



Det här verket har digitaliserats vid Göteborgs universitetsbibliotek och är fritt att använda. Alla tryckta texter är OCR-tolkade till maskinläsbar text. Det betyder att du kan söka och kopiera texten från dokumentet. Vissa äldre dokument med dåligt tryck kan vara svåra att OCR-tolka korrekt vilket medför att den OCR-tolkade texten kan innehålla fel och därför bör man visuellt jämföra med verkets bilder för att avgöra vad som är riktigt.

This work has been digitized at Gothenburg University Library and is free to use. All printed texts have been OCR-processed and converted to machine readable text. This means that you can search and copy text from the document. Some early printed books are hard to OCR-process correctly and the text may contain errors, so one should always visually compare it with the images to determine what is correct.



Rapport

R36:1985

# Hälsoeffekter av mögelkontaminering i svenska bostäder

Kenneth Holmberg

R  
Ark

INSTITUTET FÖR BYGGDOKUMENTATION	
Accnr	
Plac	See

Bygghälsorådet

R36:1985

HÄLSOEFFEKTER AV MÖGELKONTAMINERING  
I SVENSKA BOSTÄDER

Kenneth Holmberg

Denna rapport hänför sig till forskningsanslag 801489-4  
och 821554-8 från Statens råd för byggnadsforskning till  
Statens bakteriologiska laboratorium, Solna.

I Byggforskningsrådets rapportserie redovisar forskaren sitt anslagsprojekt. Publiceringen innebär inte att rådet tagit ställning till åsikter, slutsatser och resultat.

R36:1985

ISBN 91-540-4347-6

Statens råd för byggnadsforskning, Stockholm

Liber Tryck AB Stockholm 1985



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	BILAGEFÖRTECKNING	4
	FÖRORD	5
	SAMMANFATTNING	6
1.	BAKGRUND	12
2.	MATERIAL OCH METODER	16
2.1	Byggnader	16
2.3	Kohort-referenspopulation	16
2.3	Enkätundersökning	17
2.4	Klinisk undersökning	17
2.5	Mykologiska undersökningar	18
2.6	Fysikaliska och kemiska undersökningar	19
2.7	Serologiska undersökningar	19
2.8	Statistiska analyser	20
3.	RESULTAT	21
3.1.	Mögelskadade- och kontroll- byggnader	21
3.2.	Kohort- och referenspopulation	21
3.3.	Subjektiva symtom	22
3.4.	Klimatfaktorer	24
3.5.	Mögelkontaminering	26
3.6.	Samband mellan mögelexponering och symtom	34
3.7.	Kemiska agens	38
3.8.	Serologiska reaktioner	40
3.8.1.	Immunglobulin E-antikroppar	40
3.8.2.	Precipiterande antikroppar	41
3.9.	Histopatologiska undersökningar	44
4	DISKUSSION	45
4.1.	Subjektiva symtom vid exponering i mögelskadade byggnader	45
4.2.	Mögelexponering i byggnader	48
4.3.	Samband symtom och mögelexpon- ering	54
4.4.	Orsaksfaktorer	57
4.5.	Sambandsbedömning	61
5	SLUTKOMMENTAR	65
6	BILAGOR	67
7	LITTERATURFÖRTECKNING	97

## BILAGEFÖRTECKNING

1.	REGISTRERINGSFORMULÄR	67
1.1.	Formulär för registrering av mögel- och rötskador	67
1.2.	Formulär för registrering av boendemiljö	67
1.3.	Formulär för registrering av subjektiva symtom	72
1.4.	Formulär för klinisk registrering av allergi och andra överkänslighetsreaktioner	77
2.	METODER FÖR MYKOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR	81
2.1.	Metod för provtagning av svamppartiklar i inomhusluft	81
2.2.	Metod för provtagning av svamppartiklar i utomhusluft	83
3.	METODER FÖR FYSIKALISKA OCH KEMISKA ANALYSER AV INOMHUSLUFTEN	84
3.1.	Metod för bestämning av luftomsättningen	84
3.2.	Metod för bestämning av formaldehyd i inomhusluft	86
3.3.	Metod för bestämning av mykotoxiner i husdamm	87
3.4.	Metod för bestämning av flyktiga organiska föreningar i inomhusluft	89
4.	METODER FÖR SEROLOGISKA ANALYSER	90
4.1.	Metod för påvisande av precipiterande antikroppar med immundiffusion (ID)	90
4.2.	Metod för påvisande av precipiterande antikroppar med immunelektrosmofores (IEOP)	91
4.3.	Metod för framställning av antigenextrakt från exponeringsrelevant mögel	93
4.4.	Metod för framställning av antigenextrakt från husdamm	95
5.	SAMMANSÄTTNING AV REFERENSGRUPP	96

## FÖRORD

Mögel förekommer allmänt i naturen och människan exponeras därför ständigt för olika svamporganismer som har anpassat sig till sin omgivning på sådant sätt att optimala förutsättningar finns för deras överlevnad; många gånger till nackdel för människan.

Även om mögel har varit känt i århundranden så har principerna för dessa eukaryota svamporganismers klassifikation och identifikation utarbetats först under senare år.

Mycket långsamt har också insikt vunnits om hälso-riskerna för människan i mögelkontaminerad miljö. Vikten av biomedicinsk forskning angående effekter av mögel som miljö- och omgivningshygieniska agens på den mänskliga hälsan har under senare år understrukits av aktuella reaktioner därpå från allmänhet och massmedier.

För att förstå de hälsoeffekter som kan uppkomma måste samspelet mellan svamporganism och värd (människan) studeras. Detta kräver specialkunskap om svamporganismernas taxonomi, biologi och om klinisk mykologi.

I denna rapport gives en sammanfattning av forskningsprojekt rörande hälsoeffekter av exponering i mögelkontaminerade byggnader som utförts vid mykologiska sektionen, Statens bakteriologiska laboratorium, finansierat av Statens råd för byggforskning, Stockholm.

Ett stort tack till medarbetarna i projekten, fil.kand. Danielle Jonsson och Sören Andersson, vars kunnskap och stora arbetsinsatser väsentligen bidragit till projektens genomförande trots betydande svårigheter.

Tack riktas även till Riksbyggen, Stockholm, representerat av ing. Bengt Axén och Erik Bergbom för sakkunniga råd och värdefulla diskussioner rörande byggnads- och ventilationstekniska aspekter i projektet och forskningssamarbete i projekt No 811786-6.

Författaren är ensam ansvarig för rapportens innehåll varför detta ej kan åberopas som representativt för SBL's ståndpunkt.

Solna i juli 1984

Kenneth Holmberg  
Docent  
Laborator och chef för  
Sektionen för mykologi

## SAMMANFATTNING

Den subjektiva symtomatologin hos vuxna (>16 år) exponerade i mögelskadade och i motsvarande kontrollbyggnader har registrerats i en enkätbaserad epidemiologisk tvärsnittsundersökning med kohortdesign med referenspopulation. Symtom relaterade till vistelsen i byggnaderna från fem relevanta symtomområden har studerats; näsa/svalg och övre luftvägar, nedre andningsvägar och lungor, ögon, hud och allmän sjuklighet. Den registrerade symtombilden var heterogen och ospecifik men uppvisade likheter med det symtomkomplex som beskrivits som ett "sick" building syndrom.

Symtomfrekvensen från näsa/svalg och övre luftvägar, ögon, hudirritation och allmän sjukdomsskänska i form av extra trötthet var signifikant ( $p < 0,05$ ) ökad hos kohortjämfört med referenspopulationen. Den ökade relativa risken (RR) för symtom kvarstod efter beaktande av confounding faktorer som ålder, yrke, rökvanor etc. Inga signifikanser förelåg för samband mellan symtom och rel. fuktighet och luftomsättning i vistelsezonen i byggnaderna som enbart skulle kunna förklara riskskillnaderna för symtom mellan populationerna.

Mögelexponeringen i byggnaderna fastställdes genom standardiserade observationer av prov från luft, husdamm och endogena mögelkällor i byggnaderna och definierats i kvalitativa och kvantitativa mykologiska termer. Totalhalten av luftburna mikrosvampar uttryckt i antalet kolonibildande svamppartiklar (cfu) per  $m^3$  luft var förhållandevis låg såväl i mögelskadade byggnader ( $\bar{x} = 767/m^3$ ; median  $145/m^3$ ) som kontrollbyggnader ( $\bar{x} = 274/m^3$ ; median  $117/m^3$ ). Konidiala mikrosvampar identifierade som Cladosporium spp., Penicillium spp. och Aspergillus spp. dominerade i prov från både mögelskadade och kontrollbyggnader. Vid jämförelse var prevalens och halt av de termotoleranta Aspergillus-arterna, A. fumigatus och A. flavus signifikant högre i mögelskadade byggnader.

Analys av insamlad exponeringsinformation gav underlag för indelning av mögelexponeringen i byggnaderna i olika kategorier med exponeringen i kontrollbyggnader som referens. Kategoriindelningen speglar ett dynamiskt ekosystem för konidiala mikrosvampar i byggnader. Samband konstaterades mellan definierade kategorier av mögelexponering och närvaro eller frånvaro av olika typer av endogena mögelskador i byggnaderna.

(1) I mögelskadade byggnader utan synlig mögelskada i boendetrymmet men med mögel/rötskador i andra delar av byggnaden ex. kryppgrunder var liksom i kontrollbyggnader medianvärdet av uppmätta halter av cfu  $117-119/m^3$  luft; spridning (6- 3330). Halterna samvarierade med de i uteluften samtidigt uppmätta halterna av svamppartiklar. Mikrosvampfloran i luftprov och husdamm dominerades av sk. mesofila konidiala mikrosvampar (optimal tillväxt vid temperaturer  $< 25^{\circ}C$  och rel.fuktighet  $>95\%$ ) tillhörande släktena Cladosporium Penicillium, Trichoderma och Aureobasidium. Halten av termotoleranta Aspergillus-arter, A.fumigatus och A.flavus i luftprov var 0 - 19 (45)/ $m^3$  luft.

(2) I mögelskadade byggnader med kondensfuktproblem registrerades mögelväxt i boendetrymmet av mesofila mikrosvampar, Cladosporium spp, Penicillium, spp. Aureobasidium sp. och Trichoderma sp. lokaliserade till köldbrygger, kalla ytterväggar och kallvattenrör. Maximalt uppmätta totalhalter av cfu per  $m^3$  luft var jämförbara med halterna i kontrollbyggnaderna men oftast  $>200$  cfu (33-7939) per  $m^3$  luft. Mer än 50% av mikrosvampfloran i luftprov bestod av Cladosporium spp. och/eller Penicillium. spp. Maximala halter av termotoleranta Aspergillus-arter översteg icke  $100/m^3$  luft.

(3) I mögelskadade byggnader med fuktobalansproblem till följd av otillräcklig ventilation (luftomsättningen per timma  $< 0,25-0,35$ ) och mögelskador i boendetrymmet dominerade termotoleranta Aspergillus, främst



Aspergillus fumigatus mikrosvampfloran. Totalhalten av cfu var  $>200$  per  $m^3$  luft, varav Aspergillus upptog  $>50\%$ . Uppmätta halter av Aspergillus var  $>100$  (207-10840) per  $m^3$  luft. Figur 1.

I kompletterande kemiska analyser av mögelexponeringen i byggnader påvisades i husdammsextrakt med definierad mikrosvampflora ökad enzymaktivitet jämfört med i liknande extrakt från kontrollbyggander. Högre halter och antal av flyktiga organiska föreningar påvisades i genomförda GC-analyser av luftprov från mögelskadade byggnader. Däremot registrerades inga mätbara halter av mykotoxiner (aflatoxin, ochratoxin) i HPLC-analyser av extrakt från husdamm kontaminerat med potentiellt toxigena mikrosvampar.

Mögellukt registrerades i 87% av de mögel/rötskadade byggnaderna men var inte korrelerat till mögelväxt i boendemiljön, specifik kategori av mögelexponering eller symtom hos de exponerade.

I etiologiskt inriktade epidemiologiska analyser har samband mellan symtom och exponering i byggnader för de definierade kategorierna för mögelexponering beräknats och utvärderats.

