

Asthma bronchiale und Schimmelpilzexposition im Kindes- und Jugendalter

Jens-Oliver Steiß

Korrespondenzadresse: Priv. Doz. Dr. Jens-Oliver Steiß, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Justus-Liebig-Universität Gießen, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Feulgenstraße 12, 35385 Gießen; E-Mail: Jens-Oliver.Steiss@paediat.med.uni-giessen.de

Zusammenfassung

Das Auftreten eines Schimmelpilzbefalls wird von der Bevölkerung als das relevanteste Innenraumschadstoffproblem angesehen. Die Problematik der Schimmelpilzexposition bedarf einer Versachlichung in der Öffentlichkeit. Durch gemeinsame Anstrengung von Fachgesellschaften und Industrie kann eine Verbesserung der medizinisch-diagnostischen und therapeutischen Methoden erzielt werden. Außerdem muss die Aus- und Fortbildung von Ärzten zu dieser Thematik verstärkt werden. Bei Berücksichtigung aller Fakten und Erkenntnisse ist eine sinnvolle und erfolgreiche Diagnostik, Prävention und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Asthma und Schimmelpilzallergie möglich.

Schlagwörter: Schimmelpilze, Asthma, Allergien, Kinder- und Jugendalter

Abstract

Asthma and mould exposure in childhood and adolescence

The appearance of a mould infestation is seen by the general public as the most relevant of indoor toxic substance problems. The complexity of the problems of mould exposure requires an objectification in the public. An improvement of the medical diagnostic and therapeutic methods can be made through a collective effort by professional associations and industry. Furthermore, the education and further training of doctors related to this subject must be increased. When taking all facts and findings into consideration a sensible and successful clinical diagnostics, prevention and therapy of children and adolescents with asthma and mould allergies is possible.

Keywords: Moulds, asthma, allergies, children, adolescents

1 EINLEITUNG

Das Asthma bronchiale ist mit ca. 8-10% die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter, bei wenigstens 70% der Kinder liegt das Manifestationsalter vor dem fünften Lebensjahr (Asher et al. 2006). Atemnot, Engegefühl in der Brust und nächtlicher Husten können die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familie stark beeinträchtigen. Pathophysiologisch liegt dem Asthma bronchiale eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch eine bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegsobstruktion, insbesondere im Bereich der kleinen Atemwege zugrunde (Asher et al. 2006, Steiß und Lindemann 2007). Bereits bei leichtem Asthma ist häufig eine chronische Entzündung feststellbar. Es handelt sich beim Asthma bronchiale um eine multifaktorielle Erkrankung, die auf der Basis genetischer, epigenetischer und umweltbedingter Risikofaktoren entsteht (Kumar et al. 2009). Angesichts der Zunahme von Asthmaerkrankungen in den letzten Jahrzehnten wurde aktuell eine nationale Versorgungsleitlinie für die Diagnostik und Therapie des Asthma verfasst (Berdel et al. 2008).

Nicht selten liegen Asthma-ähnliche Symptome intermittierend bei Säuglingen und Kleinkindern vor, die zu rezidivierenden infektassoziierten obstruktiven Bronchitiden neigen. Bei vielen dieser Patienten klingt diese Problematik im Verlauf des Kleinkindalters wieder ab. Allergisch bedingte Asthmaerkrankungen beginnen meist später. Dabei sind Allergien der stärkste prädisponierende Faktor bei der Entwicklung eines Asthma im Kindes- und Jugendalter. Innerhalb des Spektrums verschiedener Allergene kommt Pollen, Hausstaubmilben und Tierhaaren die Hauptbedeutung zu (Burbach et al. 2009).

