, gesteigert werden?

Es wurde daher untersucht, ob der Nachweis von IgG- oder IgE-Antikörpern gegen die von den Landwirten verwendeten Materialien oder gegen die daraus gezüchteten Schimmelpilze die diagnostische Ausbeute steigert, das heißt zusätzliche Erkrankungsfälle diagnostiziert werden können.

In der Diagnostik berufsbedingter Atemwegserkrankungen, besonders des allergischen Asthma bronchiale und der exogen-allergischen Alveolitis, gilt der positive Ausfall einer inhalativen Provokation als hochwertigstes diagnostisches Kriterium, als so genannter „Goldstandard“ **(93,104)**. Unter Beachtung der Kontraindikationen **(9,10,119)** ist aber nur ein Teil des Kollektives provozierbar.

Es wurden 90 in der Landwirtschaft tätige Personen untersucht. Entsprechend den Ergebnissen der Diagnostik, die in den meisten Fällen eine inhalative Provokationstestung mit nativen, mitgebrachten Materialien beinhaltete, erfolgte die Einteilung in drei Gruppen:

Gruppe 1: allergisches Asthma bronchiale

Gruppe 2: exogen-allergische Alveolitis

Gruppe 3: keine berufsbedingte Atemwegserkrankung
nachgewiesen

Obwohl die Landwirte der Gruppe 1 das niedrigste Durchschnittsalter aller drei Gruppen aufwiesen, verging hier im Vergleich zur Gruppe 2 vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung signifikant mehr Zeit. Das Risiko an einer berufsbedingten Atemwegserkrankung wie einem allergischen Asthma bronchiale oder einer Farmerlunge zu erkranken, hängt von der Dauer der Tätigkeit **(51,59,124)** und der Art der betriebenen Landwirtschaft (Getreideanbau, Milch-wirtschaft etc.) ab **(30,32,35,143,151)**.

Die Gruppe 1 enthielt 25,0%, Gruppe 2 12,5% Raucher und Ex-raucher. Die Gruppe 1 wies im Vergleich zur Gruppe 2 einen signifikant höheren IgE-Spiegel auf.

Das Rauchen wird als Kofaktor für die Entwicklung spezifischer IgE-Antikörper angesehen. Unabhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung hängt die Höhe des Gesamt-IgE vom Vorliegen einer atopischen Disposition ab. Die höchsten Werte weisen hierbei Patienten mit Neurodermitis und allergischen Atemwegsleiden auf **(115)**. Die höchsten IgE-Spiegel werden bei Rauchern und Atopikern nachgewiesen, die dadurch ein erhöhtes Risiko aufweisen, ein berufsbedingtes Asthma bronchiale zu entwickeln **(8,35,43)**. Bei der Mehrzahl der Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis handelt es sich um Nicht-raucher **(146)**. Die Höhe der IgE-Spiegel in den Gruppen 1 und 2 deckt sich mit den Mitteilungen in der Literatur **(18,80,99,122)**.

Die Gruppe 1 wies in der semiquantitativen Auswertung im Vergleich eine höhere Anzahl an eosinophilen Granulozyten im Sputum auf. **Obata et al. (1999) (106)** konnten zeigen, dass es möglich ist, zwischen einem durch Arbeit verschlechterten Asthma und einem berufsbedingten Asthma bronchiale zu unterscheiden. Liegen keine Sensibilisierungen gegen die am Arbeitsplatz vorkommenden Substanzen vor, so ändert sich die Entzündung in den Atemwegen nicht, somit kommt es auch nicht zu einem Anstieg der eosinophilen Granulozyten im Sputum.

Signifikante Unterschiede der Lungenfunktionsparameter für das ITGV, die TLC, die FEV₁, die VC_{in}, die SR_{tot} und die R_{tot} zwischen den Gruppen 1 und 2 lagen nicht vor. Es wurden die altersentsprechenden Normwerte gemessen, die den Literaturangaben entsprachen **(21,23,45,59,128,146)**.

Die Diffusionskapazität lag in Gruppe 1 im altersentsprechenden Normbereich **(61,82,133)**. In Gruppe 2 war dieser Parameter, verglichen mit den Werten der Gruppe 1 signifikant erniedrigt und lag im pathologischen Bereich.

Selman et al. (1993) (120) sehen eine erniedrigte Diffusionskapazität als typische Veränderung der chronischen

exogen-allergischen Alveolitis an. **Erkinjuntti-Pekkanen et al. (1997) (44)** sehen in der Diffusionskapazität den wichtigsten Verlaufsparemeter bei an Farmerlunge Erkrankten. In Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung und der Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven ist die Diffusionskapazität im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv signifikant vermindert. Andere Autoren, wie beispielsweise **Hapke et al. (1968) (53)**, konnten eine verminderte Diffusionskapazität nur bei einem Drittel der an exogen-allergischer Alveolitis im chronischen Stadium erkrankten Landwirte nachweisen.

Die bronchiale Hyperreagibilität war bei den Untersuchten mit allergischem Asthma bronchiale ausgeprägter als bei den Landwirte mit exogen-allergischer Alveolitis.

In der Literatur wird der Anteil der Normalbevölkerung mit einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität mit 10% bis 25% angegeben **(148,152)**. Bei an exogen-allergischer Alveolitis erkrankten Landwirten beträgt er 10% bis 40% **(120,122)** während er bei Personen mit berufsbedingtem Asthma bronchiale deutlich höher liegt **(59,74)**.

Die Exposition mit landwirtschaftlichen Stäuben kann bei gesunden Probanden eine unspezifische Hyperreagibilität des Bronchialsystems auslösen **(14,81)**. Deren Ausprägung hängt vom Alter und den Rauchgewohnheiten ab **(61)**. Eine saisonale Variabilität wurde beschrieben **(26)**. Nach Beendigung der landwirtschaftlichen Tätigkeit kann die Hyperreagibilität noch über Jahre anhalten **(91)**. Das Ausbleiben nach zweiwöchiger Arbeit unter normalen Arbeitsbedingungen macht das Vorliegen eines berufsbedingten Asthma bronchiale unwahrscheinlich **(25)**.

Mit Ausnahme der Diffusionskapazität, die in Gruppe 2 signifikant erniedrigt war, unterschieden sich die Ausgangswerte vor der spezifischen inhalativen Provokation nicht. Die Gruppen wurden entsprechend dem Ausfall der inhalativen Provokationstestung klassifiziert. Die Beurteilung bezüglich des Vorliegens eines allergischen Asthma bronchiale erfolgte

nach den Kriterien der Deutschen Atemwegsliga **(119)** (Gruppe 1). Bei der Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis wurde den Vorschlägen von **Vogelmeier et al. (1987) (140), Baur (1989) (7)** und den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie **(10)** gefolgt (Gruppe 2).

Eine Frage, die in der Literatur kontrovers diskutiert wird, ist die Art der Provokationstestung. Neben der Verwendung kommerzieller Extrakte stehen die Verfahren der Provokation mit natürlichen Substanzen. Zum einen besteht dadurch die Möglichkeit der Reexposition am Arbeitsplatz, zum anderen die Durchführung einer so genannten arbeitsplatzbezogenen Provokationstestung in der Klinik **(99,118,124)**. Sowohl bei der Verwendung von Nativmaterialien als auch von kommerziellen Extrakten, welche nicht immer standardisiert sind, kann eine inhalative Provokation wegen Fehlens des verantwortlichen Allergens negativ ausfallen. So wird zum Beispiel der Anteil positiver Provokationsergebnisse bei Verdacht auf das Vorliegen einer Farmerlunge in der Literatur mit 18,8% bis 87,5% angegeben **(37,42,145,147)**.

In unserer Untersuchung wurden in 198 Materialproben 513-mal Schimmelpilze angezüchtet. Diese ließen sich 26 verschiedenen Arten zuordnen. Im Durchschnitt wurden 2,6 Schimmelpilzarten pro Probe nachgewiesen. Am häufigsten wurden in allen drei Gruppen angezüchtet: *Mucor species* (19,1% - 21,0%), *A. fumigatus* (15,7% - 17,5%) und *Penicillium species* (9,7% - 10,8%). In der Gruppe 1 folgten *Cladosporium species* mit 8,5% und *Mycelia species* mit 6,4%, in der Gruppe 2 *Alternaria species* mit 7,8% sowie *A. flavus*, *Cladosporium species* und *Mycelia species* mit 6,8%. In der Gruppe 3 folgten *Mycelia species* mit 8,0% und *Verticillium species* mit 5,1%. Die 5 häufigsten Schimmelpilzspezies bzw. -arten stellten über 60% aller nachgewiesenen Schimmelpilze.