Inget signifikant samband observerades mellan symtom från undersökta symtomområden och exponeringen i byggnader för en mykoflora som dominerades av mesofila mikrosvampar (Cladosporium spp. och Penicillium spp.) i halter  $>200$  cfu/ $m^3$ , med termotoleranta Aspergillus  $< 100$  / $m^3$  luft. Om exponeringen inkluderade Aspergillus-arterna, A. fumigatus och/eller A. flavus var riskvoten signifikant ( $p < 0,05$ ) ökad för symtom från näsa/svalg och övre luftvägar, hud och allmän sjukdomskänsla i form av extra trötthet. Detta samband var dosrelaterat. Personer exponerade för höga halter ( $>100/m^3$ ) av A. fumigatus och A. flavus angav symtom i högre prevalens och fler symtom per individ än i jämförelsegruppen.

I utvärderingen av påvisade samband mellan mögel-exponering i byggnader och symtom har exponering för termotoleranta Aspergillus-arter från endogena mögelkällor i byggnaden bedömts som riskindikator och att ett kvantitativt samband föreligger mellan A.fumigatus/A.flavus-exponering i byggnader och negativa hälsoeffekter för predisponerade personer. Avsaknaden av påvisbar association mellan registrerade symtom och övriga definierade kategorier för mögelexponering i byggnader utesluter inte att hälsorisker kan föreligga vid sådan mögelexponering i byggnader. Möjligheten måste övervägas att för studier av sådant samband registrering av mögelexponeringen i byggnader bör kompletteras med andra exempelvis kemiska kriterier som komplement till mikrobiologiska för att fastställa och observera mögelexponeringens totala omfattning. Samband mellan registrerade symtom och kemiska data om mögel-exponeringen i byggnaderna har dock inte prövats i föreliggande projekt p.g.a. otillräcklig standardisering och stor spridning i utförda registreringar inom varje exponeringsenhet. Vissa av dessa kemiska faktorer kan förväntas påverka riskuppfattningen i olika riktningar.

Bakomliggande orsaksmekanismer till symtomen vid exponering i mögelskadade byggnader har analyserats. Bl.a. har tester utförts för påvisande av immunologiska reaktioner hos exponerade personer. Den modifierande effekten av atopi och precipiterande antikroppar i serum mot exponeringsrelevanta mögelantigener på riskskillnaderna för symtom har beräknats. Ungefär dubbelt så många personer (24%) med atopisk benägenhet (total serum IgE > 100 IU/ml) observerades i kohortpopulationen jämfört med i referenspopulationen. Inga personer med förhöjt total IgE diagnostiserades i subkohorten exponerade för > 100 Aspergillus per m<sup>3</sup> luft, vilket spekulativt antages bero på att dessa personer tidigt tvingats lämna de mögelskadade byggnaderna därför att de drabbats av symtom p.g.a. exponeringen. Signifikant ökad riskkvot



för besvär från hud och ökad trötthetskänsla beräknades föreligga för atopiker exponerade för övriga kategorier av mögelexponering i byggnader. Inga hållpunkter för specifik atopisk mögelallergi som orsaksmechanism till deras symtom kunde påvisas genom RAST-test för specifika IgE-antikroppar.

Den relativa risken för symtom från näsa/svalg och övre luftvägar och hud var också signifikant förhöjd vid exponering i mögelskadade byggnader i kombination med sero-positiv test för precipiterande antikroppar mot exponeringsrelevanta mögelantigener i extrakt från husdamm kontaminerat med termotoleranta mögelarter (Aspergillus). Sambanden har vid utvärderingen inte givits någon direkt etiologisk implikation. Förekomst av precipiterande antikroppar mot mögelantigener har tolkats som uttryck för en generellt ökad immunstimulering mot antigena substanser vid exponering i mögelskadade byggnader och en bidragande orsaksfaktor i symtomutvecklingen.

Tester för att mäta ex. ospecifik hyperreaktivitet som följd av ökad exponering för ospecifika irritanter såsom flyktiga organiska föreningar i prov från den mögelskadade byggnaderna har inte ingått i projektet planläggning. Mykologiska odlingar och histopatologiska undersökningar från hud och slemhinnelesioner som av exponerade i mögelskadade byggnader angavs som boendemiljörelaterade gav inga belägg för att dessa var orsakade av mykoser, snarare av allergisk eller toxisk genes.

I projektredovisningens avslutande diskussion framhålls bl.a. vikten av att fastställa omfattningen av och den kliniska betydelsen för olika personkategorier av en stadigvarande exponering för Aspergillus > 100 /m<sup>3</sup> luft i boendemiljön klarlägges i kliniska och experimentella studier. Ytterligare utvärdering av de olika exponeringskategorierna för mögel krävs bl.a. nödvändigheten av utveckling och standardisering av

kemiska parametrar som komplettering av biologiska kriterier för registrering och klassificering av mögelexponeringen i byggnader påpekas. Dessutom prognostiska studier av personer i mögelkontaminerad boendemiljö och bättre kunskap om de mögelexponeringsrelaterade symtomens utveckling och förlopp.

Slutligen diskuteras praktiska tillvägagångsätt för sambandsbedömning, mögelexponering - hälsorisker, vid utredning av misstänkt samband mellan exponering i mögelkontaminerad boendemiljö och hälsoeffekter.

## 1. BAKGRUND

Mögelskador i bostäder och offentliga byggnader är ett växande miljömedicinsk problem. Företeelsen har dokumenterats under senare år men har sannolikt också förekommit under tidigare byggepoker då kraven på boende- komfort varit lägre. En kraftig ökning av mögelskador har noterats i byggnader som byggdes under 1970-talet och sedan fuktskadats. Det totala antalet fuktskadade och mögel-/rötskadade byggnader bland detta bostadsbestånd beräknas idag till ett 10 000-tal.

Orsaken till att mögelskador drabbat bostadsbeståndet från början på 70-talet hänförs till den kraftigt ökade byggnadsproduktionen som då påbörjades. Introduktion av nya byggnadsmaterial och byggmetoder oftast i kombination med stark tidspress under produktionen anses ha skapat förutsättningar för uppkomsten av fuktskador. Den ökade byggnationen krävde också exploatering av markområden som senare visat sig vara olämpliga för byggnation.

Även i icke direkt fuktskadade byggnader har mögelskador rapporterats. Synlig mögelväxt och därmed förknippade hygienproblem har observerats i många fastigheters kök och våtrum t ex på tapeter bakom dörrar och möbler där kondensfukt uppstått på kalla ytterväggars insidor p.g.a. konstruktionsfel. Efter energikrisen i mitten på 70-talet rekommenderades åtgärder för att "täta" hus för att göra dem mer energisnåla. Vid otillräcklig ventilation har detta skapat förutsättningar för ackumulerad fukt i byggnader och ökad risk för mögeltillväxt.

Hälsovårdande myndigheter som enl. hälsovårdslagstiftningen har ansvaret för att s k sanitär olägenhet inte uppkommer ställs inför krav på åtgärder. Central information från myndigheter har emellertid saknats om när mögeltillväxt i boendemiljö skall betraktas övergå

från ett naturligt biologiskt fenomen till s.k. sanitär olägenhet.

Människor som tvingas bo eller uppehålla sig i mögelskadade byggnader har drabbats av stora problem bl.a. mögellukt. Denna är i lindrigaste fall obetydlig men skapar i andra svårare fall psykosociala besvär. Man upplever svårigheter att eliminera mögellukten som socialt besvärande och detta leder ibland till social isolering. De drabbade klagar också över akuta och subakuta somatiska besvär av lokal och allmän natur och hyser oro för de hälsorisker som kan bli följden av en långvarig exponering i mögelskadad boendemiljö. Boendemiljöfrågor har under senare år livligt diskuterats i massmedia och ogynnsamma effekter på hälsan har inte sällan befarats. Vilka hälsorisker som möglexponering i boendemiljön kan innebära har varit oklart. Allergiska effekter av möglexponering i byggnader har uppmärksammats flitigt i debatten vilket lett till ökad observans av dessa hälsorisker, men har i många fall ansetts betydligt överdrivna. Jämförelsevis få specifika sjukdomstillstånd har offentligt rapporterats med en klar relation till möglexponering i bostaden. Detta kan bero på att de symtom som de drabbade uppger är ospecifika. De kan till väsentlig omfattning återfinnas bland de mer eller mindre väldefinierade sjukdomstillstånd av komplex och delvis okänd etiologi som brukar hänföras till det allmänna sjukdomspanoramats.

Normalt exponeras människan i sin totala miljö sällan för mycket höga halter av mögel och dess produkter. Detta kan förekomma vid hälsofarliga arbetsmoment i vissa yrkesmiljöer (t.ex. lantbruk) eller som en oundviklig påverkan på närliggande frisk vävnad vid saprofyttär kolonisation i en preformerad lungkavitetsåsom vid aspergillom.

Exogen exponering för svamporganismer och deras produkter kan hos människan giva upphov till hälsoeffek-

ter orsakade av immunologiska, infektiösa och kemiskt/toxiska reaktioner av såväl lokal som allmän natur. Reaktionerna kan vara akuta, subakuta och kroniska och påverkas av samtidig exponering för andra irriterande substanser i boendemiljön t.ex. tobaksrök eller/och kemiska ämnen i arbetsmiljön med varierande promotorinflytanden. De hälsoeffekter som uppkommer bestäms av exponeringsformen (tid, sätt, nivå och agens) i samspel med individuella faktorer som immunstatus, grad av bronkiell hyperreaktivitet och infektionsbenägenhet, vilket definierar speciella risk-individer.

En förutsättning för utvärdering av hälsorisker av mögelexponering i boendemiljön är tillgång till relevanta exponeringsdata. Uppgifter om mögelexponering i svensk boendemiljö har tidigare varit bristfälliga - särskilt gäller detta exponeringen i mögel-skadade byggnader. Registreringen har begränsats till luftburna svamppartiklar i inomhusluften med för ändamålet oftast inadekvat mätmetodik, mestadels sk. sedimentationsplattsteknik. Denna ger inte tillförlitlig kvalitativ eller kvantitativ information om luftburna svamppartiklar i byggnader och underlag för definition av dess påverkan av uteluftens mykoflora. Förfinade volymetriska mätmetoder för luftburna svamppartiklar i inomhusluft har utvecklats under senare år. Genom att kombinera lämplig mätmetodik för luftburna svamppartiklar med provtagning från endogena mögelkällor i byggnader för direkt mikroskopi och odling kan idag en mer korrekt bild erhållas av mikrosvamparnas ekologi i byggnader och dess beroende av fysikaliska och kemiska förhållanden i byggnader.

Vid sektionen för med.mykologi, Statens bakteriologi- ska laboratorium har miljömedicinska forsknings- projekt, finansierat av Statens råd för byggforskning bedrivits med målsättning att;

- i epidemiologisk studier registrera det subjektiva symtompanoramats hos personer exponerade i mögelskadade byggnader jämfört med i kontrollbyggnader;

- i mykologiska termer definiera mögelexponeringen i byggnader;

- fastställa signifikanta samband mellan registrerade symtom och definierade kategorier för mögelexponering och med dessa sammanhängande interaktionseffekter av t.ex.rökning, klimatfaktorer etc.;

- bestämma styrkan av observerade samband genom beräkning av relativa risker för symtom;

- kartlägga de immunologiska reaktioner, som kan uppkomma som en effekt av mögelexponering i byggnader och deras etiologiska betydelse för de symtom som registrerats,

- efter biomedicinsk utvärdering av påvisade epidemiologiska samband mellan symtom och mögelexponering i byggnader definiera riskfaktor och ange riktlinjer för sambandsbedömning.



## 2. MATERIAL OCH METODER

### 2.1 Byggnader

Försöksplanen omfattade en grupp av mögel- och röt-skadade byggnader och en andra grupp av (kontroll) byggnader med "normal" mögelförekomst.