Jedoch dürfen auch Schimmelpilze nicht vernachlässigt werden. Pilzsporen sind als mögliche Verursacher von Atemwegsallergien schon seit langem bekannt. Asthma ist die Hauptmanifestation von IgE-vermittelten Pilzallergien, da Schimmelpilzsporen direkt in die Bronchiolen gelangen können (s.u.). Gerade bei Kindern und Jugendlichen sind Exposition und Sensibilisierung gegen spezifische Schimmelpilzallergene mit schweren Asthmaexazerbationen assoziiert. Schimmelpilze sind in unserer Umwelt ubiquitär verbreitet, und Pilzsporen kommen zu jeder Jahreszeit in der Atmosphäre vor (Helbling 2003).

2 SCHIMMELPILZE ALS ALLERGENE

Die Zahl der Schimmelpilzarten weltweit wird auf über eine Million geschätzt, von denen ca. 100.000 wissenschaftlich erfasst sind. Die Pilzsporen sind zwischen 3 und 200 µm groß, wobei Sporen mit einem Durchmesser von < 10 µm direkt in den Bereich der Bronchiolen gelangen. Selbst die relativ großen *Alternaria*sporen und deren Extrakte können bei entsprechend sensibilisierten Asthmatikern eine akute Bronchoobstruktion auslösen (Horst et al. 1990). Die meisten Pilze wachsen bei einer Luftfeuchtigkeit von 90% und Temperaturen von 20-25°C. Neben der erhöhten Luftfeuchtigkeit durch Nässeschäden ist eine ungenügende oder fehlerhafte Lüftung als Ursache für eine Schimmelpilzbildung im Innenraum verantwortlich. Schimmelpilze enthalten oder produzieren Allergene, die für IgE-vermittelte Allergien verantwortlich sind. Zwischen 80 und 340 Spezies werden als allergologisch relevant eingestuft. Dabei ist die Gruppe der *Fungi imperfecti* mit den Gattungen *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* und *Penicillium* besonders bedeutsam. Bis heute sind etwa 80 einzelne Schimmelpilzantigene genetisch definiert (www.allergen.org). In Deutschland wird die größte Sporenbelastung meist in den Sommermonaten und im Herbst registriert (Helbling 2003). Dabei übertrifft der Sporengehalt der Luft den Pollengehalt teilweise um das 100- bis 1.000-fache.

Neben Majorallergenen setzen Pilzsporen eine Vielzahl unterschiedlichster allergener Moleküle frei: Beispielsweise exprimiert *Aspergillus fumigatus* über 80 verschiedene Proteine, die mit unterschiedlicher Affinität humane IgE-Antikörper binden können. Diese Komplexität macht Pilze zu "schwierigen Allergenen" bezüglich Reinigung sowie ihrer diagnostischen und therapeutischen Nutzung (Bufe 2002).

3 PATHOGENESE

Die für IgE-vermittelte Allergien (Typ I) verantwortlich gemachten Schimmelpilzallergene gelangen inhalativ in die tieferen Atemwege. Welche Allergene pathogenetisch bedeutsam sind und ob nicht auch die begleitende Feuchtigkeit der befallenen Räume sowie andere noch nicht identifizierte assoziierte Faktoren für die Entstehung der allergischen Reaktion verantwortlich sind, ist noch nicht sicher bekannt.

Weiterhin werden von Schimmelpilzen Mykotoxine als sekundäre Stoffwechselprodukte gebildet, die ein ausgeprägtes toxisches Potenzial aufweisen. Diese werden als Auslöser von unspezifischen Symptomen wie rezidivierenden Infektionen der oberen Atemwege, Müdigkeit, Schlafstörungen oder Kopfschmerzen vermutet.

4 BESONDERHEITEN BEI PILZSENSIBILISIERTEN KINDERN

Kinder sind durch eine inhalative Schimmelpilzbelastung besonders gefährdet, da diese im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere Atemfrequenz, einen vermehrten Sauerstoffverbrauch, eine geringere Lungenoberfläche und eine niedrigere bronchiale Reaktionsschwelle besitzen (► Tab. 1). Diese atemphysiologischen Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen werden bei der Beurteilung einer gesundheitlichen Relevanz häufig nicht berücksichtigt.