Das Vorkommen und die Häufigkeitsverteilung von Schimmelpilzen werden von den herrschenden Klimabedingungen der

untersuchten Regionen beeinflusst (33). Weitere Einflussfaktoren sind der Ort der Messung (z. B. im Freien oder in geschlossenen Räumen), der Zeitpunkt der Messung (nach der Ernte, während der Lagerung), die Art der Tätigkeit während der Messung (Stallarbeiten, Feldarbeiten, etc.), die Lagerungsbedingungen (Wassergehalt und Temperatur des untersuchten Materials) und die Art der Materialien, in denen die Schimmelpilze bestimmt werden (46).

Die höchsten Schimmelpilzkonzentrationen im Freien wurden zwischen Juni und Oktober gemessen. Der Pilzsporengehalt beträgt dann bis zu 125.000 Sporen/m³ Luft. Den höchsten Anteil erreichten dabei in Skandinavien und in den USA Cladosporium, Alternaria und Basidiospores, in Kanada Alternaria, Cladosporium und Hefen (78,129).

Kotimaa et al. (1991) (67) konnten in Futter- und Einstreumaterialien 35 verschiedene Schimmelpilzspezies nachweisen, am häufigsten Penicillium, Aspergillus und Cladosporium species. Die Sporenkonzentration hing vom Zeitpunkt der Bestimmung, der Verarbeitungsmethode der Materialien, den Lagerbedingungen und dem Wassergehalt der Proben ab. Abhängig von den untersuchten Materialien variierte die Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen Schimmelpilze. Während in Heuproben am häufigsten A. glaucus nachzuweisen war, dominierten in Getreideproben Cladosporium- und Penicilliumarten. Die Schimmelpilzkonzentrationen lagen zwischen 10⁴ und 10⁷ colony-forming units (cfu)/m³ Luft (66).

Gregory et al. (1963) (50) und Wardrop et al. (1977) (144) fanden ähnliche Schimmelpilzverteilungen in Heu-, Staub- und Getreideproben. Auch sie wiesen auf die wechselnde Verteilung in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen hin. Beide Autoren wiesen am häufigsten A. species, insbesondere A. fumigatus sowie Cladosporium und Mucor species nach. Bei Gregory waren es 27, bei Wardrop 25 verschiedene Schimmelpilzarten. Landwirtschaftliche Tätigkeiten verändern die Schimmelpilzverteilung. So führten zum Beispiel Fütterungs- und Einstreu-

arbeiten zu einem Konzentrationsanstieg von *A. fumigatus*, in der Luft **(110)**.

In Getreideproben stellten *Cladosporium* und *Alternaria* während der Ernte den größten Anteil. Abhängig vom Wassergehalt und der Temperaturentwicklung der wechselte das Spektrum, und *Ustilago*, *Aspergillus* und *Mucor* waren zusätzlich, neben den Feldpilzen nachzuweisen **(94)**.

Auf den Orkneyinseln beobachteten **Cuthbert und Jeffrey (1993) (31)** kurz nach der Ernte am häufigsten *Aureobasidium*, *Cephalosporium*, *Cladosporium* und *Fusarium*. Während der Lagerung nahm deren Konzentration ab, während *Penicillium* und *Aspergillus species* zunahmen. In Scheunenluft fanden **Campbell et al. (1989) (19)** *A. fumigatus* und *Alternaria*. Die Artenverteilung der Schimmelpilzspezies in 12 verschiedenen Regionen der USA zeigte keine wesentlichen Unterschiede. Die Häufigkeitsverteilung unterschied sich in Abhängigkeit von den Klima- und Umweltbedingungen.

Darke et al. (1976) (34) konnten bei der Getreideernte eine Sporenbelastung in der Luft von 20 Millionen Sporen/m³ Luft nachweisen. Die am häufigsten nachgewiesenen Spezies waren *Verticillium* und *Paecilomyces*. In einer Untersuchung von Stäuben aus Schweineställen konnten **Donham et al. (1986) (39)** neben Bakterien auch Schimmelpilze nachweisen. Die höchste Schimmelpilzkonzentration wies dabei *Verticillium* mit 5×10^2 cfu/mg trockenen Staubes auf.

Auch **Bousquet und Vergnenègre (1987) (14)** beschrieben eine Abhängigkeit der Schimmelpilzverteilung vom Zeitpunkt der Probenentnahme und der Art der Probe. So werden *Verticillium* und *Paecilomyces species* hauptsächlich während der Ernte, *Cladosporium* nach der Ernte und *Aspergillen* während der Lagerung nachgewiesen. Je nach Getreideart lassen sich differente Schimmelpilzarten nachweisen, so z. B. im Weizen *A. glaucus*, verschiedene *Penicillium species*, *Mucor racemosus* und *Rhizopus nigricans*.

Die in den landwirtschaftlichen Materialien nachgewiesenen Schimmelpilze entsprechen mit geringen Abweichungen den in

der Literatur beschriebenen. **Müller-Wening et al. (1989) (99)**, die sich im Einzugsgebiet der Zusamklinik mit der gleichen Problematik befassten, fanden eine ähnliche Zusammensetzung der Schimmelpilze in den von ihnen untersuchten Materialien.

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit gegen die nachgewiesenen Schimmelpilze positive Reaktionen im Allergiehauttest bei den Exponierten vorliegen. In unserer Untersuchung war die Rate positiver Hautreaktionen gegenüber ubiquitär vorkommenden Substanzen in der Gruppe 1 mit 28,6% am höchsten, gefolgt von der Gruppe 2 mit 16,7% und der Gruppe 3 mit 13,4%. Den höchsten Sensibilisierungsgrad wiesen die Landwirte gegenüber den Hausstaubmilben auf. 21,2% der Untersuchten wiesen positive Hautreaktionen im Pricktest mit ubiquitär vorkommenden Substanzen auf.

22,5% der untersuchten Landwirte wiesen mindestens eine positive Hautreaktion im Pricktest mit berufsspezifischen landwirtschaftlichen Substanzen auf. Positive Hautreaktionen traten mit 34,3% am häufigsten in der Gruppe 1 auf, gefolgt von der Gruppe 2 mit 16,7% und der Gruppe 3 mit 13,4%. Den höchsten Sensibilisierungsgrad wiesen die Landwirte gegenüber Dreschstaub mit 9,0%, den Vorratsmilben (zwischen 3,4% und 7,9%) und Heustaub mit 3,4% auf.

68,2% der untersuchten Landwirte wiesen in der Intracutantestung mit Schimmelpilzen und berufsspezifischen landwirtschaftlichen Substanzen mindestens eine positive Hautreaktion auf. 42,0% der Landwirte reagierten auf den Testextrakt von *Candida albicans*, 33,0% bei *Tyrophagus putrescentiae* und 14,8% bei Dreschstaub sowie *Rhizopus nigricans*.

In der Diagnostik des berufsbedingten Asthma bronchiale ist der Hauttest, vorausgesetzt gereinigte Extrakte stehen zur Verfügung, ein wichtiger Baustein. Es gibt jedoch Nativmaterialien, die auf Grund ihrer chemisch-irritativen Eigen-

schaften (z.B. Getreidestaub und Baumwolle) diese Untersuchung verfälschen.

Die Hauttestung ist sensitiver als der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper. Sie wird durch Erkrankungen wie die atopische Dermatitis behindert, durch einen Dermographismus in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt bzw. ist nach Einnahme bestimmter Medikamente wie beispielsweise Antihistaminika nicht möglich. Die Bestimmung von IgE-Antikörpern wird in diesen Fällen nicht beeinträchtigt (91).