Det primära urvalet av byggnader gjordes i samarbete med byggnadsteknisk expertis (Riksbyggen, Stockholm). Mögelskadade byggnader definierades som byggnader med synlig mögelväxt i boendetrymmet och/eller rötskada i byggnaden i kombination med mögellukt. Som kontrollbyggnader utvaldes för samtidig undersökning en för varje skadad byggnad ur byggnadsteknisk och ventilationsteknisk synpunkt identiskt utformad byggnad i samma geografiska område. Data om byggnaderna t.ex. hustyp (en- eller flerfamiljhus), typ av ventilation/uppvärmning, byggår, byggnadsmaterial etc. registrerades. De aktuella mögelskadorna i vistelsezonen i varje byggnad och mögel-/rötskador i övriga delar av byggnaden registrerades (Bilaga 1.1.). Dessutom insamlades för varje byggnad information om typ av inredning, möbler, textilier etc. och beläggning av golv och väggar (Bilaga 1.2.).

### 2.2 Kohort- och referenspopulation

Med exponeringen som urvalskriterium har personer exponerade i mögelskadade byggnader (kohortpopulation) jämförts med personer exponerade i kontrollbyggnader (referenspopulation). Undersökningen begränsades att gälla personer över 16 år med stadigvarande vistelse i byggnaden.



### 2.3 Enkätundersökning

Subjektiva symtom inom fem relevanta symtomområden som i tidigare fallrapporter associerats med exponering i mögelskadade byggnader registrerades. Samtliga personer ombads att besvara ett självadministrerat formulär (Bilaga 1.3.) med 78 frågor om subjektiva symtom som täckte kroppslig allmän sjuklighet, besvär från näsa/svalg och övre luftvägar, nedre luftvägar och lungor och besvär från ögon och hud relaterade till vistelse i bostaden. Frågor ställdes också beträffande symtomens svårighetsgrad, varaktighet och tidpunkt för debut, symtomens relation till arbetsmiljö och tillfällig frånvaro från boendemiljön. Frågornas reliabilitet och interkorrelation samt formulärets utformning utvärderades i förstudier. Reliabiliteten av symtomuppgifterna kontrollerades genom att samma frågeformulär tillställdes nio personer i kohortgruppen ytterligare en gång inom en tidsperiod på 3 månader. Produktmomentkorrelationen mellan antalet symtom vid första och andra svarstillfället varierade mellan 0,85 till 0,92, vilket bedömdes som tillfredsställande. Vid den epidemiologiska databehandlingen har en hel grupp av delsymtom sammanslagits inom ett symtomområde till en enhet. Ett delsymtom inom varje symtomområde har bedömts vara tillräckligt för att det praktiskt skall ha betydelse för individens hälsoupplevelse från detta symtomområde.

### 2.4 Klinisk undersökning

I anslutning till enkätundersökningen kallades samtliga personer i kohort- och referenspopulationen till distriktsläkarmottagning för att genomgå kompletterande kliniska undersökningar, varvid serumprovtagning och odlingsprov och biopsier togs från hud- och slemhinneslesioner med misstänkt samband med exponering i den mögelskadade byggnaden.

En uppföljning av enkätundersökningen gjordes med intervju rörande allergi och andra överkänlighetsreaktioner (Bilaga 1.4.) liksom rökvanor, yrke, boendeform och exponeringsanamnes.

Exponeringsfrekvensen i byggnader har antagits vara av principiellt samma karaktär i kohort- och referentpopulationen. Individens exponering har skattats mot bakgrund av redovisade mätningar och boendeform vid undersökningstillfället.

## 2.5 Mykologiska undersökningar

Mögelexponeringen i byggnader fastställdes under tiden nov.1981 - maj 1982. Representativa prov insamlades från områden med synlig mögelväxt i byggnaden och hus(golv)damm. Den luftburna mikrosvampfloran i inomhusluften undersöktes på 2-3 observationspunkter i varje byggnad med volymetrisk mätapparat med impaktion (Multi-stage impinger) till vätska (Bilaga 2.1) och jämfördes med sk.sedimentationsplatteteknik (1,2.). Proven analyserades med direktmikroskopi och odling på malt-, V8-, Czapek- agarmedia vid 25<sup>o</sup>, 37<sup>o</sup> och 45<sup>o</sup>C. Isolerade svampkulturer identifierades på morfologiska kriterier enl. etablerad taxonomi och identifikationskriterier för jäst och jästliknande mikrosvampar, konidialt och pyknidialt mögel, phykomyceter och termofila aktinomyceter (3-5).

Validitetskontroller av mögelexponeringsdata har utförts genom jämförelse av data avseende procentuell fördelning av isolerade mikrosvamparter från tio byggnader vid två olika observationstillfällen med ca 3 månaders mellanrum.

I samband med den mykologiska undersökningen av byggnaderna utfördes analys i samma geografiska område av utomhusluftens konidier och sporer med sk. Buckard (Hirst)fälla. (Bilaga 2.2.).

## 2.6 Fysikaliska och kemiska undersökningar

I samarbete med byggnadsteknisk expertis (Bergbom & Axén, Riksbyggen, Stockholm) inom BFR-projekt No 811786-6 registrerades i vistelsezonen i varje byggnad temperatur, relativ luftfuktighet (RH), luftomsättning per timma med spårgasmätning (Bilaga 3.1.) och formaldehyd halt (Bilaga 3.2.). Dessutom temperatur- och fuktmätningar i utomhusluften.

Vattenextrakt framställdes från husdamm. Efter rening och koncentrerings har extrakten prövats i screenings-test för enzymatisk aktivitet med API-Zym<sup>R</sup> test och zymogramtest med immunoelektroforetisk teknik.

Toxiska metaboliter (aflatoxin B<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> och ochratoxin A) påvisades med UV-detektor efter extraktion, rening och separation med HPLC- teknik (Bilaga 3.3.).

Flyktiga organiska föreningar i inomhusluften i byggnader har efter anrikning genom absorption analyserats med gaskromatografisk teknik (Bilaga 3.4.).

I preliminära försök har luktande luftföroreningar i mögelskadade byggnader överförts till mikroextrakt. Efter komponentfraktionering med preparativ gaskromatografisk analys av extrakten har dessa undersökts med sensorisk analys.

## 2.7 Serologisk undersökningar

Analys utfördes för bestämning av total immunglobulin E med ELISA-teknik (Enzygnost-IgE<sup>R</sup>, Behringwerke AG, Marburg, W Germany) och för specifika IgE-antikroppar mot Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum och Penicillium notatum med kommersiell RAST-test (Phadebas RAST<sup>R</sup>, Pharmacia, Uppsala).

Precipiterande antikroppar mot en testpanel bestående av 22 standard extrakt från termofila aktinomyceter, mögel, och alger (Chlorella sp, Anabena sp.) och kommersiellt kvalsterextrakt från Dermatophagoides

pteronyssinus och D.farinae och husdammextrakt (ALK, Köpenhamn, Danmark) bestämdes med passiv immundiffusion (Bilaga 4.1.) och immunelektrosmoforetisk gelteknik (Bilaga 4.2.). Dessutom analyserades serumprov för precipiterande antikroppar mot exponeringsrelevanta antigenextrakt framställt från isolat av luftburet mögel (Bilaga 4.3.) och husdamm (Bilaga 4.4) i den byggnad personen exponerats.

## 2.8 Statistiska analyser

Statistisk bearbetning och analys av insamlade data har genomförts i samarbete med statistisk expertis vid Stockholms universitet.

Riskvot (relativ risk) beräkning har utförts för homogent material som  $RR = (a/M_1) / (b/M_0)$ , där  $a$  är antalet individer med symtom i kohortpopulationen  $M_1$  och  $b$  antalet med symtom i referentpopulationen  $M_0$ .

Etiologiska fraktionen har beräknats för observerade samband som bedömts som orsakssambandet,  $EF = f \times (RR-1)/RR$ ; där  $f$  är andelen av symtomatiska personer som är exponerade.

Vid p-värdesbestämningar har tvåsidiga p-värden vid  $X^2$ -test med 1 frihetsgrad tillämpats  $X^2(1)$ . Statistisk signifikans definierades som  $p < 0,05$  (6,7).

### 3. RESULTAT

#### 3.1. Mögelskadade- och kontrollbyggnader

Undersökningen omfattade 26 mögel och rötskadade byggnader, varav 13 med synliga mögelskador i boendetrymmet. För parallella observationskontroller utvaldes sammanlagt 21 byggnader utan mögel och rötskador. Byggnaderna var byggda under åren 1967-81 (median 1973) och 21 kontrollbyggnader, under åren 1967-1981 (median 1973) och geografiskt belägna i södra Sverige. Urvalet av byggnader (en- och flerbostadshus) antogs vara representativt för att belysa frågeställningarna i forskningsprojektet.

#### 3.2. Kohort- och referenspopulation

Kohortpopulationen omfattade 46 (24 kv/22 män) personer exponerade i mögelskadade byggnader och en referenspopulation bestående av 41 (24 kv/17 män) personer exponerade i kontrollbyggnader. Antalet exponerade personer per byggnad var 1-3 (medianvärde 2).

Kohort- och referenspopulationerna var väsentligen lika beträffande åldersfördelning (genomsnittlig ålder 40,5 (median 38, spridning 17-75 år) resp. 43,1 (42,16-77 år), boendeår  $\bar{x}$  = 5,8 (1-10) resp.  $\bar{x}$  = 5,5 (1-10) boendeår i resp. byggnad, yrkesval fördelat på fyra kategorier och rökvanor (kohortgruppen 15 rökare/31 icke-rökare, referensgruppen 11 rökare/30 icke-rökare). Populationerna betraktades som homogena med hänsyn till dessa faktorer och jämförelse mellan grupperna förutsattes valid också i övriga avseenden.



### 3.3. Subjektiva symtom

Personer i kohortpopulationen uppgav fler symtom (76% resp. 32%) och i genomsnitt fler symtom per individ (1,65 resp. 0,66) än personer i referentpopulationen ( $p < 0,001$ ). Den relativa risken (RR) för besvär vid vistelse i mögel/rötskadade byggnader beräknades till 2,6 och att denna risk med 95% konfidens låg inom intervallet 1,6 - 3,6.

En signifikant ( $p < 0,05$ ) överrepresentation av besvär från näsa/svalg och övre luftvägar, ögonirritation, hudbesvär och allmän sjukdomskänsla av trötthet förelåg vid exponering i mögelskadade byggnader jämfört med exponering i kontrollbyggnader. Den relativa risken för besvär från respektive symtomområde och det intervall inom vilken denna med 95% säkerhet låg presenteras i Tabell 1.

Beträffande delsymtom inom symtomområdet näsa/svalg och övre luftvägar var skillnaderna störst avseende frågor som rörde torrhetskänsla i halsen (22% resp. 5%) ( $p < 0,01$ ), nästäppa (26% resp. 12%) och slembildning i svalget (24% resp. 12%) och känsla av att ständigt vara förkyld (26% resp. 15%) ( $p < 0,05$ ). I fråga om symtom från nedre luftvägarna fanns inga signifikanta skillnader men tendens till ökad frekvens av slemmiga upphöstningar. Av hudbesvär var skillnaderna störst i fråga om klåda (28% resp. 12%), irritation (20% resp. 5%) och torrhetskänsla (20% resp. 5%) ( $p < 0,05$ ). Frekvensskillnaden i fråga om ögonirritation var signifikant (19% resp. 2%) ( $p < 0,01$ ). Bland symtomen på allmän sjuklighet fanns störst skillnad mellan grupperna i frågan som rörde känslan av trötthet (41% resp. 7%).

Analys av negativa hälsoeffekter vid exponering i mögelskadade byggnader i kombination med ex.rökning, med hög ålder (>55 år) och med arbete inom en viss yrkeskategori, visade att inga signifikanser förelåg

TABELL 1  
RELATIV RISK FÖR SUBJEKTIVA SYMPTOM VID EXPONERING I  
MÖGELSKADADE BYGGNADER

	Symtom				
	fr Svalg /Övre luftvägar	fr Nedre luftvägar /Lungor	Ögon irrita- tion	Hud- besvär	Trött het
p-värde <sup>1)</sup>	0,01	NS (p=0,37)	0,01	0,03	<0,01
Relativ.risk <sup>2)</sup> (RR)	2,23	1,38	8,02	2,38	5,64
RR RR	1,2	-	1,6	1,1	2,2
95%-konfidens	-4,3		-41,4	-5,2	-14,4
N=87					

1) p= sannolikheten för erhållet utfall ;tvåsidigt

2) RR= Relativa risken att utveckla symptom vid exponering i mögelskadade byggnader.



för att symtomfrekvenser inom något symtomområde skulle påverkas av dessa confounding faktorer. En ökad relativ risk för symtom från luftvägarna fanns dock hos kohortpopulationen vid rökning men ingen statistisk signifikans förelåg på 5%-nivån ( $p=0,07$ ). Tabell 2.