Bei Kindern müssen folgende Voraussetzungen zur Diagnose einer Schimmelpilzallergie vorliegen:

- es findet sich ein krankmachendes Schimmelpilzantigen in der Umwelt des Kindes
- es besteht eine sichere zeitliche Beziehung zwischen der allergischen Symptomatik und der Exposition gegenüber dem Pilzallergen
- es ist eine Evidenz zur Bildung von spezifischem IgE gegen Schimmelpilzantigenen vorhanden
- Karenzmaßnahmen gegenüber den Schimmelpilzallergenen zeigen eindeutige klinische Effekte.

5 SCHIMMELPILZSENSIBILISIERUNG UND ASTHMA

Neuere Daten zur Sensibilisierung gegenüber Schimmelpilzen liegen aus dem aktuellen Kinder-Umwelt-Survey vor: Ungefähr 6% der Getesteten waren gegenüber der untersuchten Schimmelpilzen sensibilisiert (Kolossa-Gehring et

Tabelle 1: Besonderheiten der Atemphysiologie im Kindesalter

| | Neugeborenes | 6 Jahre | Erwachsene |
|---|--------------|---------|------------|
| Atemfrequenz/min | 40 | 24 | -14 |
| O ₂ -Verbrauch (ml/kg/min) | 6,0 | 4,6 | 3,5 |
| Lungen-Oberfläche (m ²) | 2,8 | 30 | 80 |
| Bronchiale Reaktionsschwelle (Histamin mg/ml) | ca. 1 | ca. 2-4 | ca. 4-8 |

al. 2006). Obwohl Schimmelpilze in unserer Umwelt ubiquitär vorkommen und die Einatemluft Tausende von Schimmelpilzsporen enthält, liegen die klinisch relevanten Sensibilisierungsraten sowohl für Innenraumschimmelpilze (z.B. *Aspergillus*) als auch für Schimmelpilze des Außenbereichs (z.B. *Alternaria/Cladosporium*) meist lediglich um 5% (Burbach et al. 2009).

Eine in "Nature" 2009 publizierte Arbeit konnte zeigen, dass möglicherweise ein Oberflächen-Hydrophobin auf der konidialen Zelloberfläche davor schützt, dass luftgetragene pilzliche Sporen vom Immunsystem erkannt werden.

Das Forscherteam konnte ein als RodA bezeichnetes, hydrophobes Protein auf der Oberfläche von Pilzsporen identifizieren, welches immunologisch völlig inaktiv ist. Versuche mit isolierten Immunzellen und mit Mäusen zeigten, dass RodA weder Alveolarmakrophagen noch dendritische Zellen oder T-Helferzellen aktiviert. Zur Bestätigung dieser Vermutung wurde das Protein von den Sporen durch chemische Behandlung entfernt. Außerdem gelang es, Mutanten von Pilzen zu erzeugen, denen die Fähigkeit zur Bildung von RodA fehlte. In anschließenden Tierversuchen zeigte sich, dass die in der Oberflächenstruktur veränderten Pilzzellen plötzlich hochgradig immunologisch aktiv waren (Aimanianda et al. 2009).