In der Literatur bestehen unterschiedliche Ansichten zur Häufigkeit einer atopischen Diathese bei Landwirten. **Marx et al. (1993) (87)** fanden bei Landwirten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, unabhängig vom Vorliegen einer Farmerlunge, eine erhöhte Atopierate. **Braun-Fahrlander et al. (1999) (16)** und andere Autoren (60,70,150) konnten nachweisen, dass auf dem Land lebende Personen, die einer Vielzahl von Substanzen mit allergener Potenz ausgesetzt sind, zum Beispiel Landwirte, eine niedrigere Atopierate aufweisen als Stadtbewohner.

Der Zusammenhang zwischen einer atopischen Diathese und dem Auftreten eines berufsbedingten Asthma bronchiale ist unklar. **Beckett (1994) (8)**, **Terho et al. (1987) (132)** und **de Meer et al. (2004) (35)** sehen hierin einen Risikofaktor für den Erwerb eines berufsbedingten allergischen Asthmas bzw. einer chronischen Bronchitis.

In einer Untersuchung von **Moira et al. (1992) (94)** war die Mehrzahl der an berufsbedingtem Asthma bronchiale erkrankten Getreidearbeiter Atopiker. Eine Untersuchung von **Tarlo et al. (1995) (130)** konnte zeigen, dass Arbeiter mit berufsbedingtem Asthma bronchiale und Asthma, welches sich durch Kontakt mit reizenden Stoffen verschlechterte, seltener positive Hautreaktionen gegenüber ubiquitär vorkommenden Substanzen aufwiesen als eine Vergleichsgruppe von Arbeitern ohne berufsbedingte Atemwegserkrankung. Die ersten beiden Gruppen reagierten häufiger auf berufsbezogene Substanzen. Dies wurde

bestätigt durch weitere Untersuchungen anderer Autoren an Getreidearbeitern **(41,64)** und Arbeitern in Schweineställen **(30)**.

Die Wertigkeit von Hautallergietests in der Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis wird kontrovers diskutiert. Die Häufigkeit positiver Hautreaktionen bei Patienten mit Vogelhalterlunge gegenüber Vogelallergenen wird mit bis zu 80% angegeben. Bei anderen Formen der exogen-allergischen Alveolitis wird sie seltener beobachtet **(71)**. **Morell et al. (1985) (96)** sehen die intracutane Allergietestung bei Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis als einfache Untersuchung an, die besser als Präzipitine in der Lage sei, Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis von asymptomatischen Landwirten ohne Provokation zu unterscheiden.

Einige Autoren sehen die Hautreaktionen im Allergietest bei Patienten mit Farmerlunge als nicht krankheitsspezifisch an. Andere gehen sogar so weit, Hauttestungen in der Diagnostik der EAA als nutzlos anzusehen **(55,131)**. Ein Grund für die geringe Wertigkeit von Hauttestungen in der Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis ist auch hier möglicherweise das Fehlen zuverlässig standardisierter Extrakte **(120,121)**.

Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Gesunden wiesen an exogen-allergischer Alveolitis erkrankte Landwirte im Hautallergietest eine vergleichbare Quote an positiven Hautreaktionen gegenüber ubiquitär vorkommenden Substanzen auf **(99)**.

An Farmerlunge erkrankte Landwirte in Wisconsin wiesen im Allergietest am häufigsten positive Hautreaktionen gegenüber Hausstaubmilben und Schimmelpilzen (*A. fumigatus* und *Cladosporium*) auf. Die Kontrollgruppe (Arbeiter ohne Kontakt zu landwirtschaftlichen Stäuben, Landwirte ohne bekannte exogen-allergische Alveolitis) reagierte am häufigsten gegen Extrakte aus Hausstaubmilben und Gräserpollen **(87)**.

Der Grund in der unterschiedlichen Bewertung der Hautallergietests könnte an der mangelnden Spezifität der eingesetzten Testsubstanzen liegen. So existieren zur Diagnostik von Schimmelpilzallergien nur wenige standardisierte Testextrakte, zum Beispiel für *A. fumigatus* und *Alternaria alternans*. Zusätzlich erschweren Kreuzreaktionen die Befundinterpretation. Kreuzreaktionen treten zum Beispiel zwischen den verschiedenen *Aspergillus*arten auf. Weitere Kreuzreaktionen sind bekannt, beispielsweise zwischen *Alternaria alternata* und *Cladosporium herbarum*, *Ulocladium species*, *Stemphylium species* und *Helminthosporium species* (2,68,73,100,138).

Wir stellten uns nun die Frage, inwieweit gegen die nachgewiesenen Schimmelpilze und die untersuchten Materialien spezifische IgE-Antikörper beziehungsweise IgG-Antikörper bei den Exponierten vorliegen und ob eine Übereinstimmung mit dem Allergietest vorliegt.

In unserer Untersuchung fanden sich gegen 4,5% der untersuchten Schimmelpilze bei 13,5% der Landwirte spezifische IgE-Antikörper, in der Gruppe 1 bei 26,7% und in der Gruppe 3 bei 9,1% der Landwirte. In der Gruppe 2 konnten bei keinem der Untersuchten spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden.

Gegen 5,7% der untersuchten Materialien ließen sich spezifische IgE-Antikörper bei 10,6% der Landwirte nachweisen, in der Gruppe 1 bei 12,1%, in der Gruppe 2 bei 13,0% und in der Gruppe 3 bei 6,9% der Landwirte.

Der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern bei positivem Allergietest gegen Schimmelpilze gelang in 0,9% der Untersuchungen. In der Gruppe 1 waren beide Untersuchungen bei 1,9% der Landwirte positiv. In den Gruppen 2 und 3 wies keiner der Untersuchten sowohl einen positiven Hauttest als auch spezifische IgE-Antikörper auf. Beide Untersuchungen waren ausschließlich gegenüber *Aspergillus species* positiv. Bei negativem Allergietest wiesen 1,5% der untersuchten Landwirte, alle in der Gruppe 1 (3,2%), IgE-Antikörper auf.

Gegenüber den landwirtschaftlichen Materialien waren beide Untersuchungen positiv bei 4,5% der Untersuchten. In der Gruppe 1 waren dies 6,8%, in der Gruppe 2 5,7% und in der Gruppe 3 1,5%. Fiel der Allergietest negativ aus, wiesen 1,7% der Landwirte spezifische IgE-Antikörper auf (4,6% in der Gruppe 3 und 1,4% in der Gruppe 1).

Die Bedeutung der spezifischen IgE-Antikörper in der Diagnostik des berufsbedingten Asthma bronchiale, ausgelöst durch Substanzen mit hohem Molekulargewicht oder Polysacchariden, ist unstrittig (86). Es sind mehr als 200 Substanzen bekannt, die in der Lage sind, ein berufsbedingtes Asthma bronchiale auszulösen (24,136,149). Eine Vielzahl dieser Asthma-Erkrankungen ist IgE-vermittelt. IgE-Antikörper sind aber nicht regelhaft nachzuweisen (137). So kann bei erhöhten spezifischen IgE-Spiegeln auf eine Exposition und eine immunologische Auseinandersetzung mit der entsprechenden Substanz geschlossen werden (48). Atopiker haben in bestimmten Berufen ein erhöhtes Risiko, sich mit berufsbedingten Allergenen zu sensibilisieren (125).

IgE-Antikörper können auch bei gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. So fanden Larsson et al. (1994) (75) bei 2 von 14 gesunden Probanden, von denen sich keiner im letzten Jahr vor der Untersuchung in einem Schweinestall aufgehalten hatte, spezifische IgE-Antikörper gegen Schweinestaub.

Rylander (1993) (116) ist der Ansicht, dass spezifische IgE-Antikörper in der Pathogenese der Hypersensitivitätspneumonie und bei der allergischen Spätreaktion - im Gegensatz zur Frühreaktion des berufsbedingten allergischen Asthma bronchiale - eine Rolle spielen.

Cuthbert und Jeffrey (1993) (31) fanden bei 290 in der Landwirtschaft Beschäftigten auf 102 Höfen in 21,0% der Untersuchungen Hinweise für das Vorliegen einer allergischen Erkrankung gegenüber Getreidestaub. In dieser Gruppe fanden sich bei einigen der Untersuchten typische Symptome ohne positive Hautreaktionen. Es fanden sich auch einige Landwirte mit positivem Hauttest (Pricktest) ohne Nachweis spezifischer

IgE-Antikörper. Die Autoren führen aus, dass der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper häufiger bei Atopikern auftritt, während Patienten mit einer singulären Sensibilisierung häufig keine IgE-Antikörper aufwiesen.