### 3.4. Klimatfaktorer

Fördelningen av byggnader med avseende på RH och luftomsättningen per timma var väsentligen lika inom mögelskadade och kontrollbyggnader. I mögelskadade byggnader var genomsnittliga luftomsättningen per timma  $0,40 \pm 0,2$  (median 0,34; spridning 0,10 - 0,81) och RH%  $45,0\% \pm 10,5\%$  (median 45,0%; spridning 21 - 64%). I kontrollbyggnader var genomsnittliga luftomsättningen per timma  $0,40 \pm 0,19$  (medianvärde 0,39; spridning 0,2 - 0,85) och genomsnittliga RH  $44,4\% \pm 8,7\%$  (median 44,5%, spridning 32% - 65%). Temperaturen i vistelsezonen i byggnaderna var i mögelskadade byggnader 17-27°C, median 22,0°C och i kontrollbyggnaderna 18-25°C, median 22,3°C.

Inga signifikanser förelåg för samband mellan luftomsättning och RH och överrepresentation av symtom från undersökta symtomområden. Relativa risken för symtom från näsa/svalg och övre luftvägar beräknades visserligen vara fyrfaldigt förhöjd ( $RR=4,28$ ) vid exponering i mögelskadade byggnader i kombination med RH > 50%. Sannolikheten för detta utfall var emellertid stort ( $p=0,07$ ) Tabell 2.

TABELL 2

FAKTORER ASSOCIERADE MED ÖKAD RELATIV RISK FÖR SYMPTOM  
VID EXPONERING I MÖGELSKADADE BYGGNADER

	Symtom				
	fr.Svalg /övre luftvägar	fr.Nedre luftvägar /Lungor	Ögon- irrita- tion	Hud- besvär	Trött- het
Rökning N=26	(+) (p= 0,07) (RR=2,93)	NS	NS	NS	NS
Luftomsättning < 0,5/tim N=63	NS	NS	NS	NS	NS
Rel.fuktighet >50% RH N=26	(+) (p= 0,07) (RR=4,23)	NS	NS	NS	NS
Exponering för > 200 cfu/m <sup>3</sup> ; Aspergillus <sup>3</sup> *) < 100 cfu/m <sup>3</sup> N=32	(+) (p= 0,08) (RR=2,80)	NS	NS	NS	NS
Exponering för Aspergillus *) N=43	+ p= 0,05 RR=2,42	NS	(+) (p= 0,06) (RR=5,40)	+ p= 0,02 RR=6,48	+ p= 0,01 RR=7,20
Total IgE i serum > 100 IU/ml N=16	NS	NS	NS	+ p= 0,05 RR=3,64	+ p= 0,05 RR=3,64
Precipiterande antikroppar mot exponerings- relevanta mögel- antigener N=41	+ p< 0,01 RR=7,50	NS	NS	+ p= 0,05 RR=5,20	+ p= 0,05 RR=7,50

\*) termotoleranta *A.fumigatus* and *A.flavus*

N = Antalet undersökta personer i de olika cellerna

RR = Relativa risken att utveckla symtom vid exponering i mögel/  
rötskadad byggnad.Referensrisken varierar när de olika  
faktorerna betraktas dvs här angivna relativa risker är inte  
direkt jämförbara utan skall ses som indikativa.

p = Sannolikheten för erhållet utfall;tvåsidigt

NS = p > 0,05

(+) = 0,10 > p > 0,05

+ = p < 0,05

### 3.5. Mögelkontaminering i byggnader

I luftprov från vistelsezonen i kontrollbyggnaderna uppmättes en genomsnittlig halt av 274 kolonibildande svampartiklar (cfu) (viabla konidier/sporer och hyffragment) per  $m^3$  luft (medianvärde 117; spridning 6-2 201 cfu/ $m^3$ ). Tabell 3. I mögelskadade byggnader var signifikant högre ( $p < 0,02$ ) medelvärdet av uppmätta halter ca 3 ggr högre, men variationen stor 7- 12046/ $m^3$ , och medianvärdet 145 cfu/ $m^3$ .

Störst skillnad i antalet cfu/ $m^3$  i inomhusluften noterades mellan byggnader med och utan synlig mögelväxt i boendetrymmet. I byggnader utan synlig mögelväxt i boendetrymmet var medianvärdet av uppmätta halter 119 cfu/ $m^3$  och spridningen (8- 3330 cfu/ $m^3$ ) vilket var ungefär samma som i kontrollbyggnaderna. Motsvarande värden för byggnader med synlig mögelskada i boendetrymmet var, medianvärde 157 cfu/ $m^3$  och spridning 7- 12046 cfu/ $m^3$ .

I mögelskadade byggnader var hög relativ fuktighet (RH >60%) och låg luftomsättning per timma (<0,5 per tim.) i vistelsezonen korrelerat med signifikant ( $p < 0,05$ ) förhöjda totalhalter av cfu/ $m^3$  luftprov.

Vid provtagning för svampartiklar i utomhusluften i samband med mögelregistreringen i byggnaderna registrerades genomsnittliga totalhalter på 72 - 1280 svampartiklar per  $m^3$  luft. Provtagningen företogs mellan november till maj månad. De högsta partikelhalterna 2728 per  $m^3$  luft noterades vid provtagningar under maj månad.

Den luftburna mykofloran i byggnaderna innehöll i mögelskadade byggnader 6,4 (1 - 16) och i kontrollbyggnaderna 3,8 (1 - 9) arter av konidiala mikrosvampar.

I luftprov från kontrollbyggnaderna var Cladosporium herbarum och Penicillium spp. (P.brevicompatum, P.frequentans, P.expansum, P.verrucosum) de dominerande mögelarterna. De påvisades i 100% resp. i 87% av byggnaderna. Jäst- och jästliknande mikroorganismer och Aspergillus spp. (tillhörande grupperna A.fumigatus, A.flavus) var de näst mest frekvent isolerade mikrosvamparna. Tabell 3 och Figur 1.

Cladosporium herbarum var även i luftprov från mögelskadade byggnader den dominerande mögelarten. Penicillium spp. och Aspergillus spp. isolerades i jämförelsevis fler byggnader, medan jäst- och jästliknande mikrosvampar påvisades i ungefär samma antal byggnader som i kontrollbyggnader. Luftburna termofila aktinomyceter, Thermoactinomyces candidus, isolerades från tre mögelskadade byggnader och i tre kontrollbyggnader.

Signifikant högre halter av Aspergillus spp. observerades i luftprov från mögelskadade byggnader jämfört med i kontrollbyggnader. I fem mögelskadade byggnader påvisades maximalt 214-10200 cfu/m<sup>3</sup> av Aspergillus (A.fumigatus, A.flavus) vilket utgjorde 65 -100% av halten viabla svampartiklar i luftprovet.

I dessa byggnader observerades synlig mögelväxt av Aspergillus i boendetrymmet. I kontrollbyggnader översteg halterna av Aspergillus inte 20 cfu/m<sup>3</sup> luft och utgjorde < 20% av den totala halten av viabla svampartiklar i luften. Figur 2ab.

Halten av Penicillium spp. och Cladosporium herbarum i mögelskadade byggnader utan synlig mögelskada i boendetrymmet var ungefär densamma som i kontrollbyggnaderna. I tre byggnader med mögelväxt i boendetrymmet uppmättes emellertid 2095-3330 cfu/m<sup>3</sup> av Penicillium spp. och/eller Cladosporium herbarum vilket omfattade mellan 70-90% av den totala halten viabla svampartiklar i inomhusluften.

TABELL 3  
TOTALHALTER AV VIABLA SVAMPELEMENT OCH PREVALENS OCH HALTER AV DOMINERANDE MÖGELARTER  
I PROV FRÅN INOMHUSLUFT I MÖGELSKADADE BYGGNADER OCH KONTROLLBYGGNADER

	Mögelskadade byggnader (N= 26)	Kontrollbyggnader (N= 23)
<b>TOTALHALTER</b>		
(CFU/m <sup>3</sup> luft)	Medelvärde 767 Medianvärde 145 Spridning 7-12046 N= 75	Medelvärde 274 Medianvärde 117 Spridning 6-2201 N= 53
<b>MÖGELARTER</b>		
Prevalens	Penicillium spp. 100% Cladosporium herbarum 96% Aspergillus spp. 58% Jäst 53% Bakterier 35% Aureobasidium pullulans 31%	Cladosporium herbarum 100% Penicillium spp. 87% Jäst 56% Aspergillus spp. 35% Bakterier 26% Aureobasidium pullulans 22%
Halter	Aspergillus spp. $\bar{x}$ = 101 N= 44 (4 - 991 (10841) ) median= 32*	Penicillium spp. $\bar{x}$ = 66 N= 45 (6 - 538) median= 37
(CFU/m <sup>3</sup> luft)	Penicillium spp. $\bar{x}$ = 83 N= 68 (5 -1256 (6435) ) median= 29* Cladosporium herbarum $\bar{x}$ = 238 N= 51 (4 - 1548 (6389) ) median= 23*	Cladosporium herbarum $\bar{x}$ = 205 N= 48 (5 -2055 (3874) *) median= 19 Aspergillus spp. $\bar{x}$ = 10 N= 11 (6 - 19) median= 9

CFU = Antalet kolonibildande svampartiklar

N = Antalet positiva observationer

\* = extremvärden inte beaktade vid beräkning av lägremåttan

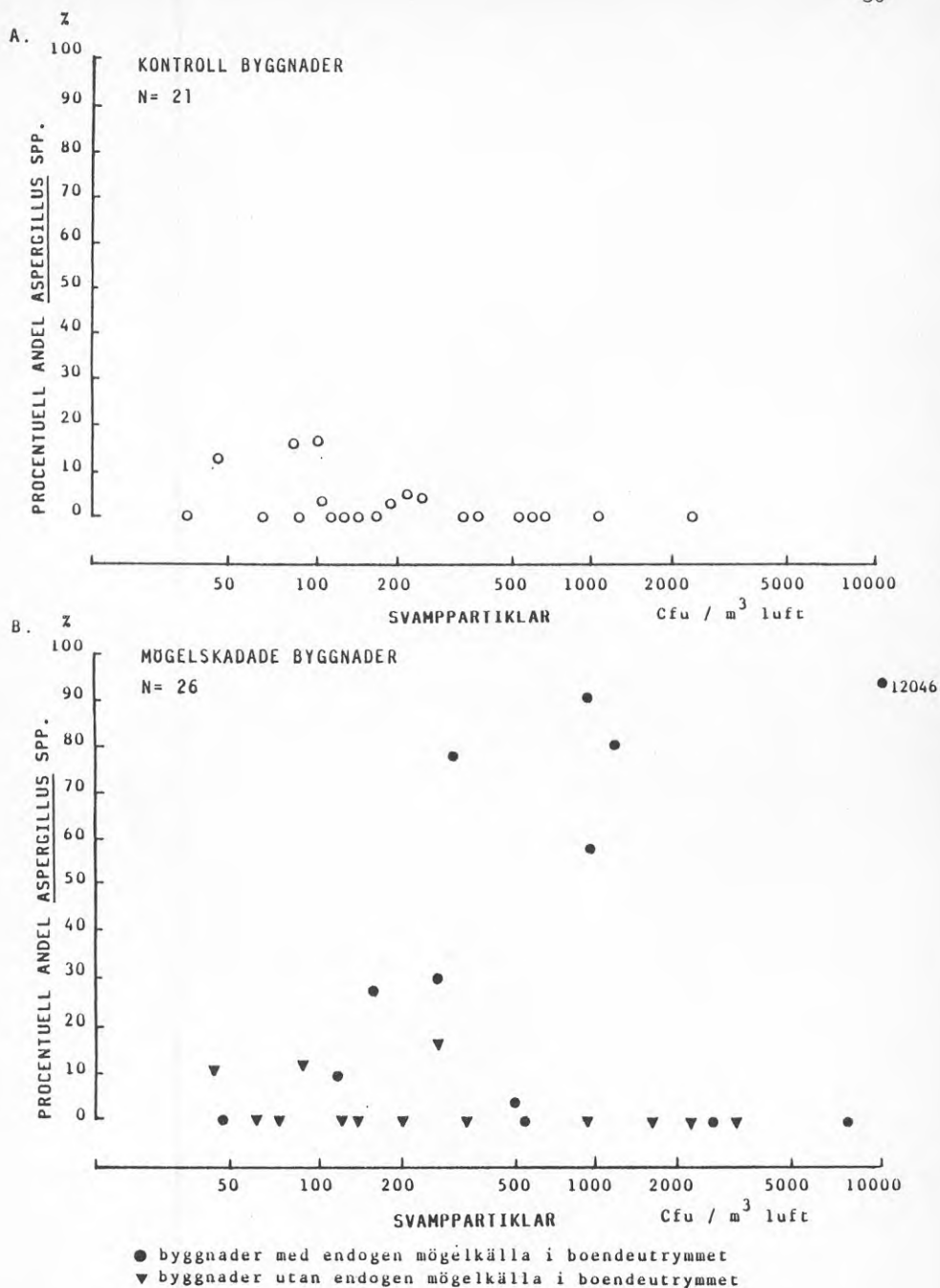
## MÖGELSKADADE BYGGNADER:

Mikroorganism	Procent (%) N=75
	0--10--20--30--40--50--60--70--80--90--100
Penicillium spp.	===== (100%)
Cladosporium	===== (96%)
Aspergillus spp.	===== (58%)
Jäst	===== (53%)
Aureobasidium	===== (31%)
Mycelia sterila	===== (26%)
Paecilomyces	===== (13%)
Chrysosporium	===== (12%)
Oidodendron	===== (9%)
Acremonium	===== (9%)
Fusarium	===== (7%)
Alternaria	===== (7%)
Botrytis	===== (5%)
Mucor	===== (4%)
Oidentifierade	===== (4%)
Trichoderma	===== (3%)
Rhizopus	===== (3%)
Botryosporium	===== (3%)
Broomella	===== (1%)
Phoma	===== (1%)
Humicola	===== (1%)
Rhinocladiella	===== (1%)
Phialophora	===== (1%)

## KONTROLLBYGGNADER:

Mikroorganism	Procent (%) N=53
	0--10--20--30--40--50--60--70--80--90--100
Cladosporium	===== (100%)
Penicillium spp.	===== (87%)
Jäst	===== (56%)
Aspergillus spp.	===== (35%)
Aureobasidium	===== (22%)
Mycelia sterila	===== (22%)
Paecilomyces	===== (17%)
Botrytis	===== (11%)
Oidodendron	===== (11%)
Rhizopus	===== (8%)
Fusarium	===== (8%)
Alternaria	===== (6%)
Chrysosporium	===== (6%)
Gliocladium	===== (6%)
Phoma	===== (6%)
Acremonium	===== (6%)
Mucor	===== (2%)
Oidentifierade	===== (2%)
Phialophora	===== (1%)
Rhinocladiella	===== (1%)
Heteroconium	===== (1%)

Figur 1. Frekvensen av identifierade mikrosvampar i luftprov från A) mögelskadade byggnader B) kontrollbyggnader  
N= Antalet luftprov



Figur 2. Procentuell andel termotoleranta Aspergillus av totalantalet svampartiklar i luftprov från A) kontrollbyggnader och B) mögelskadade byggnader. Angivna mätvärden är de maximalt uppmätta halterna av viabla svampartiklar (cfu/m<sup>3</sup>) för varje byggnad.



## MÖGELSKADADE BYGGNADER:

Mikroorganism	Procent (%) N=26
	0--10--20--30--40--50--60--70--80--90--100
Trichoderma	===== (85%)
Penicillium spp.	===== (81%)
Aureobasidium	===== (77%)
Aspergillus spp.	===== (70%)
Jäst	===== (65%)
Cladosporium	===== (54%)
Alternaria	===== (31%)
Rhizopus	===== (31%)
Mycelia sterila	===== (27%)
Mucor	===== (23%)
Phoma	===== (23%)
Botrytis	===== (19%)
Pithium	===== (19%)
Acremonium	===== (19%)
Scopulariopsis	===== (19%)
Cephalosporium	==== (11%)
Stachybotrys	== (8%)
Bispora	== (8%)
Gliocladium	== (8%)
Oidentifierade	= (4%)
Fusarium	= (1%)
Paecilomyces	= (<1%)
Humicola	= (<1%)
Oidodendron	= (<1%)

## KONTROLLBYGGNADER

Mikroorganism	Procent (%) N= 21
	0--10--20--30--40--50--60--70--80--90--100
Penicillium spp.	===== (83%)
Aureobasidium	===== (83%)
Trichoderma	===== (74%)
Jäst	===== (48%)
Cladosporium	===== (39%)
Phoma	===== (38%)
Mucor	===== (26%)
Aspergillus spp.	===== (26%)
Rhizopus	===== (21%)
Botrytis	===== (13%)
Alternaria	===== (13%)
Pithium	== (4%)
Stachybotrys	== (4%)
Acremonium	== (4%)
Oidentifierade	= (1%)
Bispora	= (1%)
Gliocladium	= (1%)
Cephalosporium	= (1%)
Scopulariopsis	= (1%)
Mycelia sterila	= (1%)

Figur 3. Frekvens av identifierade mikrosvampar i prov från golvdamm i A) mögelskadade byggnader och B) kontrollbyggnader  
N= antalet analyserade prov

TABELL 4.  
 GENOMSNIITTLIG HALT AV LUFTBURNA SVAMPELEMENT AV ASPERGILLUS SPP.,  
 PENICILLIUM SPP. OCH CLADOSPORIUM HERBARUM I RELATION TILL  
 LÜFTOMSÄTTNINGEN I MÖGELSKADADE BYGGNADER OCH KONTROLLBYGGNADER

Luftom- sättning Ant./tim.	Bygg- nader	Antal	Aspergillus		Penicillium		Cladosporium	
			Halt 3 cfu/m <sup>3</sup>	Antal* obs.	Halt 3 cfu/m <sup>3</sup>	Antal obs.	Halt 3 cfu/m <sup>3</sup>	Antal obs.
0-0,25	Mögel	6	115	38	28	7	441	6
	Kontroll	6	10	9	42	11	50	15
0,25-0,50	Mögel	14	10	6	95	47	258	34
	Kontroll	10	8	2	43	20	165	18
0,50-0,75	Mögel	5	-	-	96	8	21	3
	Kontroll	5	-	-	141	12	512	18
0,75-1,0	Mögel	1	-	-	39	6	40	6
	Kontroll	1	-	-	30	2	12	2

\* Extrem värden uteslutna  
 Antal positiva observationer

Den genomsnittligt uppmätta halten av Aspergillus spp. Penicillium spp. och Cladosporium herbarum i den luftburna mykofloran i byggnaderna var relaterad till luftomsättningen i byggnaden. Aspergillus spp. observerades endast i byggnader med låg luftomsättning  $<0,5^{-h}$  och den genomsnittligt högsta halterna av Aspergillus noterades i byggnader med luftomsättning  $<0,25^{-h}$ .

Cladosporium herbarum observerades i genomsnitt högre halter vid lägre luftomsättning i de mögelskadade byggnaderna, medan halten av Cladosporium i kontrollbyggnaderna ökade vid högre luftomsättning per timma. Ett liknande förhållande noterades för Penicillium spp. men var inte så markant. Tabell 4.

Från husdammprov i kontrollbyggnader isolerades i genomsnitt 3,6 (1- 10) och i mögelskadade byggnader 7,5 (1 - 15) arter av konidiala mikrosvampar. Figur 3.

Penicillium spp., Aureobasidium pullulans, Trichoderma sp., jäst- och jästliknade mikrosvampar, Cladosporium herbarum och Aspergillus spp. och Mucor sp. dominerade i prov från såväl kontrollbyggnaderna som mögelskadade byggnaderna. Aspergillus spp. (A. fumigatus (45%), A. flavus (43%), A. niger, A. versicolor, A. candidus, A. restrictus) påvisades dock vid signifikant ( $p < 0,05$ ) fler observationer i mögelskadade byggnader ( $N=55$ ) jämfört med i kontrollbyggnader ( $N=29$ ). Bland isolerade jästorganismen dominerade rödpigmenterade asporogena jäst av släkten Sporobolomyces och Rhodotorula. Vita jästliknande mikrosvampar identifierades som Cryptococcus albidus och Candida utilis. Inga humanpatogena arter av släktet Candida isolerades. Ascosporogena jäst identifierades som Pichia och Hansenula. Mögelarter som Alternaria och Paecilomyces isolerades från endast 20% av dammproverna i både mögelskadade och kontrollbyggnaderna. Inga dermatofyter isolerades från husdamm.

I prov från synliga (endogena) mögelskador på tak och väggar i boendetrymmet i 13 byggnader påvisades vid direktmikroskopi och odling konidialt och pykniskt mögel, tillhörande släktena Penicillium, Cladosporium, Aspergillus, Aureobasidium, Trichoderma, Acremonium (Cephalosporium), Alternaria, Phoma och Rhizopus.

I 7 av 13 mögelskador bestod av en dominerande växt av Aspergillus, Penicillium och Cladosporium. I 4 mögelskador av Aspergillus och Penicillium. Vid två skador dominerade Penicillium och Cladosporium. Vid mögelskador av Aspergillus isolerades även Aspergillus i husdamm och i inomhusluften i byggnaden.

### 3.6. Samband mellan symtom och mögelexponering

Ingen signifikans förelåg för samband mellan symtom från undersökta symtomområden och exponering i mögelskadade byggnader för höga halter ( $>200 \text{ cfu/m}^3$ ) av luftburet mögel tillhörande släktena Cladosporium och Penicillium och andra mesofila mikrosvampar Tabell 2. Först då Aspergillus ingår i mögelexponeringen uppstår statistisk signifikans på 5-procentnivån och ökad rel. risk för symtom. Således förelåg ökad risk för symtom från näsa/svalg och övre luftvägar, hudbesvär och trötthetskänsla vid exponering för Aspergillus spp. (A.fumigatus och A.flavus i mögelskadade byggnader. Den relativa risken var ca 2,5 gånger högre för symtom från svalg och övre luftvägar i jämförelse med den Aspergillus-exponerade subgruppen i referenspopulationen och trefaldigt förhöjd i jämförelse med den icke Aspergillus-exponerade referenspopulationen.

Den etiologiska fraktionen beräknades till 0,45 d.v.s 45% av symtomen från svalg och övre luftvägar, som registrerades i kohortpopulationen borde kunna tillskrivas exponering för termotoleranta Aspergillus.  
Tabell 5.