Als Prädispositionsfaktoren einer Schimmelpilzallergie gelten eine familiäre Disposition zu Typ-I-Allergien, vorhandene Sensibilisierungen sowie das Vorliegen einer oder mehrerer atopischer Erkrankungen. Bei Kindern mit Asthma steigt die Sensibilisierungsrate gegen Standard-Schimmelpilzextrakte im Vergleich zur Bevölkerung deutlich an. In Deutschland finden sich Angaben zwischen 14 und 17% (Reinhardt 1987). Am häufigsten finden sich Sensibilisierungen auf *Alternaria* und *Cladosporium*. Eine monovalente Sensibilisierung gegen eine Art ist sehr selten und wird auf unter 1% geschätzt (Helbling 2003). International finden sich bei asthmatischen Kindern Raten von *Alternaria*-Sensibilisierungen zwischen 38,3% (O'Connor et al. 2004) und 60,8% (Halonen et al. 1997). Dabei korreliert das Risiko für einen schweren Verlauf eines Asthmas deutlich mit Sensibilisierungen gegenüber Schimmelpilzen. Zureik et al. (2002) konnten in einer multizentrischen europäischen Studie aufzeigen, dass das Risiko für ein schweres versus mildes Asthma bei einer *Alternaria/Cladosporium*-Sensibilisierung auf das 2,16-fache erhöht ist. So ist eine *Alternaria*-Exposition mit akuten Asthmastillständen bei jungen Asthmapatienten in den Sommer- und Herbstmonaten in Beziehung gebracht worden (Black et al. 2000, Schultze-Werninghaus et al. 1981, Targonski et al. 1995). Es gilt als gesichert, dass eine *Alternaria*-Sensibilisierung ein prädisponierender Faktor für schwere Asthma-Exazerbationen ist (O'Halloren et al. 1991). Zwei weitere Beobachtungen sind interessant: In einer retrospektiven Analyse von allergischen Kindern konnten Bufo et al. (2002)

zeigen, dass Patienten, die auch gegen Pilzallergene sensibilisiert waren, ein deutlich höheres Gesamt-IgE aufweisen als solche, die nicht gegen Pilze, aber gegen andere Allergene sensibilisiert waren (► Abb. 1).

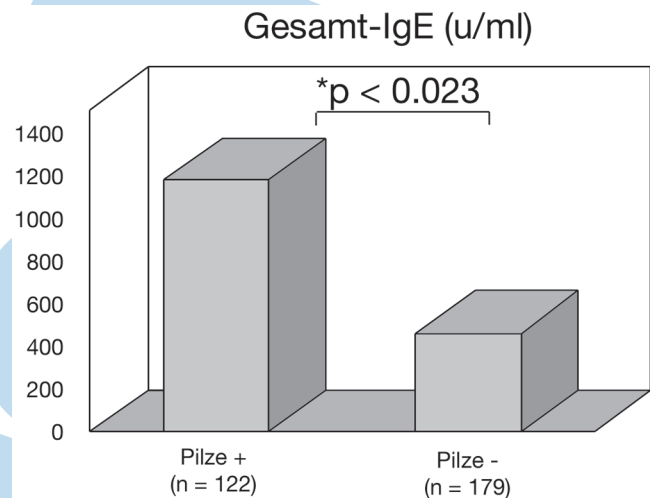


Abb. 1: Gesamt-IgE im Vergleich Pilz-sensibilisierter und Nicht-Pilz-sensibilisierter Kinder

Ähnliches war bei dem Grad der Polysensibilisierung nachweisbar. Patienten mit spezifischen Pilz-IgE-Antikörpern waren im Mittel gegen fünf verschiedene Allergengruppen sensibilisiert, solche ohne Pilzsensibilisierung nur gegen drei (► Abb. 2). Somit scheint beim Vorliegen einer Pilzsensibilisierung die IgE-Antwort breiter und höher zu sein (Bufo 2002).