Bei IgE-Nachweis war in der Regel auch der Hauttest positiv. Untersuchungen über Schimmelpilzsensibilisierungen zeigten - abhängig von den untersuchten Schimmelpilzen - Übereinstimmungen von Hautallergietest (Pricktest) und IgE-Antikörpernachweis zwischen 12,5% und 60,0% **(1)**.

In unserer Untersuchung wiesen 13,5% der Landwirte gegen die nachgewiesenen Schimmelpilze und 10,6% der Landwirte gegen die Materialien IgE-Antikörper auf. Bei 22,2% der Schimmelpilze handelte es sich um *Verticillium*. Bei 11,2% in der Landwirte in Gruppe 1 (4,6% aller Landwirte) konnte bei fehlender Provokabilität die Diagnose eines berufsbedingten Asthma bronchiale auf Grund der Anamnese, des Schimmelpilznachweises in den eigenen Materialien und des Vorhandenseins von spezifischen IgE-Antikörpern gestellt werden.

Der Nachweis von IgE-Antikörpern gegen die untersuchten Materialien erbrachte keine Steigerung der Sensitivität in der Diagnostik des berufsbedingten allergischen Asthma bronchiale.

Gegenüber 11,2% der untersuchten Materialien wurden spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen (gegenüber Heu mit 17,1% und Stroh mit 8,7%). Der Nachweis erfolgte bei 18,2% der Landwirte (Gruppe 2: 36,4%; Gruppe 3: 12,0% und Gruppe 1: 10,0%).

Gegenüber 5,1% der gewachsenen Schimmelpilze konnten spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Der Nachweis erfolgte bei 12,7% der Landwirte (8,0% in Gruppe 1, 21,7% in Gruppe 2 und 8,7% in Gruppe 3).

Falsch negative Ergebnisse können abhängig von den verfügbaren Antikörpern und den verwendeten Labormethoden vorkommen **(117,120)**.

Es ist bekannt, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich niedrigere Konzentrationen an spezifischen IgG-Antikörpern produzieren **(90)** und weniger oft an einer exogen-allergischen Alveolitis erkranken **(147)**.

Im saisonalen Verlauf kommt es zur Veränderung des IgG-Spiegels. Er steigt im Winter während der Fütterungsperiode an. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Qualität der verwendeten Futter- und Einstreumaterialien für den Nachweis spezifischer IgG-Antikörper mitverantwortlich ist **(112)**. Dies erschwert den Nachweis.

Frauen zeigen auf Grund des höheren Nichtraucheranteils größere Schwankungen der IgG-Spiegel. Bei Allergenkarenz kann es zum völligen Verschwinden der IgG-Antikörper kommen **(15,63,123,124)**. In einer finnischen Studie fand sich ein Abfall der IgG-Spiegel eher bei älteren Landwirten, die sich aus der Landwirtschaft zurückgezogen hatten, während ein Anstieg bei jungen Landwirten, die voll im Beruf standen, beobachtet wurde **(63)**. Bei einer Untersuchung in Japan an 612 Milchbauern war der Anteil der Frauen mit spezifischem IgG überproportional hoch, was auf den hohen Nichtraucheranteil unter den Frauen zurückgeführt wurde **(57)**.

Pepys et al. (1962) (108) untersuchten drei Patientengruppen, die an Farmerlunge, allergischer bronchopulmonaler Aspergillose und an Sarkoidose erkrankt waren. Bei einer Vielzahl der Untersuchten in allen drei Gruppen, besonders bei den an Farmerlunge erkrankten, konnten gegenüber mehreren Schimmelpilzarten, Heu und Heubestandteilen IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Pepys kam zu dem Schluss, dass der Nachweis von IgG-Antikörpern Zeichen der stattgehabten Exposition, nicht aber einer Erkrankung sei.

Im Gegensatz dazu sehen andere Autoren den IgG-Antikörpernachweis als typisches Phänomen der exogen-allergischen Alveolitis. **Merchant (1986) (91)** spricht von

einem spezifischen IgG-Antikörpernachweis bei 90% der Patienten mit klinisch manifester exogen-allergischer Alveolitis.

Es besteht kein gesicherter Zusammenhang zwischen der Höhe der IgG-Antikörpertiter und der Schwere der Erkrankung. Gelegentlich werden trotz manifester Erkrankung keine IgG-Antikörper nachgewiesen **(124)**. Der Nachweis spezifischer IgG-Antikörper ist somit weder Ausdruck einer manifesten Erkrankung noch erlaubt er prognostische Aussagen. Er zeigt lediglich die stattgehabte Exposition gegenüber dieser Substanz an **(4)**.

Substanzabhängig wird der Anteil positiver IgG-Antikörper-Träger ohne Erkrankung an der Gesamtzahl der Exponierten mit 10% - 50% angegeben **(86,120,124)**. Sind IgG-Antikörper nachweisbar, soll sich das Risiko verdoppeln, an einer exogen-allergischen Alveolitis zu erkranken **(52)**.

Bei durch Getreidestaub ausgelösten Lungenerkrankungen kann es bei einem kleinen Anteil der an Bronchitis oder Asthma bronchiale Erkrankten zur Entwicklung von spezifischen IgG-Antikörpern, zum Beispiel gegen Getreidestaub, dessen Inhaltsstoffe bzw. gegen darin vorkommende Schimmelpilze kommen, ohne dass sie eine Wertigkeit in der Diagnose der getreidestaubbedingten Bronchitis oder des Asthma bronchiale besitzen würden **(40)**.

Von 1400 in Wisconsin untersuchten Landwirten wiesen 10% spezifische IgG-Antikörper auf. Die Prävalenz des IgG-Antikörpernachweises war erhöht bei Milchbauern, bei Bauern mit großen Höfen und mit hohem Rinderbestand. Zusätzlich wurden vermehrt spezifische IgG-Antikörper bei Landwirten nachgewiesen, die große Anbauflächen für Feldfrüchte bewirtschafteten. Bei Nichtrauchern war die Häufigkeit des Nachweises von IgG-Antikörpern achtmal, bei Exrauchern sechsmal höher als bei Rauchern **(51)**.

Der gleichzeitige Nachweis von Präzipitinen und einer positiven Hautreaktion gelang in einer Gruppe von 17

kanadischen Landwirten nur einmal. Der Hauttest wurde in dieser Untersuchung mit verschiedenen Schimmelpilzen sowie einem Extrakt aus eigenem Heu durchgeführt. (144).

Nach **Freedman et al. (1981) (47)** ist die Bestimmung von Präzipitinen nicht geeignet, um zwischen erkrankten und gesunden Landwirten zu unterscheiden.

In den letzten Jahren wird über die Rolle der IgG-Antikörper in der Pathogenese der Farmerlunge diskutiert. **Burrell und Rylander (1981) (17)** halten die spezifischen IgG-Antikörper nur für Expositionsmarker. **Vogelmeier et al. (1995) (142)** zweifeln ebenfalls an der pathogenetischen Rolle der IgG-Antikörper bei der Entstehung der exogen-allergischen Alveolitis.

In unserem Kollektiv (Gruppe 2) konnten bei fehlender Provokabilität unter Berücksichtigung der Anamnese, der klinischen Befunde und bei Nachweis von IgG-Antikörpern gegen die nachgewiesenen Schimmelpilze bei 8,3% der Landwirte (2,6% aller Landwirte) die Diagnose einer Farmerlunge gestellt werden. Der positive Nachweis der IgG-Antikörper in unserem Kollektiv wäre möglicherweise höher ausgefallen, wenn die Blutabnahme bei allen Untersuchten während der Zeit der maximalen Allergenexposition und nur bei symptomatischen Patienten erfolgt wäre (33,112).

Der geringe Grad der Übereinstimmung zwischen Hauttest und Antikörpernachweis in unserer Untersuchung hat mehrere Gründe. So wurden bei 35,7% der nachgewiesenen Schimmelpilzspezies keine Hauttests durchgeführt, davon in 56,3% wegen fehlender Testextrakte.