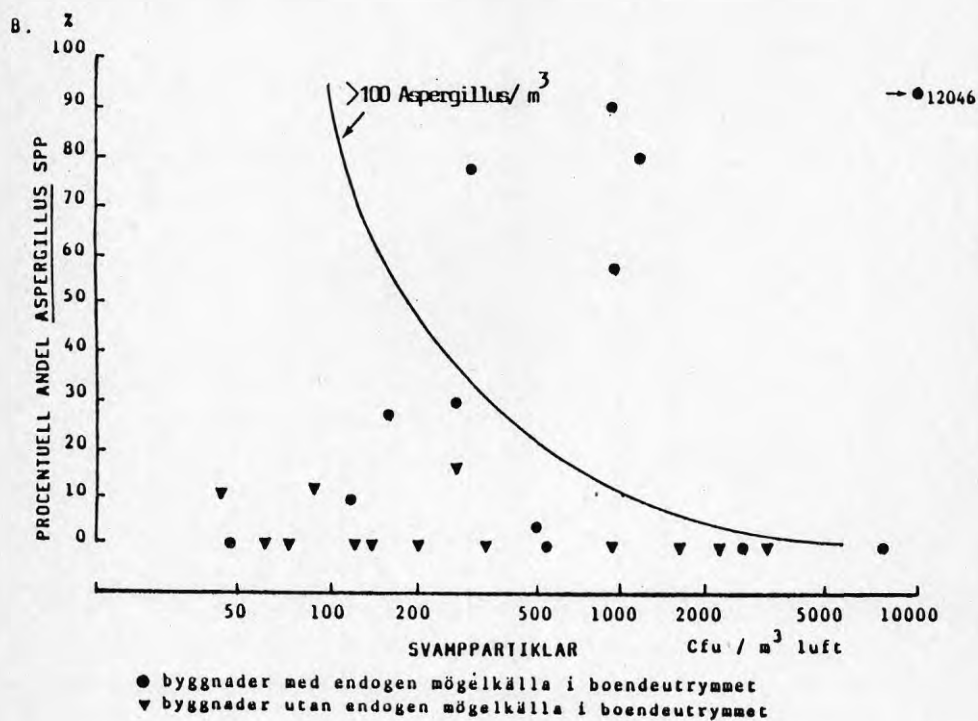
TABELL 5  
 RELATIV RISK OCH ETIOLOGISK FRAKTION FÖR SYMPTOM FRÅN SVALG- OCH ÖVRE  
 LUFTVÄGAR VID EXPONERING FÖR ASPERGILLUS I MÖGELKONTAMINERADE BYGGNADER

Aspergillus- exponering	Kohort- population	Referens- population	Rel.risk (RR)	Etiologisk (EF)
Exponerad	14/26	4/18	2,42	0,45
Ej exponerad	6/20	4/23	1,72	0,25

Den relativa risken för hudbesvär och extra trötthet vid vistelse i mögelskadade byggnader i kombination med exponering för termotoleranta Aspergillus beräknades vara 6-faldigt förhöjd. Tendenser till ökad risk för ögonirritation var också tydlig, men detta samband var inte signifikant på 5%-nivån ( $p=0,06$ ). Risken för symtom från svalg och övre luftvägar potentiades om exponeringen för termotoleranta Aspergillus i mögelskadade byggnader kombinerades med rökning ( $p<0,05$ ) och för hudbesvär och extra trötthet om den exponerade var atopiker ( $p<0,07$ ).

Den ökade relativa risken för symtom vid exponering för termotoleranta Aspergillus var uttryck för ett dos-respons-fenomen i det att personer som exponerades för högre halter av Aspergillus angav symtom i högre frekvens och fler symtom per individ. Vid analys av symtomdata för 9 personer som exponerades i 5 mögelskadade byggnader med termotoleranta Aspergillus i luftprov  $>100 /m^3$  (Figur 4) var symtomfrekvensen och antalet symtom per individ högre i jämförelse med symtomfrekvensen hos 10 personer exponerade i de till de mögelskadade byggnaderna svarande kontrollhusen. Skillnaderna var signifikanta ( $p<0,01$ ). Skillnaderna kvarstod också efter justering för olikheter i rökvanor, ålders och yrkesfördelningen mellan subpopulationerna.





Figur 4. Procentuell andel Aspergillus av inomhusluftens totala svampartikelhalt som kan vara en potentiellt hälsovådlig exponeringsnivå.

### 3.7. Kemiska agens

I screeningstest för enzymatisk aktivitet i koncentrerade (10x) vattenextrakt från husdamm påvisades i extrakt från 7 byggnader med hög kontamination av termotoleranta Aspergillus förhöjda kvantiteter av alkaliskt fosfatas, leucin aminopeptidas, surt fosfatas och  $\beta$ -glukosidas jämfört med i extrakt från kontrollbyggnaderna. Tabell 6.

I renade extrakt från 20 g husdamm kontaminerat med Aspergillus och Penicillium från 11 byggnader kunde inte efter separation av extrakten med HPLC-teknik några detekterbara halter av aflatoxin B<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> eller ochratoxin A påvisas.

I 21 av 26 mögelskadade byggnader registrerades irriterande mögellukt. Denna var inte relaterad till någon speciell kategori av mögel i luftprov, husdamm eller synlig mögelskada i byggnaden.

Analys för flyktiga organiska föreningar i anrikade luftprov från 12 mögelskadade byggnader och 10 kontrollbyggnader resulterade i GC kromatogram med ett spektrum av 15 -20 välseparerade toppar. Kromatogram från kontrollbyggnaderna innehöll i genomsnitt färre (12-15) toppar. Vid jämförande analys av topparnas retentionsid kunde samtliga toppar i kromatogram från kontrollbyggnaderna detekteras även i kromatogram från mögelskadade byggnader. Vid jämförande analys av topparea var emellertid halterna i de flesta fall lägre i kontrollbyggnadernas kromatogram.

Reproducerbarheten av GC-analyser vid upprepade prov från samma byggnad var med använt provtagningssystem och analyskolonn god beträffande antalet identifierbara toppar men mindre tillfredställande beträffande kvantitativa analysdata. Bestämning av de enskilda komponenternas kemiska sammansättningen ingick inte i luftanalyserna.

TABELL 6  
ENZYMATISK AKTIVITET I HUSDAMMSEXTRAKT

Enzym	Extrakt från Aspergillus- kontaminerat husdamm N= 7	Extrakt från husdamm i kontroll byggnader N=21
Alkaliskt fosfatas	5 (3-5) *	3 (1-4)
Esteras (C4)	3 (1-4)	2 (0-3)
Esteras lipas (C8)	2 (1-3)	1 (0-2)
Lipas (C14)		
Leucin aminopeptidas	5 (3-5)	2 (0-3)
Valin aminopeptidas	1 (0-2)	
Cystin aminopeptidas		
Trypsin		
Chymotrypsin		
Surt fosfatas	5 (4-5)	3 (2-5)
Fosfoamidias	3 (1-4)	3 (1-3)
$\alpha$ -galactosidas	1 (0-1)	
$\beta$ -galactosidas	1 (0-1)	spår
$\beta$ -glukuronidas		
$\alpha$ -glukosidas	spår	
$\beta$ -glukosidas	5 (4-5)	2 (1-4)
N-acetyl- $\beta$ -glukos- aminidas	3 (0-4)	2 (0-4)
$\alpha$ -mannosidas		
$\alpha$ -fucosidas		

\* medelvärde (spridning)  
kvantitativa värden graderade 1-5  
1 motsvarar ca 5 nmole; 2= 2-10 nmole; 3= 20 nmole;  
4= 30 nmole och 5= >40 nmole per 50  $\mu$ l extrakt

### 3.8. Serologiska analyser

#### 3.8.1. Immunoglobulin E antikroppar.

I kohortpopulationen registrerades elva (24%) personer med en förhöjd total IgE nivå i serum ( $>100$  IU/ml) (spridning 130-1000 IU/ml) och i referenspopulationen 5 personer (12%) (spridning 140-700 IU/ml).

Ingen person med förhöjt total IgE diagnosticerades i subkohortpopulationen, exponerad för termotoleranta Aspergillus  $> 100/m^3$  luft.

Ingen av atopikerna hade i RAST-test påvisbara specifika IgE-antikroppar mot extrakt från Aspergillus, Cladosporium, Penicillium. Däremot hade 6 atopiker i kohortpopulationen men inga i referenspopulationen specifika IgE-antikroppar mot extrakt från kvalsterdjur och/eller husdamm.

Samtliga 11 atopiker i kohortpopulationen angav besvär från något av undersökta symtområden men endast 2 av atopikerna i referenspopulationen. Atopiker i kohortpopulationen angav fler symtom per individ ( $\bar{x}=3,0$ ) än övriga personer i kohortpopulationen ( $\bar{x}=1,2$ ).

För atopiker i kohortpopulationen noterades samband mellan exponering i mögelskadade byggnader och ökad relativ risk för hudbesvär ( $p=0,05$ ) ( $RR=3,6$ ) och extra trötthet ( $p=0,05$ ) ( $RR=3,6$ ). Däremot var risken för besvär från näsa/svalg och övre luftvägar inte signifikant förhöjd ( $p=0,12$ ) jämfört med för atopiker i referenspopulationen. Tabell 2.

### 3.8.2. Precipiterande antikroppar.

Precipiterande antikroppar mot en testpanel av 21 standardextrakt från omgivningsmögel, kvalster och alger påvisades inte i signifikant högre prevalens i serum från personer i kohort- än i referenspopulationen med passiv immundiffusion och motströms-elektrofores teknik. Ej heller i jämförelse med i serum från andra jämförelsegrupper (blodgivare, laboratoriepersonal). Tabell 7.

Mot ett orenat kommersiellt husdammsextrakt påvisades precipiterande antikroppar i serum från 41 av 46 personer i kohortpopulationen och hos 39 av 41 personer i referenspopulationen. Precipiterande antikroppar påvisades också i serumprov från 80% (36/46) av personerna i kohortpopulationen och från 94% (36/41) av personerna i referenspopulationen mot extrakt framställt från husdamm i den byggnad personen exponerats.

Personer exponerade i mögelskadade byggnader hade en tendens till att i högre frekvens än referenspopulationen utveckla precipiterande antikroppar mot extrakt framställt från mögel isolerat från luftprov i den byggnad personen exponerats ( $p=0,08$ ). Tabell 8.

Precipiterande antikroppar mot exponeringsrelevanta mögelantigener i husdammextrakt påvisades i serum från personer exponerade i mögelskadade byggnader i 52% och i serum från referenspopulationen i 24%. Skillnaderna var signifikanta ( $p < 0,01$ ).

Vid prövning av samband mellan symtomdata och positiv precipitin test mot exponeringsrelevanta mögelantigener påvisades samband ( $p < 0,01$ ) och ökad relativ risk för besvär från övre luftvägarna, hud- och extra trötthet vid vistelse i mögelskadade byggnader. Tabell 2.

TABELL 7.  
 PRECIPITERANDE ANTIKROPPAR PÅVISADE MED IMMUNELEKTRO-  
 OSMOFORES MOT EN TESTPANEL AV ANTIGENEXTRAKT FRÅN  
 TERMOFILA AKTINOMYCETER, MÖGEL, ALGER OCH KVALSTER I  
 SERUM FRÅN PERSONER I KOHORT- OCH REFERENSPOPULATIONEN

Antigenextrakt fr.	Kohort- population (N=46)	Referens- population (N=41)
Micropolyspora faeni	12/46 (26%)	7/41 (17%)
Thermoactinomyces vulgaris	2/46	0/41
Thermoactinomyces candidus	10/46 (21%)	6/41 (15%)
Aspergillus fumigatus	8/46 (17%)	5/41
Aspergillus niger	7/46 (15%)	3/41
Aspergillus nidulans	2/46	3/41
Aspergillus terreus	1/46	2/41
Aspergillus flavus	2/46	1/41
Mucor sp.	0/46	0/41
Cladosporium herbarum	10/46 (22%)	2/41
Alternaria sp.	1/46	0/41
Penicillium sp.	5/46 (11%)	0/41
Phoma sp.	0/46	0/41
Trichoderma sp.	0/46	1/41
Fusarium sp.	7/46 (15%)	1/41
Helminthosporium sp.	5/46 (11%)	2/41
Aureobasidium pullulans	2/46	2/41
Dematophagoides	37/46 (80%)	35/41 (85%)
Kommersiellt husdamm	41/46 (89%)	39/41 (95%)
Anabena sp.	7/46 (15%)	6/41 (14%)
Chlorella sp.	14/46 (30%)	8/41 (19%)



TABELL 8.  
 FREKVENSEN AV POSITIVA PRECIPITATIONSREAKTIONER MOT  
 EXPONERINGSRELEVANTA MÖGELANTIGENER FRÅN INOMHUSLUFT  
 OCH HUSDAMM PÅVISADE MED IMMUNELEKTROOSMOFORES I SERUM  
 FRÅN PERSONER I KOHORT- OCH REFERENSPOPULATIONEN

Antigenextrakt	Antalet pers. med pos.reaktioner	
	Kohort- populationen N=46	Referens- populationen N=41
Mögelantigener från inomhusluft	11/46 (24%)	4/41 (10%) RR= 2,45 p= 0,08
Mögelantigener- från husdamm	27/46 (59%)	10/41 (24%) RR= 2,41 p< 0,01

### 3.9. Histopatologiska undersökningar

Vid histopatologisk undersökning av biopsimaterial från hud- och slemhinnelesioner vars uppkomst amnestiskt förknippades med vistelsen i den mögelskadade byggnaden framkom inga hållpunkter för att dessa hade infektiös genes. Den histopatologiska diagnosen visade i de flesta fall en eksematoid förändring med ospecifik inflammatorisk reaktion, som inte tillät differentialdiagnostik av en allergisk eller toxisk orsaksmechanism. I några fall påvisades endast hyperkeratotiska hudförändringar.