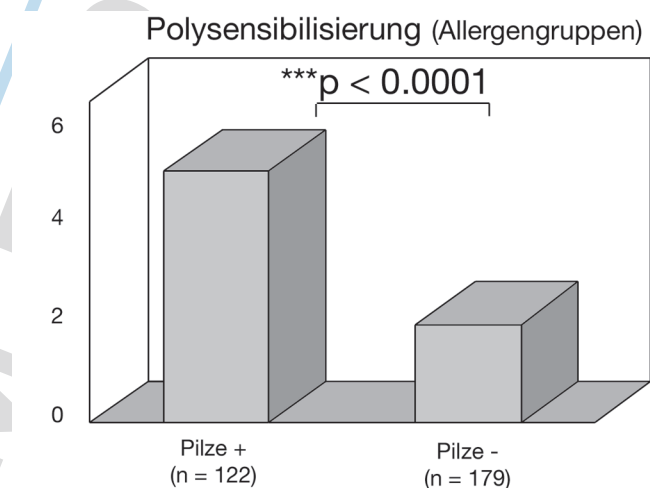


Abb. 2: Polysensibilisierte Kinder im Vergleich

6 SCHIMMELPILZE ALS URSACHE FÜR ASTHMAERKRANKUNGEN BEI KINDERN

Bei bereits sensibilisierten Kindern können geringe Schimmelpilzkonzentrationen ausreichend sein, um Asthmaanfäll-

le auszulösen. So konnten Salo et al. (2006) zeigen, dass Asthmapatienten mehr als doppelt so oft in Häusern mit Schimmelpilzproblemen leben als Gesunde. Selbst die Schwere der Asthmaerkrankung lässt sich mit dem Grad des sichtbaren Schimmelpilzbefalls korrelieren.

Finnische Wissenschaftler konnten nachweisen, dass feuchte und von Schimmelpilz befallene Wohnungen bei Kindern Asthma verursachen. Für ihre Studie wurden die Wohnräume von mehr als 300 Kindern (im Alter von 1-7 Jahren) untersucht. Davon waren 121 Kinder an chronischem Asthma erkrankt, 241 Kinder waren nicht betroffen. Das Ergebnis: Je stärker die Asthmaerkrankung, desto feuchter waren die untersuchten Wohnungen. Insgesamt traten Feuchtigkeit und Schimmelbefall in Wohnungen von Kindern mit Asthma 2- bis 3-mal so häufig auf (Pekkanen et al. 2007).

Ist Schimmelpilzbefall im Haus bereits sichtbar, erhöht sich das Asthma-Risiko für die darin lebenden Kinder. In einer weiteren Studie bei 483 Kindern (0-3 Jahre) inspizierte ein entsprechend geschultes Team die häusliche Schimmelsituation während des ersten Lebensjahres der Kinder. Danach wurden die kleinen Studienteilnehmer jährlich auf Atemwegserkrankungen untersucht. Im Alter von 3 Jahren hatten Kinder, bei denen sich sichtbarer Schimmelbefall im Haus zeigte, mit siebenmal so hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Asthma Predictive Index (API) als Kinder, bei denen keine Schimmelpilze in der Wohnung sichtbar waren (Iossifova et al. 2009).

7 DIAGNOSTIK

Die Diagnose einer Schimmelpilzallergie im Kindesalter ist schwierig, da häufig Ko-Sensibilisierungen gegen andere zeitgleich auftretende saisonale inhalative Allergene wie Gräserpollen oder Baumpollen vorliegen. Schimmelpilze im Indoorbereich werden nicht selten überschätzt.

Eltern, die z.B. im Kinderzimmer Feuchteschäden bemerken und deren Kinder ein Asthma entwickeln, leiden überwiegend an einer Hausstaubmilbenallergie, da Hausstaubmilben und Schimmelpilze sehr ähnliche Lebensbedingungen bezüglich Temperaturoptimum und relativer Luftfeuchte benötigen. Die Eltern sehen und riechen den Schimmelbefall in den Räumen, die Hausstaubmilben sehen sie jedoch nicht.