Ferner sind in den Testextrakten nicht immer die typischen Allergene enthalten (68). Auch kann es auf Grund von Kreuzreaktionen (71,138) zu Hautreaktionen ohne klinische Relevanz und damit ohne Antikörpernachweis kommen. Der niedrige Anteil an Übereinstimmung ist auch auf die niedrige Spezifität und

Sensitivität der IgG-Antikörperbestimmung zurückzuführen **(118)**.

Beim Vorliegen einer berufsbedingten Atemwegserkrankung vom Typ Farmerlunge bzw. einem allergischen Asthma bronchiale ist bei Nichterkennen von einer weiteren Gefährdung der Patienten auszugehen. Deshalb sollte mit einer Vielzahl von Methoden versucht werden, eine Diagnose zu stellen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden, neben der Anamnese, der Wertung der klinischen Symptome und der Untersuchungsbefunde, spezifische IgE- und IgG-Antikörper gegen die in den eigenen Materialien gewachsenen Schimmelpilze bestimmt.

Dadurch war es möglich, zusätzlich bei 4,6% der Landwirte ein berufsbedingtes Asthma bronchiale und bei 2,6% der Landwirte eine Farmerlunge festzustellen, die ansonsten nicht diagnostiziert worden wäre.

5. Zusammenfassung

Ziel unserer Untersuchung war es, zu überprüfen, ob der Schimmelpilznachweis in landwirtschaftlichen Materialien, die Allergietestung mit den Materialien und den gewachsenen Schimmelpilzen sowie der Antikörpernachweis (IgE, IgG) die Diagnostik des allergischen Asthma bronchiale bzw. der exogen-allergischen Alveolitis vom Typ Farmerlunge der Landwirte verbessern kann.

Es werden zahlreiche Methoden eingesetzt, um berufsspezifische Atemwegserkrankungen zu diagnostizieren. Alle eingesetzten Methoden sind für sich allein nicht in der Lage, eine Diagnose zu sichern, da entweder keine Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsbildern herausgearbeitet werden können (Lungenfunktion) oder es zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen kommen kann (Antikörpernachweis, inhalative Provokation, Allergietests).

Deshalb ist man in der Diagnostik dieser Gruppe von Krankheiten auf die synoptische Betrachtung möglichst vieler Informationen angewiesen. Erkenntnistheoretische Probleme entstehen, wenn mit den klassischen Methoden die Diagnose trotz dringenden Verdachts nicht gestellt werden kann und beispielsweise die Durchführung einer inhalativen Provokation nicht möglich ist. Da bei Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit von einer weiteren Gefährdung der Patienten auszugehen ist, muss versucht werden, mit anderen Methoden eine ätiologische Klärung herbeizuführen.

Wir konnten zeigen, dass trotz der nur geringen Übereinstimmung von Allergiehauttest und Antikörpernachweis im Serum ein nicht unerheblicher Teil der untersuchten Landwirte entweder positive Allergiehauttestergebnisse oder IgE- bzw. IgG-Antikörper aufwies. Ein wichtiges Ergebnis ist, dass eine Vielzahl von Schimmelpilzen mit den routinemäßig durchgeführten Allergietests nicht erfasst wird.

Mit der Routinediagnostik (inhalative Provokation, Allergietest, Labor, klinische Untersuchung, Bestimmung von IgE- und IgG-Antikörpern mit kommerziellen Extrakten, etc.) gelingt es nicht bei allen Landwirten, mit Verdacht auf das Vorliegen einer berufsbedingten Atemwegserkrankung, diese nachzuweisen. Ergänzt man die Diagnostik durch den kulturellen Nachweis von Schimmelpilzen in den mitgebrachten landwirtschaftlichen Materialien und die Bestimmung von IgE- und IgG-Antikörpern gegen diese Schimmelpilze erhöht sich der Anteil der Landwirte mit nachgewiesener Berufskrankheit um 8,3 %.

Ein weiteres Ergebnis war des häufigen Vorkommens des Pilzes *Verticillium* in landwirtschaftlichen Materialien in Schwaben. Dies war bis jetzt nur von wenigen Autoren beschrieben worden. Die Möglichkeit des Auftretens allergischer Reaktionen gegen diesen Schimmelpilz ist bekannt. Mit 22,2% konnten auffallend häufig gegen diesen Schimmelpilz spezifische IgE-Antikörper der RAST-Klassen II und höher nachgewiesen werden.

Neben *Verticillium* waren *Mycelia*, *Paecilomyces* und *Geotrichum* häufig in den untersuchten landwirtschaftlichen Materialien nachgewiesen worden. Es sollte versucht werden kommerzielle Extrakte dieser Schimmelpilze zur Allergietestung und zur Bestimmung spezifischer IgG- und IgE-Antikörper zu entwickeln, um eine routinemäßige Testung zu ermöglichen.

Zusätzlich sollte bei allen Patienten, bei denen der Verdacht auf eine berufsbedingte landwirtschaftliche Atemwegserkrankung besteht und eine Diagnosesicherung mit den klassischen Methoden nicht möglich ist, deren eigene landwirtschaftliche Materialien mykologisch untersucht werden. Gegen die Materialien und die darin nachgewiesenen Schimmelpilze sollten IgG- und spezifische IgE-Antikörper bestimmt werden, um so alle Möglichkeiten der Diagnostik von berufsbedingten Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft auszuschöpfen und die Sensitivität der Diagnostik zu steigern.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Aas K, Leegaard J, Aukrust L, Grimmer O: Immediate type hypersensitivity to common moulds. Comparison of different diagnostic materials. *Allergy* 35: 443-451 (1980)
- (2) Aas K, Aukrust L: Immediate hypersensitivity responses to fungal agents. In: Al-Doory Y, Domson JF (Hrsg) *Mould Allergy*. Lea and Febiger, Philadelphia, S. 133-146 (1984)
- (3) Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, Devienne A, Garnier R, Iwatsubo Y: Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 10: 55-58 (1997)
- (4) Bartmann K: Immunological diagnostic laboratory tests. *Prax Pneumol* 33: 1-14 (1979)
- (5) Barzo P, Molnar L, Csokonay L: Allergische Alveolitis bei Beschäftigten in der Landwirtschaft verursacht durch thermophile Bakterien oder Pilze. *Z Erkr Atmungsorgane* 173: 151-160 (1989)
- (6) Bauer MA, Coppolo DP: Agricultural lung disease: Prevention. *Semin Respir Med* 14: 83-89 (1993)
- (7) Baur X: Exogen-allergische Alveolitis. *Atemw - Lungenkrkh* 15: 222-225 (1989)
- (8) Beckett WS: The epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 161-164 (1994)
- (9) Bergmann KC, Costabel U, Knape H, Kroidl R, Müller-Wening D, Repp H, Rust M, Schwarz H, Sennekamp J: Empfehlungen zur Diagnosestellung einer exogen-allergischen Alveolitis. *Allergologie* 13: 111-112 (1990)
- (10) Bergmann KC, Kroidl R, Liebetrau G, Müller-Wening D, Sennekamp J, Vogelmeier C: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur inhalativen Provokationstestung bei exogen-allergischer Alveolitis. *Pneumologie* 52: 444-446 (1998)
- (11) Berufskrankheitenverordnung. BGBl I: 2623-2626 (1997)

- (12) Blanc P: Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 92: 613-617 (1987)
- (13) Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer, Heidelberg, S. 128-145 (1993)
- (14) Bousquet J, Vergnenègre A: Agricultural Asthma. In: Michel FB, Bousquet J, Chodard Ph (Hrsg) Highlights in Asthmology. Springer, New York, S. 331-342 (1987)
- (15) Braun SR, do Pico GA, Tsiatis A, Horvath E, Dickie HA, Rankin J: Farmer's lung disease: long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis* 119: 185-191 (1979)
- (16) Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wüthrich B: Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 29: 28-34 (1999)
- (17) Burrell R, Rylander R: A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir Dis* 62: 332-343 (1981)
- (18) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 320: 271-277 (1989)
- (19) Campbell AR, Swanson MC, Fernandez-Caldas E, Reed CE, May JJ, Pratt DS: Aeroallergens in dairy barns near Coopers-town, New York and Rochester, Minnesota. *Am Rev Respir Dis* 140: 317-320 (1989)
- (20) Cartier A, Bernstein IL, Burge PS, Cohn JR, Fabbri LM, Hargreave FE, Malo JL, McKay RT, Salvaggio JE: Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 84: 823-829 (1989)
- (21) Cartier A: Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 153-160 (1994)