#### 4. DISKUSSION

##### 4.1. Subjektiva symtom vid exponering i mögelskadade byggnader

Resultatvärderingen av den föreliggande epidemiologiska undersökningen med kohort med referenspopulation metodik indikerar överfrekvens av subjektiva symtom från symtomområdet näsa/svalg och övre luftvägar, hud och ögonbesvär och allmänna symtom i form av extra trötthet hos personer exponerade i mögelskadade byggnader. Registrerade skillnader var statistiskt signifikanta ( $p < 0,05$ ) vid jämförelse med referenspopulationen utan onormal mögelexponering men som i övrigt liknade den exponerade kohorten.

God tillförlitlighet av symtomuppgifterna registrerades vid uppföljande validitetskontroller. Resultaten bör ändå tolkas med viss försiktighet eftersom ökad observans på symtom hos personerna i kohortpopulationen kan ha bidragit till skillnaderna mellan grupperna. Man kan inte utesluta att aggraverations-tendenser kan ha förekommit med tanke på de såväl praktiska som emotionellt svåra påfrestningar som personerna i denna grupp utsattes för.

Svaren på enkätundersökningen inrymde lindriga besvär av oftast svårdefinierad karaktär och relation till vistelsen i boendemiljö, till lätta eller måttliga besvär klart relaterad till vistelse i bostaden och svåra subjektiva besvär för ett mindre antal personer för vilka vistelse i den mögelskadade boendemiljön innebar ett uttalat handikapp.

I den heterogena symtombilden dominerade några delsymtom, som registrerades hos 20-41% av kohortpopulationen. En påtaglig överrepresentation jämfört med referenspopulationen noterades för besvär från slemhinnor i näsa/svalg och övre luftvägar i form av irritation och slembildning, ögonirritation och hud-

besvär. Flera personer uppgav sig haft ett onormalt stort antal övre luftvägsinfektioner per år, vilket också konfirmerades i uppföljande hälsointervjuer. De flesta personer beskrev sina symtom som övergående inom en viss tid efter exponeringens upphörande, vid några dagars till någon månads frånvaro (t.ex. i samband med semester) från den mögelskadade boendemiljön. De symtom som kvarstod längre var känslan av trötthet och huvudvärk.

De symtom som uppgavs i enkätsvaren visar likhet beträffande typ och lokalisation med det symtomkomplex som beskrivits som ett "sick" building syndrom hos personer exponerade i såväl offentliga byggnader som bostadshus (8). Etiologin till dessa symtom har oftast varit oklar men antagits relaterade till såväl fysikaliska, kemiska som mikrobiella agens i byggnaderna som psykosociala faktorer, oftast i samverkan. Prevalensen av registrerade symtom i hela (eller urval av) svenska befolkningen är inte nöjaktigt känd. Undersökningar med adekvata kontrollpopulationer för att fastställa bakgrundsprevalensen av symtom. I en riksomfattande undersökning av ca 1500 danska medborgare i åldern 15-67 år angav 15-30% symtom av ovan angivna typ (9). Detta är något högre prevalens än vad som registrerades för referenspopulationen (5-15%) i föreliggande studie, men understiger klart prevalensen för vissa symtomtyper hos kohortpopulationen.

De epidemiologiska undersökningsresultaten anger förekomst och sannolikheten för möjliga samband mellan exponering i mögelskadade byggnader och registrerade symtom.

Ålder, yrke och rökvanor är störande (confounding) faktorer som kan påverka beräkningar av samband mellan exponering och effekt. De indikerar för hälsoeffekt även i avsaknad av association med exponeringen. De båda populationerna var beträffande ålder, yrkesval, boendeår och rökvanor väsentligen lika och får anses

jämförbara utan störande interaktioner av dessa faktorer. Av intresse är den noterade effektmodifierade betydelsen av rökning på beräknade riskkvoter. Symtom från övre luftvägarna var överrepresenterade hos rökare som exponerades i mögelskadade byggnader. Någon statistisk signifikans beräknades dock inte föreligga för detta samband men riskskillnaden antyder ändå att rökning kan ha en potentierande effekt för besvär i kombination med exponeringen i mögelskadade byggnader.

Klimatfaktorer i byggnader som ventilation och luftfuktighet har stor betydelse för inomhusklimatet. Otillräcklig luftomsättning och hög RH skapar lätt komfortproblem och tilldrager per se ett stort intresse såsom ospecifika riskfaktorer för att utlösa exempelvis luftvägsbesvär. Antalet personer i kohort- och referenspopulationerna som i vistelsezonen i byggnaderna exponerades för RH >50% och luftomsättning <0,5<sup>-h</sup> var ungefär lika. Statistisk signifikans på 5%-nivån saknades för samband mellan symtom och klimatdata, men den relativa risken för symtom från näsa/ svalg och övre luftvägar beräknades dock vara fyrfaldigt förhöjd vid exponering i mögelskadade byggnader med RH > 50%. Resultaten antyder interaktionseffekter av RH för uppkomsten av besvär vid exponering i mögelskadade byggnader. RH påverkar också möglexponeringen i byggnader men bör därför inte betraktas som en confoundingfaktor, snarare som en samverkande faktor i orsakskedjan möglexponering - symtom.

#### 4.2 Mögelexponeringen i byggnader

En etiologiskt inriktad epidemiologisk analys av samband mellan mögelexponering i byggnader och negativa hälsoeffekter förutsätter tillgång till relevanta exponeringsdata.

I projektet ägnades stort intresse åt att i förstudier utarbeta en ur metodologisk synpunkt väl anpassad och standardiserad modell för registrering av den aktuella mögelexponeringen i byggnader för personerna i såväl kohort- som referenspopulationen. Metodiken registrerade stationära mögelkällor och luftburet mögel i byggnaderna med möjlighet till att särskilja inflytandet från uteluftens mykoflora. Detta var maximalt reducerat genom att registreringsperioden till största delen var förlagt till årstider med frostbelagd mark.

God reproducerbarhet noterades vid validitetskontroller av mätningar utförda med 2-3 månaders tidsintervall varför mögelexponeringsdata har bedömts tillräckligt säkra för att kunna utgöra grund för riskuppskattningen per exponeringsenhet för uppkomst av akuta och subakuta hälsoeffekter.

Kvar stod dock problemet att skatta mögelexponeringen under tidigare år. Retrospektiv värdering av exponeringssituationen under gångna år var emellertid belastat med betydande osäkerhet. Beräkning av exponeringstiden för varje enskild individ genom att multiplicera med boendetiden bedömdes därför som alltför osäker för att utgöra grund för riskuppskattningen.

Mikrosvamparnas ekologi och distribution i byggnader bestäms dels av floran i tilluften från uteluften och dels av närvaron av interna mögelkällor i byggnaden. Riskuppskattningen av mögelexponeringen i byggnader bör relateras till den exponering som emanerar från endogena mögelkällor i exponeringszonen (vistelsezonen) i byggnaderna. Faktorer som är avgörande för mikrosvampars tillväxt i byggnader är temperatur,



fuktighet, tillväxsubstratet och pH. Villkoren bestäms inte bara av makroklimatet i byggnaden utan också av mikroklimatet i den ekologiska nisch som mikrosvampar tillväxer. I denna är artselektionen och proliferation avhängig av faktorer verksamma i den ekologiska interaktionen mellan mikroorganismer såsom grönings-, tillväxthastighet, metabolisk kapacitet och förmåga till produktion av antagonistiska substanser av ospecifik lågmolekylär (alkoholer, syror) och specifik högmolekylär (antibiotika) karaktär (10-12).

Resultaten av mögelexponeringsregistreringen i byggnaderna visade att totalhalterna av luftburna viabla svampartiklar (konidier, sporer, hyffragment) från konidialt mögel och phykomyceter var väsentligen lika såväl i mögelskadade som i kontrollbyggnader. Exponeringen var av lågdoskaraktär vid jämförelse med de halter som finns i prov från uteluften under vissa årstider och som kan frigöras vid hantering av mögelkontaminerat material under yrkesmässiga förhållanden.

Med utgångspunkt från de i mögelexponeringen påvisade mögelarterna och uppmätta totalhalter av luftburna viabla svampartiklar i vistelsezonen i byggnaderna indelades mögelexponeringen i byggnaderna i olika kategorier med exponeringen i kontrollbyggnaderna som referens. De definierade kategorierna var korrelerade till närvaro eller frånvaro av endogena mögelkällor i boendetrymmet och till olika klimatförhållanden i byggnaderna.

Mögelexponeringen i mögelskadade byggnader utan synlig mögelskada i boendetrymmet var jämförbar med referensexponeringen i kontrollbyggnaderna. Mikrosvampfloran i luftprov från vistelsezonen i denna kategori dominerades av sk. mesofila mikrosvampar av släktena Cladosporium- och Penicillium. I byggnader med självdragsventilation eller mekanisk styrd frånluftsystem samvarierade halterna med uteluftens halter. I inomhusluften var halterna emellertid ca 1/3 av halterna

utomhus. Observationerna överensstämmer med resultat från tidigare aerobiologiska studier i skandinavien av mikrosvampfloran i uteluften och i inomhusluften i byggnader (13,14).

De mesofila mikrosvamparna kräver förhållandevis hög relativ fuktighet >95% för groningen och sporulering och tillväxer optimalt vid <20°C (0-28°C) (11,12). De kan därför sällan tillväxa under de klimatförhållanden som normalt bör råda i byggnaders boendetrymmen.

I mögelskadade byggnader med kondensfuktproblem noterades växt av Cladosporium herbarum och Penicillium spp. i boendetrymmet; oftast tillsammans med andra mesofila mikrosvampar med liknande tillväxtkrav t.ex. Aureobasidium, Trichoderma, Rhodotorula, Wallemia. Ytliga mögelskador av denna typ var associerade med kondensfukt på golv och ytterväggar med kallytor och på kallvattenrör och i ventilationsystem. Mögelskador gav upphov till hygieniska olägenheter och irriterande mögellukt i dåligt ventilerade rum med hög fuktbelastning t.ex. i badrum. Totalhalterna av cfu/m<sup>3</sup> luft var vid denna kategori av mögelexponering i byggnader jämförbara med halterna i kontrollbyggnaderna men översteg oftast >200 cfu/m<sup>3</sup>. Totalhalterna av Aspergillus i inomhusluften översteg aldrig 100 /m<sup>3</sup> luft.

I mögelskadade byggnader med fuktobalans problem till följd av otillräcklig ventilation registrerades den tredje kategorin av mögelexponering, vilken karakteriserades av höga halter av svampartiklar (>200 cfu/m<sup>3</sup>) i inomhusluften som dominerades (>50%) av termotoleranta Aspergillus-arter (tillhörande A.fumigatus, och A.flavus-grupperna).

De termotoleranta A.fumigatus och A.flavus växer inom temperaturintervallen 15-55°C resp. 20-40°C. De har den unika egenskapen framför majoriteten av övriga luftburna kondiala mikrosvampar som människan exponeras för i sin omgivning att de kan gro, tillväxa och sporulera vid relativt låg fuktighet RH 75-85 resp. 84-

86 (11,12,15,16). A.fumigatus tillväxer snabbt redan vid rumstemperatur (18-23°C) och har en rik produktion av antibiotika och toxiska substanser och stor kapacitet att metabolisera substrat som andra mikroorganismer dåligt kan utnyttja. Detta förklarar varför växt av A.fumigatus lätt uppkommer i moderna täta, varma byggnader med fuktobalans till följd av otillräcklig ventilation ( $<0,5^{-h}$ ). Detta är ett tidigare känt biologiskt fenomen. Under sådana klimatförhållanden med ackumulerad fukt i byggnader har växt av A.fumigatus rapporterats på organiskt naturmaterial i byggnads- och inredningsmaterial av plast och trä, målarfärg, isoleringsmaterial av cellulosa och jutefilt, i golvdamm nedsmutsat med jord samt i byggnaders varmluftkanaler (16).