Die wichtigste Maßnahme bei Verdacht auf das Vorliegen einer Schimmelpilzallergie vom Soforttyp ist zunächst die Erhebung einer gründlichen Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Danach wird entweder ein Hauttest (Pricktest) oder eine Blutuntersuchung zur Bestimmung von spezifischen Antikörpern durchgeführt (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* und *Cladosporium*). Die dabei eingesetzten Al-

lergenextrakte schwanken in ihrer Zusammensetzung sehr stark, da sich die verwendeten Pilzkulturen hinsichtlich dem Grad der Zersetzung ("Ernte"-Zeitpunkt), der Zuchtmedien und des Pilzgenoms unterscheiden (Trompelt et al. 2004). Es wird empfohlen, dass die diagnostische und Therapie-Lösung vom gleichen Hersteller stammen, damit ein vergleichbarer Antigengehalt gewährleistet ist. Hier könnte der Einsatz von rekombinanten Allergenen eine wesentliche Verbesserung erbringen. In unklaren Fällen wird eventuell die Nasenschleimhaut oder Bindehaut direkt mit Schimmelpilzen provoziert. Provokationstestungen stehen in der manchmal sehr langwierigen Spurensuche nach dem Allergieauslöser an letzter Stelle, da sie sehr zeit- und personalaufwendig sind und auch mit Risiken für die Kinder behaftet sind. Sie sollten nicht erfolgen bei einem hohen Sensibilisierungsgrad, bei Kindern unter 5 Jahren, bei akuten entzündlichen Erkrankungen der Nase, bei akuten allergischen Reaktionen an anderen Organen, bei schweren Allgemeinreaktionen sowie bei der Einnahme von Medikamenten, die das Risiko von Unverträglichkeitsreaktionen erhöhen (ACE-Hemmer, Betablocker).

8 THERAPIE

Bei der spezifischen Immuntherapie (SIT) von Schimmelpilzallergikern sollten ausschließlich hochwertige Allergenextrakte mit dokumentierter klinischer Wirksamkeit verwendet werden. Plazebokontrollierte Studien liegen für *Alternaria* (Horst et al. 1990, Tabar et al. 2008) und *Cladosporium* (Malling et al. 1986) vor.

Bei einer monovalenten Sensibilisierung konnten mit diesen Schimmelpilzsporen günstige Therapieeffekte erzielt werden. Allerdings war das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere bei Kindern und Asthmapatienten, erhöht. Die Patientenzahlen dieser Studien sind sehr klein (< 30 Verum); größere Untersuchungen fehlen bis heute. Daher ist die Indikation zur SIT eher zurückhaltend zu stellen, da nach wie vor die in Deutschland angebotenen Extrakte von *Alternaria alternata* und *Cladosporium* mit quantifiziertem Majorallergengehalt von unterschiedlicher Qualität sind. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die meisten Patienten an multiplen Schimmelpilzsensibilisierungen leiden und die Therapie mit einem einzigen Extrakt nicht zu dem gewünschten Erfolg führt.

Zukünftig werden rekombinante Allergene eine alternative Behandlungsoption bei Kindern mit einer Schimmelpilzallergie sein. Aufgrund der geringen Nachfrage wird die Entwicklung rekombinanter Extrakte allerdings noch Jahre dauern. Bis dahin ist die Indikation zur SIT mit Schimmelpilzextrakten bei Kindern nur in Einzelfällen zu stellen, vorausgesetzt die Sensibilisierung und die klinische