- (22) Castellan RM, Olenchock SA, Hankinson JL, Millner PD, Cocke JB, Bragg CK, Perkins HH Jr, Jacobs RR: Acute bronchoconstriction induced by cotton dust: dose-related responses to endotoxin and other dust factors. *Ann Intern Med* 101: 157-163 (1984)
- (23) Chan-Yeung M, Schulzer M, MacLean L, Dorken E, Grzybowski S: Epidemiologic health survey of grain elevator workers in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 121: 329-338 (1980)
- (24) Chan-Yeung M, Malo JL: Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 346-371 (1994)
- (25) Chan-Yeung M, Malo JL: Occupational asthma. *N Engl J Med* 333: 107-112 (1995)
- (26) Clancy RL, Ruhno J, Scicchitano R, Cripps AW, Hensley MJ, Saunders NA, Wrigley C, Walsh B, Sutherland DC: Wheatdust associated respiratory disease in a farming community. *Aust N Z J Med* 21: 222-226 (1991)
- (27) Clark S, Rylander R, Larsson L: Airborne bacteria, endotoxin and fungi in dust in poultry and swine confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J* 44: 537-541 (1983)
- (28) Clark S: Health effects of organic dusts in the farm environment. Report on prevention and control. *Am J Ind Med* 10: 267-273 (1986)
- (29) Cockcroft DW: Occupational asthma. *Ann Allergy* 65: 169-175 (1990)
- (30) Cormier Y, Boulet LP, Bedard G, Tremblay G: Respiratory health of workers exposed to swine confinement buildings only or to both swine confinement buildings and dairy barns. *Scand J Work Environ Health* 17: 269-275 (1991)
- (31) Cuthbert OD, Jeffrey IG: Barn allergy: An allergic respiratory disease of farmers. *Semin Respir Med* 14: 73-82 (1993)
- (32) Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A: Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest* 95: 1244-1247 (1989)

- (33) Dalphin JC, Pernet D, Reboux G, Martinez J, Dubiez A, Barale T, Depierre A: Influence of mode of storage and drying of fodder on thermophilic actinomycete aerocontamination in dairy farms of the Doubs region of France. *Thorax* 46: 619-623 (1991)
- (34) Darke CS, Knowelden J, Lacey J, Milford Ward A: Respiratory disease of workers harvesting grain. *Thorax* 31: 294-302 (1976)
- (35) de Meer G, Kerkhof M, Kromhout H, Schouten JP, Heederik D: Interaction of atopy and smoking on respiratory effects of occupational dust exposure: a general population-based study. *Environ Health* 3: 6-12 (2004)
- (36) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Allgemeiner Staubgrenzwert. In: Greim H (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. WILEY-VCH, Weinheim, S. 1-32 (1997)
- (37) Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL: Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 969-980 (1994)
- (38) DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). MAK- und BAT-Liste. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 33. Verlag Chemie, Weinheim (1997)
- (39) Donham KJ, Scallion LJ, Popendorf W, Treuhaft MW, Roberts RC: Characterization of dusts collected from swine confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J* 47: 404-410 (1986)
- (40) do Pico GA: Hazardous exposure and lung disease among farm workers. *Clin Chest Med* 13: 311-328 (1992)
- (41) Dosman JA, McDuffie HH, Pahwa P: Atopic status as a factor in job decision making in grain workers. *J Occup Med* 33: 1007-1010 (1991)

- (42) Edwards JH, Davies BH: Inhalation challenge and skin testing in farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 68: 58-64 (1981)
- (43) Environmental and occupational asthma. Reports of the Working Groups. *Chest* 98: 240-250 (1990)
- (44) Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Pekkanen J, Husman K, Terho EO: Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls. *Eur Respir J* 10: 2046-2050 (1997)
- (45) Fink JN, Sosman AJ, Barboriak JJ, Schlueter DP, Holmes RA: Pigeon breeders' disease. A clinical study of a hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 68: 1205-1219 (1968)
- (46) Frank A: Farmerlunge. *Atemw - Lungenkrkh* 11: 269-283 (1985)
- (47) Freedman PM, Ault B, Zeiss CR, Treuhaft MW, Roberts RC, Emanuel DA, Baldauf MC, Marx JJ: Skin testing in farmers' lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 67: 51-58 (1981)
- (48) Gautrin D, Vandenplas O, Dewitte JD, L'Archeveque J, Leblanc C, Trudeau C, Paulin C, Arnoud D, Morand S, Comtois P: Allergenic exposure, IgE-mediated sensitization, and related symptoms in lawn cutters. *J Allergy Clin Immunol* 93: 437-445 (1994)
- (49) Gonsior E: Richtlinien für die Durchführung von bronchialen Provokationen mit Allergenen und pharmakodynamischen Substanzen bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Allergologie* 7: 238-242 (1984)
- (50) Gregory PH, Lacey ME, Festenstein GN, Skinner FA: Microbial and biochemical changes during the moulding of hay. *J Gen Microbiol* 33: 147-174 (1963)
- (51) Gruchow HW, Hoffmann RG, Marx JJ, Emanuel DA, Rimm AA: Precipitating antibodies to farmer's lung antigens in a Wisconsin farming population. *Am Rev Respir Dis* 124: 411-415 (1981)
- (52) Guernsey JR, Morgan DP, Marx JJ, Horvath E, Pierce WE, Merchant JA: Respiratory disease with relative to farmer's lung disease antibody status. Preliminary findings. In:

- Dosman JA, Chockroft DW (Hrsg) Principles of health and safety in agriculture. CRC Press, Boca Raton, S. 81-84 (1989)
- (53) Hapke EJ, Seal RM, Thomas GO, Hayes M, Meek JC: Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. Thorax 23: 451-468 (1968)
- (54) Harber P, Scanlon PD, do Pico G, Garshick E: Role of chest physicians in detection and treatment of occupational and environmental respiratory disease. A practice survey. Chest 107: 1156-1161 (1995)
- (55) Heino M, Monkare S, Haahtela T, Laitinen LA: An electron-microscopic study of the airways in patients with farmer's lung. Eur J Respir Dis 63: 52-61 (1982)
- (56) Hendrick DJ: Management of occupational asthma. Eur Respir J 7: 961-968 (1994)
- (57) Homma Y, Terai T, Matsuzaki M: Incidence of serum-precipitating antibodies to farmer's lung antigens in Hokkaido. Respiration 49: 300-306 (1986)
- (58) Iversen M, Dahl R, Korsgaard J, Hallas T, Jensen EJ: Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. Thorax 43: 872-877 (1988)
- (59) Iversen M, Dahl R, Jensen EJ, Korsgaard J, Hallas T: Lung function and bronchial reactivity in farmers. Thorax 44: 645-649 (1989)
- (60) Iversen M, Dahl R: Allergy to storage mites in asthmatic patients and its relation to damp housing conditions. Allergy 45: 81-85 (1990)
- (61) Iversen M, Pedersen B: Relation between respiratory symptoms, type of farming, and lung function disorders in farmers. Thorax 45: 919-923 (1990)
- (62) Iversen M, Pedersen B: The prevalence of allergy in Danish farmers. Allergy 45: 347-353 (1990)
- (63) Katila ML, Ojanen TH, Mäntyjärvi RA: Significance of IgG antibodies against environmental microbial antigens in a farming population. Clin Allergy 16: 459-467 (1986)

- (64) Kennedy SM, Dimich-Ward H, Desjardins A, Kassam A, Vedal S, Chan-Yeung M: Respiratory health among retired grain elevator workers. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 59-65 (1994)
- (65) Kommission der Europäischen Gemeinschaft: Leitfaden für die praktische Durchführung der Untersuchung der ventilatorischen Funktion durch die Spirographie. *Schr. Arbeitshygiene und Arbeitsmedizin* Nr. 11, Luxemburg (1971)
- (66) Kotimaa MH, Terho EO, Husman K: Airborne moulds and actinomycetes in work environment of farmers. *Eur J Respir Dis* 152: 91-100 (1987)
- (67) Kotimaa MH, Oksanen L, Koskela P: Feeding and bedding materials as sources of microbial exposure on dairy farms. *Scand J Work Environ Health* 17: 117-122 (1991)
- (68) Kozak PP, Hoffmann DR: A critical review of diagnostic procedure for mould allergy. In: Al-Doory Y, Domson JF (Hrsg) *Mould allergy*. Lea and Febiger, Philadelphia, S. 157-187 (1984)
- (69) Kroidl RF: In-vivo-Methoden der praktischen Allergiediagnostik. *Atemw - und Lungenkrkh* 18: 29-36 (1992)
- (70) Kroidl RF, Schwichtenberg U: Allergien vom Typ I in der Landwirtschaft. *Allergologie* 22: 230-236 (1999)
- (71) Kryda MJ, Marx JJ, Emanuel DA: Farmer's lung disease and other hypersensitivity pneumonitides. In: Sarosi GA, Davies SF (Hrsg) *Fungal diseases of the lung*. Raven Press, New York, S. 215-228 (1993)
- (72) Kurup VP, Barboniak JJ, Fink JN: Hypersensitivity pneumonitis. In: Al-Doory Y, Domson JF (Hrsg) *Mould Allergy*. Lea and Febiger, Philadelphia, S. 216-243 (1984)
- (73) Kurup VP, Shen HD, Banerjee B: Respiratory fungal allergy. *Microbes Infect* 2: 1101-1110 (2000)
- (74) Lam S, Tan F, Chan H, Chan-Yeung M: Relationship between types of asthmatic reaction, nonspecific bronchial reactivity, and specific IgE antibodies in patients with red cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 72: 134-139 (1983)

- (75) Larsson KA, Eklund AG, Hansson LO, Isaksson BM, Malmberg PO: Swine dust causes intense airways inflammation in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 973-977 (1994)
- (76) Liebetrau G, Mäder I, Treutler D, Wiesner Ch: Zur Epidemiologie von Alveolitiden und Lungenfibrosen. *Allergologie* 15: 15-20 (1992)
- (77) Liebetrau G: Epidemiologie vorwiegend berufsbedingter bronchopulmonaler Erkrankungen. *Pneumologie* 48: 391-394 (1994)
- (78) Lopez M, Salvaggio JE: Molds. In: Michel FB, Bousquet J, Chodard Ph (Hrsg) *Highlights in Asthmology*. Springer, New York, S. 322-325 (1987)
- (79) Louhelainen K, Kangas J, Husman K, Terho EO: Total concentrations of dust in the air during farm work. *Eur J Respir Dis Suppl* 152: 73-79 (1987)
- (80) Malmberg P, Palmgren U, Rask-Andersen A: Relationship between symptoms and exposure to mold dust in Swedish farmers. *Am J Ind Med* 10: 316-317 (1986)
- (81) Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM, Zhiping W: Importance of the time interval between FEV₁ measurements in a methacholine provocation test. *Eur Respir J* 6: 680-686 (1993)
- (82) Malmberg P, Rask-Andersen A: Organic dust toxic syndrome. *Semin Respir Med* 14: 38-48 (1993)
- (83) Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L: Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest* 103: 1202-1209 (1993)
- (84) Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, di Stefano A, Chitano P, Boschetto P, Ciaccia A, Fabbri LM: Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 544-554 (1994)
- (85) Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM: Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 280-305 (2005)

- (86) Marx JJ, Guernsey J, Emanuel DA, Merchant JA, Morgan DP, Kryda M: Cohort studies of immunologic lung disease among Wisconsin dairy farmers. *Am J Ind Med* 18: 263-268 (1990)
- (87) Marx JJ, Twiggs JT, Ault BJ, Merchant JA, Fernandez-Caldas E: Inhaled aeroallergen and storage mite reactivity in a Wisconsin farmer nested case-control study. *Am Rev Respir Dis* 147: 354-358 (1993)
- (88) May JJ: Agriculture work practices and health consequences. *Semin Respir Med* 14: 1-7 (1993)
- (89) McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK: Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 57: 823-829 (2000)
- (90) McSharry C, Banham SW, Boyd G: Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin Allergy* 15: 487-494 (1985)
- (91) Merchant JA: Agricultural respiratory diseases. *Semin Respir Med* 7: 211-224 (1986)
- (92) Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC: Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 48: 292-298 (1991)
- (93) Merget R, Schultze-Werninghaus G: Bronchiale Provokation. In: Przybilla B, Bergmann KC, Ring J (Hrsg) *Praktische allergologische Diagnostik*. Steinkopf, Darmstadt, S. 114-124 (2000)
- (94) Moira CY, Enarson DA, Kennedy SM: The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis* 145: 476-487 (1992)
- (95) Monsó E, Magarolas R, Radon K, Danuser B, Iversen M, Weber C, Opravil U, Donham KJ, Nowak D: Respiratory symptoms of obstructive lung disease in European crop farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1246-1250 (2000)
- (96) Morell F, Orriols R, Molina C: Usefulness of skin test in Farmer's lung. *Chest* 87: 202-205 (1985)

- (97) Müller-Wening D, Karg O, Maier K, Blaha H: Begutachtung von exogenen, berufsbedingten Lungenschädigungen am Beispiel der Farmerlunge. Wien Med Wschr 132: 51-57 (1982)
- (98) Müller-Wening D, Repp H: Investigation on the protective value of breathing masks in farmer's lung using an inhalation provocation test. Chest 95: 100-105 (1989)
- (99) Müller-Wening D, Repp H, Eickert C: Der Einfluss einer standardisierten Heuexposition auf Gesunde und Farmerlungenkranke unter besonderer Berücksichtigung der bronchoalveolären Lavage. Pneumologie 43: 456-463 (1989)
- (100) Müller-Wening D: Klinik der exogen-allergischen Alveolitis. Allergologie 13; 91-103 (1990)
- (101) Müller-Wening D, Neuhauss M: Protective effect of respiratory devices in farmers with occupational asthma. Eur Respir J 12: 569-572 (1998)
- (102) Mücken H, Bergmann KC: Vorratsmilben: Hohe Sensibilisierung, geringe Aktualität? Allergologie 15: 202-209 (1992)
- (103) Nikolaus J, Wettengel R: Problematik der Schimmelpilzallergie als Ursache obstruktiver Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft. Allergologie 20: 31-35 (1994)
- (104) Novey HS, Bernstein IL, Mihalas LS, Terr AI, Yunginger JW: Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight (HMW) allergens. Report of the Subcommittee on the Clinical Evaluation of Occupational Asthma due to HMW Allergens. J Allergy Clin Immunol 84: 829-833 (1989)
- (105) Nowak D: Obstruktive Atemwegserkrankungen bei Landwirten: Epidemiologie und Risikofaktoren. Atemw-Lungenkrkh 20: 5-16 (1994)
- (106) Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M: Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. Eur Respir J 13: 489-495 (1999)

- (107) Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, di Franco A, Giannini D, Dente FL, Giuntini C: Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 761-767 (1994)
- (108) Pepys J, Riddell RW, Citron KM, Clayton YM: Precipitins against extracts of hay and moulds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma, and sarcoidosis. *Thorax* 17: 366-374 (1962)
- (109) Pepys J: Skin testing. *Br J Hosp Med* 19: 413-417 (1975)
- (110) Pratt DS, May JJ, Reed CE, Swanson MC, Campbell AR, Piacitelli L, Olenchock S, Sorensen W: Massive exposure to aeroallergens in dairy farming: radioimmunoassay results of dust collection during bedding chopping with culture confirmation. *Am J Ind Med* 17: 103-104 (1990)
- (111) Rask-Andersen A: Allergic alveolitis in Swedish farmers. *Ups J Med Sci* 94: 271-285 (1989)
- (112) Rautalahti M, Terho EO, Ojanen T: Changes in the titers of IgG antibodies against farmer's lung antigens in the sera of healthy dairy farmers. *Ann Allergy* 64: 455-458 (1990)
- (113) Renz H: Atopie und Allergie. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books, Frankfurt/Main, S. 792-803 (2000)
- (114) Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1-76 (1998)
- (115) Rothe TB: Die Einflussfaktoren des Gesamt-IgE-Spiegels. *Med Dissertation, Universität Freiburg* (1989)
- (116) Rylander R: Organic dust and cell reactions. *Semin Respir Med* 14: 15-19 (1993)
- (117) Salvaggio JE, Karr RM: Hypersensitivity pneumonitis; state of the art. *Chest* 75: 270-274 (1979)
- (118) Salvaggio JE: Robert A. Cooke memorial lecture. Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 79: 558-571 (1987)
- (119) Schultze-Werninghaus G, Baur X, Debelic M, Fuchs E, Geisler L, Hofmann D, Jorde W, Kersten W, Kroidl R, Kunkel