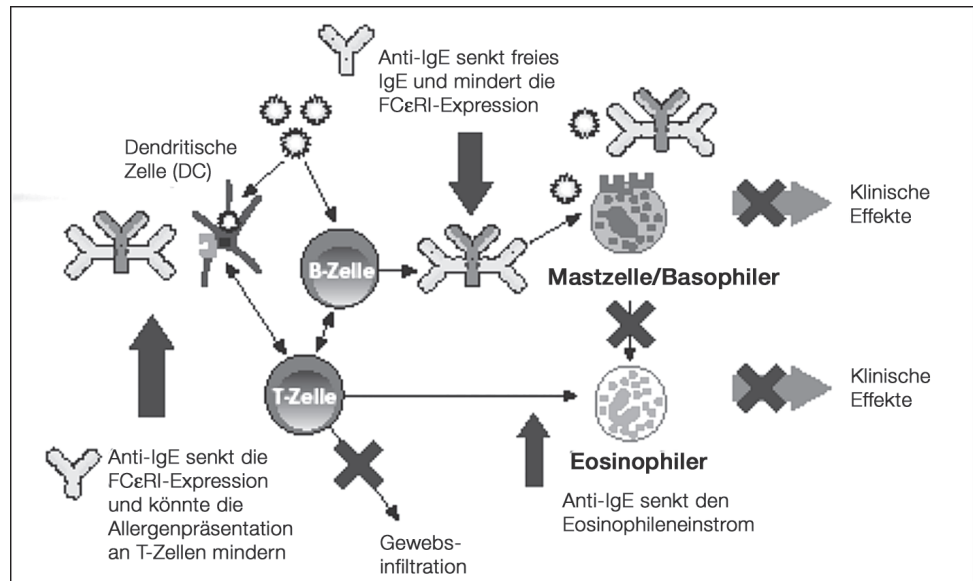


Abb. 3: Wirkungen von Omalizumab

Relevanz wurden mittels organspezifischer Provokation (z.B. an der Nasenschleimhaut) nachgewiesen.

Für multisensibilisierte Patienten mit einem schweren persistierenden allergischen Asthma steht seit 2005 in Deutschland als Zusatztherapie der humanisierte Antikörper Omalizumab zur Verfügung. Omalizumab ist ein monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, der an zirkulierende IgE-Moleküle bindet und die Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors (FcεRI) auf Mastzellen, basophilen Granulozyten und anderen immunologischen Effektorzellen unterdrückt (► **Abb. 3**). Die Therapie ist seit 2009 bei Kindern bereits ab 6 Jahren zugelassen. Omalizumab hat sich im Kindesalter in verschiedenen Untersuchungen als sicher und gut verträglich erwiesen (Bousquet et al. 2007, Lanier et al. 2009, Steiß et al. 2008, Steiß et al. 2010).

Für die meisten Patienten mit einer Schimmelpilzallergie bleiben Allergenkarrenz und Sanierungsmaßnahmen zunächst die wichtigsten Therapieoptionen. In ► **Tabelle 2** sind diese benannt.

Tabelle 2: Empfohlene Maßnahmen der Allergenkarrenz bei Schimmelpilzallergikern

| |
|---|
| Senkung der Innenraumluftfeuchtigkeit |
| Ausreichende Lüftung (Luftfeuchtigkeit < 65%) |
| Fachgerechte Sanierung bei Schimmelpilzbefall |
| Vermeidung von Spielen in feuchtem Heu, Rindenmulch, Komposthaufen oder verrottendem Laub |
| Pilzsporenflug soweit möglich vermeiden |
| Nahrungsmittelreste entsorgen |
| Keine Topfpflanzen im Kinderzimmer |

9 FORSCHUNGSBEDARF

Inwieweit die Entstehung von Asthma durch Exposition von Schimmelpilzen, Bakterien oder Hausstaubmilben gefördert wird oder durch eine Kombination von mehreren dieser Faktoren bedingt ist, muss weiter untersucht werden. Interessant sind die bereits erwähnten Ergebnisse bezüglich der Frage, warum Pilzsporen beim gesunden Menschen keine Allergien oder immunologischen Abwehrreaktionen hervorrufen. Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik müssen folgen. Auch die kürzliche Entdeckung, dass sich bei Ozonkonzentrationen, wie sie im Sommersmog üblich sind, sich in Pollen mehr Allergene entwickeln, ist in diesem Zusammenhang sehr interessant. Gerade der Einfluss der Schadstoffbelastung auf die Allergenexpression ist von Bedeutung (Eckl-Dorna et al. 2010).