- G: Allergiediagnostik bei Atemwegserkrankungen in der Praxis. Pneumologie 48: 300-304 (1994)
- (120) Selman M, Chapela R, Raghu G: Hypersensitivity pneumonitis: Clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies. Semin Respir Med 14: 353-364 (1993)
- (121) Sennekamp J: Diagnose und Therapie der umweltbedingten Typ-III-Allergie der Lunge. Allergologie 8: 227-230 (1985)
- (122) Sennekamp J: Exogen allergische Alveolitis. In: Konietzko J, Dupuis H (Hrsg) Handbuch der Arbeitsmedizin: Arbeitsphysiologie, Arbeitspathologie, Prävention. ecomed, Landsberg, München, Zürich, S. 1-16 (1989)
- (123) Sennekamp J: Exogen-allergische Alveolitis. Dustris, München-Deisenhofen, S. 100-124 (1998)
- (124) Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M, Baur X, Bergmann KC, Costabel U, Kirsten D, Koschel D, Kroidl R, Liebetrau G, Nowak D, Schreiber J, Vogelmeier C: Guidelines for Diagnosing Extrinsic Allergic Alveolitis (Hypersensitivity Pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group). Pneumologie 61: 52-56 (2007)
- (125) Slovak AJ, Orr RG, Teasdale EL: Efficacy of the helmet respirator in occupational asthma due to laboratory animal allergy (LAA). Am Ind Hyg Assoc J 46: 411-415 (1985)
- (126) Smidt U, Nerger K: Sollwerte-Normalwerte-Referenzwerte. Atemw - und Lungenkrkh 4: 174-191 (1976)
- (127) Smith DD: Medical-legal definition of occupational asthma. Chest 98: 1007-1011 (1990)
- (128) Solal-Celigny P, Laviolette M, Hebert J, Cormier Y: Immune reactions in the lungs of asymptomatic dairy farmers. Am Rev Respir Dis 126: 964-967 (1982)
- (129) Solomon WR, Mathews KP: Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton E Jr, Reed CE, Adkinson NF Jr, Yunginger JW (Hrsg) Allergy, Principles and Practice. C.V. Mosby, St. Louis, S. 342-358 (1988)

- (130) Tarlo SM, Liss G, Corey P, Broder I: A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups. *Chest* 107: 634-641 (1995)
- (131) Terho EO: Extrinsic allergic alveolitis - the state of the art. *Eur J Respir Dis* 63: 10-26 (1982)
- (132) Terho EO, Husman K, Vohlonen I, Heinonen OP: Atopy, Smoking and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 41: 300-305 (1987)
- (133) Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, Ghafouri MA, Oehlerking M, Rennard SI: Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 140: 1527-1537 (1989)
- (134) Ulmer WT, Reichel G, Nolte D, Islam MS: Die Lungenfunktion, Physiologie und Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart (1991)
- (135) van Hage-Hamsten M, Johansson SG, Hoglund S, Tull P, Wiren A, Zetterstrom O: Storage mite allergy is common in a farming population. *Clin Allergy* 15: 555-564 (1985)
- (136) van Kampen V, Merget R, Baur X: Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 38: 164-218 (2000)
- (137) Venables KM: Prevention of occupational asthma. *Eur Respir J* 7: 768-778 (1994)
- (138) Vijay HM, Thaker AJ, Banerjee B, Kurup VP: Mold allergens In: Lockey RF, Bukantz SC (Hrsg) *Allergens and Allergen Immunotherapy*; Marcel Dekker, New York, S 115-143 (1999)
- (139) Virchow C: Sputumeosinophilie bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Z Erkr Atmungsorgane Folia Bronchol* 138: 50-60 (1973)
- (140) Vogelmeier C, Baur X, König G, Fruhmann G: Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis: Heustaub-Testung bei nichtexponierten Kontrollpersonen. *Prax Klin Pneumol* 41: 645-646 (1987)
- (141) Vogelmeier C, Baur X, König G, Mauermayer R, Fruhmann G: Der Heustaubexpositionstest in der Diagnostik der Farmer-

- lunge: Staubmessungen und Testungen von Kontrollpersonen. Prax Klin Pneumol 42: 749-752 (1988)
- (142) Vogelmeier C, Mazur G, Pethran A, Beinert T, Buhl R, Becker WM: Immunpathogenese der exogen-allergischen Alveolitis. Immun Infekt 23: 86-91 (1995)
- (143) Vohlonen I, Tupi K, Terho EO, Husman K: Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to the geographical location of the farm and to the work of farmers. Eur J Respir Dis Suppl 152: 37-46 (1987)
- (144) Wardrop VE, Blyth W, Grant IW: Farmer's lung in a group of Scottish dairy farms. Br J Ind Med 34: 186-195 (1977)
- (145) Warren CP, Cherniack RM, Tse KS: Hypersensitivity reactions to grain dust. J Allergy Clin Immunol 53: 139-149 (1974)
- (146) Warren CP: Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. Thorax 32: 567-569 (1977)
- (147) Williams JV: Inhalation and skin tests with extracts of hay and fungi in patients with farmer's lung. Thorax 18: 182-196 (1963)
- (148) Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, McCowage G, Killalea T: Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. Thorax 42: 361-368 (1987)
- (149) www. asmanet.com. Date last update: continuous
- (150) Zejda JE, Dosman JA: Respiratory disorders in agriculture. Tuber Lung Dis 74: 74-86 (1993)
- (151) Zejda JE, Hurst TS, Rhodes CS, Barber EM, McDuffie HH, Dosman JA: Respiratory health of swine producers. Focus on young workers. Chest 103: 702-709 (1993)
- (152) Zejda JE, McDuffie HH, Dosman JA: Respiratory effects of exposure to grain dust. Semin Respir Med 14: 20-30 (1993)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Jürgen Behr danke ich für die Übernahme der Betreuung der Promotionsarbeit.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Krawietz möchte ich für seine Geduld während der Promotion danken.

Ich möchte mit dieser Promotionsarbeit an Dr. Dietrich Müller-Wening erinnern, der leider viel zu früh verstorben ist.

Für die Durchsicht dieser Arbeit danke ich Frau Vasold.

Lebenslauf

Name, Vorname: Kaldune, Stefan Kurt
Geburtstag und -ort: 08.12.1960, 87600 Kaufbeuren
Anschrift: Pütrichstraße 4
81667 München
Tel.: 089/ 48002928
Familienstand: Ledig

Ausbildung:

Schulbildung: 9/1967 bis 6/1980 vier Jahre Volksschule in Ottobrunn, Carolinensiel und Wittmund
neun Jahre Gymnasium in Jever und Miesbach
Abschluß: allgemeine Hochschulreife

Studium: 11/1981 bis 11/1988 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München,
3. Staatsexamen 1988

Wehrpflicht: 7/1980 bis 9/1981

Berufliche Tätigkeiten:

5/1986 bis 10/1989 Stationsarbeit als Pfleger im Klinikum Rechts der Isar, München

11/1989 bis 10/1990 AIP bei Dr. W. Weede, Facharzt für Lungen- und Bronchialheilkunde
Bülowstraße 5, 81679 München

11/1990 bis 12/1992 AIP und Assistentenstelle
Hochgebirgsklinik Davos - Wolfgang
CH-7265 Davos - Wolfgang
Chefarzt: Prof. Dr. Chr. Virchow, ab 8/1991
Dr. M. Schmitz und Dr.G. Menz

2/1993 bis
7/1995 Assistentenstelle
 Zusamklinik der LVA-Schwaben
 Paracelsusstraße 3, 86441 Zusmarshausen
 Chefarzt: Dr. D. Müller-Wening

8/1995 bis
heute Assistentenstelle
 Klinikum Rosenheim
 1. Med. Klinik
 Pettenkoferstraße 10
 83022 Rosenheim
 Chefarzt: Prof. Dr. W. Krawietz

Anerkennungen

01.05.1991 Approbation

30.03.2000 Internist

26.07.2000 Pneumologie

19.04.1995 Allergologie