10 LITERATUR

Aimanianda V, Bayry J, Bozza Set al. (2009): Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature* 460 (7259): 1117-1121

Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. and the ISAAC Phase Three Study Group (2006): Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368: 733-743

Berdel D, Buhl R, Dierkesmann T et al. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Version 5.1., April 2008. www.asthma.versorgungsleitlinien.de; Aktuell gültige nationale Leitlinie für Kinder und Erwachsene. Stand: 23.02.2010

Black PN, Udy AA, Brodie SM (2000): Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 55: 501-504

Bousquet J, Rabe K, Humbert M et al. (2007): Predicting and evaluating

- response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 101: 1483-1492
- Bufe A (2002): Schimmelpilze sind schwierige Allergene. *Päd. Allergologie* 5: 23-25
- Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G et al. (2009): GA²LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 64: 1507-1515
- Eckl-Dorna J, Klein B, Reichenauer TG, Niederberger V, Valenta R (2010): Exposure of rye (*Secale cereale*) cultivars to elevated ozone levels increases the allergen content in pollen. *J Allergy Clin Immunol* 126: 1315-1317
- Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD (1997): *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Crit Care Med* 155: 1356-1361
- Helbling A (2003): Pilze als Allergene. *Allergologie* 26: 482-489
- Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J (1990): Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 85: 460-472
- Iossifova Y, Reponen T, Ryan PH et al. (2009): Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102: 131-137
- Kolosa-Gehring M, Babisch W, Szewzyk T et al. Kinder-Umwelt-Survey (KUS) (2006) In: Kurth BM (Hrsg.): Symposium zu Studien zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 49: 1056-1057
- Kumar RK, Hitchins MP, Foster PS (2009): Epigenetic changes in childhood asthma. *Dis Model Mech* 2: 549-553
- Lanier B, Bridges T, Kulus M et al. (2009): Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 124: 1210-1216
- Malling HJ, Dreborg S, Weeke B (1986): Diagnosis and immunotherapy of mould allergy – clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 41: 507-19
- O'Connor GT, Walter M, Mitchell H et al. (2004): Airborne fungi in the homes of children with asthma in low income urban communities: the innercity asthma study. *J All Clin Immunol* 107: 430-440
- O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP et al. (1991): Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 324: 359-363
- Pekkanen J, Hyvärinen A, Haverinen-Shaughnessy U et al. (2007): Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study. *Eur Respir J* 29: 509-515
- Reinhardt D (1987). *Asthma bronchiale*. In: Wahn U, Seger R, Wahn V (Hrsg.): *Pädiatrische Allergologie und Immunologie in Klinik und Praxis*. Gustav Fischer Verlag Stuttgart/New York, 205-228
- Salo PM, Arbes SJ, Sever M, Jaramillo R, Crohn RD, London SJ (2006): Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 118: 892-298
- Schultze-Werninghaus G, Levy J, Bergmann EM, Kappos AD, Meier-Sydow J (1981): Klinische Bedeutung von Sensibilisierungen gegen *Alternaria tenuis* bei Asthma bronchiale: Vergleich von Anamnese, Haut- und Provokationsproben mit Sporenhäufigkeit im Aeroplankton. *Allergologie* 9: 525-531
- Steiß JO, Lindemann H (2007): Asthma bronchiale bei Kindern: Ursachen – Zusammenhänge – Prävention. In: Lingner H/Schulz K/Schwartz FW (Hrsg.) *Volkskrankheit Asthma/COPD*, Springer Verlag Heidelberg 2007, 79-90
- Steiß JO, Strohner P, Zimmer KP, Lindemann H (2008): Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma* 45: 233-236
- Steiß JO, Schmidt A, Lindemann H et al. (2010): Therapiemonitoring von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter. *Allergologie* 33: 421-428
- Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE et al. (2008): Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: Clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 19: 67-75
- Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V (1995): Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 95: 955-96
- Trompelt J, Becker WM, Schlak M (2004): Analysis of IgG-Subclass and IgE-response in allergic disease caused by *Aspergillus fumigatus* by immunoblotting techniques. *Int Arch Allergy Immunol* 104: 390-8
- Zureik M, Neukrich C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F (2002): Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Brit Med J* 325: 411-414