I den cirkulerande inomhusluften i byggnader är halten av A.fumigatus normal  $<15/m^3$ , sällan  $> 100/m^3$ . De högre halterna förekommer under vintertid och då flera gånger högre än i uteluften. (16-17).

I naturen tillväxer A.fumigatus främst i jord, multnande vegetabiliska produkter och dekomposteringsanläggningar. I prov från uteluften kan A.fumigatus andel av den totala mikrosvampfloran upptaga upp till 22% ,men varierar med geografisk lokalisering, klimat och årstid. Halten av A.fumigatus i uteluften är som regel  $<15/m^3$  ;högre i maritimt än i inlandsklimat. I Aspergillus-kontaminerade vegetabiliska produkter i ex.lantbruk eller i dekomposteringsanläggningar kan nivån vara  $>10^6/m^3$  luft.En sådan källa har emellertid en strikt lokal effekt på uteluftens innehåll av A.fumigatus.Redan ett 10-tal meter från källan sjunker halten till  $<2\%$  (19,20).

I en serie av mögelskadade byggnader såväl med som utan synlig växt av mögel i boendetrymmet observerades mögelskador under uppreglade golv och i krypgrunder med otillräcklig ventilation,där kondensfukt uppstått på byggnadskonstruktioner av impregnerat trä, isoleringsmaterial och kvarlämnat byggnadsskräp. Mögelskadorna bestod av yttlig växt av Paecilomyces,

Penicillium, Trichoderma och phykomyceter som Mucor, Rhizopus. I byggnader som fuktskadats till följd av rörläckage eller dåliga isolerade rörinstallationer etc. tillkom rötskador på träkonstruktioner där fukthalten var >30-40% med växt av högre (basidiogena) svamporganismer ex. Serpula lacrymans. Från sådana mögelkällor i byggnaden kan boendetrymmet genom luftströmmar tillföras konidier, hyfer och sporer från konidialt mögel och även basidiosporer från basidiomyceternas fruktkroppar (21).

Mögelexponeringens totala omfattningen i byggnader består förutom av levande och döda cellelement också av metaboliter av varierande molekyllär och kemisk struktur från mikrosvamparnas primära och sekundära metabolism. Dessa ämnen kan aerosoleras eller absorberas till luftburna dammpartiklar. Därtill kommer nedbrytningsprodukter som bildas vid svamporganismernas biodegradation av organisk tillväxtsubstans men som inte nyttjats i svamporganismernas adsorptiva nutritionsprocesser (10,22).

Resultaten av förstudieverksamheten med enzymatiska och gaskromatografiska analyser av husdamm och luftprov indikerar en ökad exponering vid vistelse i en mögelskadade byggnader för potentiellt hud- och slemhinneirriterande ämnen, varav en del med sådan molekyllikt att de skulle kunna ha antigena egenskaper. En kategoriindelning av mögelexponering i kemiska termer förefaller av preliminära resultat att vara möjlig. Ett högre antal flyktiga organiska föreningar och ökad enzymatisk aktivitet noterades i prov från byggnader med höga halter (>100 isolat/m<sup>3</sup>) av Aspergillus i inomhusluften. Spridningen i exponeringsuppskattningen med de kemiska metoderna var dock stor i prov från övriga byggnader, vilket innebär att man måste räkna med stora fel i denna klassificering av exponeringen. Resultaten talar dock för att efter lämplig standardisering av provtagning och analysleden, de kemiska analysmetoderna kan förväntas bidra med ytterligare

parametrar för uppskattningen av mögelexponeringen i byggnader. Bl.a. för klassificering av exponeringen i en typ av mögelskadade byggnader utan synlig mögeltillväxt i boendetrymmet, men där överväxt av mögel kan förekomma under uppreglade golv i omedelbar närhet av boendetrymmet och vistelsezonen i byggnader. I denna typ torde de kemiska komponenterna i exponeringen vara dominerande.

Preparativ gaskromatografisk analys för identifikation och kemisk strukturkaraktisering av mögelexponeringens kemiska sammansättning i mögelskadade byggnader bör ur vetenskaplig synpunkt för expertis inom området vara en prioriterat forskningsområde. Ett angeläget forskningsmål bör vara att bestämma de organiska föreningarnas relation till typ av mögelkontamination, luktförnimmelse och symtombild hos personer exponerade i mögelskadade byggnader. Detta är inte minst viktigt ur differentialdiagnostisk synpunkt eftersom flyktiga organiska föreningar kan frigöras utan mögelkontamination från diverse byggnadsmaterial genom kemiska nedbrytning av ex. flytspackel och mjukgörare i plaster i fuktig miljö i kombination med högt pH-värde.

Mot bakgrund av cancerstudier på försöksdjur och epidemiologiska studier har aflatoxin B<sub>1</sub>, producerat av toxigena stammar av Aspergillus flavus bedömts vara hepatotoxiskt vid alimentär högdos exponering (23). Som en följd av dessa resultat har en diskussion om huruvida inhalationsexponering i boendemiljö för A. flavus och dess metaboliska produkter skulle innebära cancerrisk för de exponerade uppkommit i massmedia. Hittills utförda epidemiologiska analyser om ett samband mellan yrkesexponering inhalationsexponering för alfatoxinhaltigt organiskt damm har inte utgjort tillräckligt underlag för en bedömning av denna risk (24). För att utesluta att mykotoxiner i inhalerat husdamm i mögelskadade byggnader skulle vara ansvarigt för noterades symtomskillnader mellan populationerna



utfördes i projektet bestämningar av mykotoxiner (aflatoxin, ochratoxin) i anrikade prov från husdamm kontaminerat med potentiellt toxigena mögelsvampar (Aspergillus flavus, Penicillium expansum). Inga mätbara halter (20 ng/kg) av mykotoxiner (aflatoxin, ochratoxin) påvisades vilket torde utsluta mykotoxiner som utlösande faktor.

#### 4.3. Samband symtom - mögelexponering

Samband mellan symtom och definierade kategorier för mögelexponering i bostäder, baserat på mykologiska kriterier har prövats. Den information om mögelexponeringen, som erhöles vid mätningar i byggnaderna i samband med symtominventeringen utgjorde i projektet grund för prövning av hypotesen om samband mellan symtom och mögelexponering i byggnader. Observerade samband med statistisk signifikans ( $p < 0,05$ ) som bedömts vara orsakssamband har sedan värderats mot bakgrund av aktuellt kunskapsläge om dessa samband som erhållits i kliniska och experimentella studier.

Några signifikant ökade riskkvoter för symtom noterades inte vid exponering i mögelskadade byggnader med  $> 200 \text{ cfu/m}^3$  luft, men med  $< 100 \text{ cfu/m}^3$  av Aspergillus. Detta kan förklaras av att mögelexponeringen därvid huvudsakligen bestod av konidier och hyffragment från mesofila mögelarter, främst Cladosporium och Penicillium. Trots att människan ständigt exponeras i ute- och inomhus miljö för Cladosporium och Penicillium och andra mesofila mikrosvampar i halter  $20-30 \times 10^3$  uppkommer sällan hälsoeffekter som ett resultat av en sådan exponering. Dessa mikrosvampar är visserligen redan vid lågdosexponering aeroallergener för personer med atopisk benägenhet men det finns inga belegg för att de är metaboliskt aktiva i luftvägarna efter inhalation och att saprofyter kolonisation uppkommer efter en lågdos inhalation. Det förefaller därför finnas ett stort utrymme för andra orsaksfaktorer till



de symtom som personer uppgav vid vistelse i mögel-skadade byggnader med denna kategori av mögelexponering.

Det finns däremot stöd i den epidemiologiska dataanalysen för ett samband mellan exponering för A.fumigatus och A.flavus inomhusluft och negativa hälsoeffekter, framförallt vid exponering för  $> 100$  cfu per  $m^3$ . Sambanden stöds av positiva dos-responsförhållanden. Relativa risker var signifikant förhöjda och riskökningen kvarstod även efter korrigering för samverkande faktorer som rökvanor, ålder och yrke.

Exponering för A.fumigatus och även A.flavus kan inducera olika sjukdomstillstånd hos människor och djur med allergisk, infektiös och toxisk manifestation (25). Patogenesen är multifaktoriell och värdsorganismens benägenhet till olika typ av vävnadssvar har en viktig och avgörande betydelse för patofysiologin vid aspergillos (25-27).

Samband mellan Aspergillus och atopisk allergi och akut bronkopulmonell aspergillos är väl känd (28,29) och ett samband mellan yrkesmässig exponering för Aspergillus och exogen allergisk alveolit har rapporterats vid undersökningar av lantbrukare, maltarbetare etc. (30). En rad faktorer försvårar emellertid en direkt jämförelse mellan exponering för Aspergillus i yrkesmiljö och i bostäder bl.a. skillnader i exponeringsfrekvens, duration, nivå och partikelhalten i inandningsluften. Sådana faktorer tillsammans med den exponerade individens immunstatus är avgörande för risken för uppkomst av allergisk aspergillos (27-29). A.fumigatus och A.flavus är också opportunistiska patogener med en rad fysiologiska egenskaper som gör dem till potentiellt mer virulenta mikroorganismer än andra mikrosvampar som människan exponeras för i sin totala miljö (31). A.fumigatus och A.flavus är termotoleranta med optimal tillväxt och groning vid kroppstemperatur. Konidierna är av storleken 2-4  $\mu$  och

deponeras efter inhalation perifert i lungans luftvägar. Andra termofila mikrosvampar som människan exponeras för i sin omgivning har inte optimal tillväxttemperatur vid  $>37^{\circ}\text{C}$  och deponeras p.g.a sin storlek främst i näsa/svalg regionen. Konidierna, sporer (sclerotia) och hyffragment från Aspergillus överlever och är metabolisk aktiva under tiden för elimineringen från luftvägar och magtarmkanal. Även cellelement från en mögelkälla i fungistas aktiveras. De kan gro och tillväxa efter inhalation i stagnerat bronksekret. Efter fagocytos av lungmakrofager kan konidier och sporer bibehålla sin viabilitet och metabolism (32). Produktion av cellväggsassocierat endotoxin, enzymer med proteolytisk aktivitet och sekundära metaboliter av varierande kemisk struktur och biologisk aktivitet har identifierats som patogena mekanismer hos Aspergillus. Kroniska obstruktiva lungsjukdomar som medför minskad elimineringskapacitet av inhalerade partiklar genom försämrad ciliefunktion eller förändringar i slemhinnesekrets sammansättning och infektionshämmande egenskaper ökar risken för endobronkiell saprofytär kolonisation även vid lågdos-exponering för A.fumigatus och A.flavus. Sekretion av enzymer som bryter ned antikroppar av immunoglobulin A karaktär och produktion av sekundära metaboliter är viktiga orsaksfaktorer till de inflammatoriska reaktioner som uppkommer vid Aspergillus-infektion (31). Ett stort sjukvårdsproblem finns vid endast en marginell ökning av A.fumigatus i luften ( $15 \text{ cfu/m}^3$ ) i vårdlokaler vid förebyggande av invasiva aspergillos hos cancerpatienter med en av grundsjukdomen eller behandlingen utsläckt försvar mot kolonisation och invasiv växt av A.fumigatus och A.flavus (33,34,35).

### 4.3 Orsaksfaktorer

De symtom som personer exponerade i mögelskadade byggnader uppgav som effekt av exponeringen inrymmer sannolikt reaktioner av olika bakomliggande orsaksfaktorer, oftast i samverkan. På motsvarande sätt torde en orsaksfaktor kunna ha bidragit till uppkomst av flera olika symtomtyper.

Många personer upplevde symtom som de oftast tolkade som allergiska besvär. Allergi stod därvid som ett samlingsbegrepp för en stor och heterogen grupp av lokala överkänslighetsreaktioner i hud och slemhinnor. Bland de immunologiska överkänslighetsreaktionerna i strikt vetenskaplig bemärkelse finns många olika reaktionsformer. Den vanligaste allergireaktionen är den atopiska som förmedlas av antikroppar av IgE-typ. Det är väl dokumenterat i en rad översikter under senare år att inhalerat mögel och dess produkter kan inducera atopisk allergi (36,37). Den kliniska betydelsen och incidensen av atopisk mögelallergi är emellertid otillfredställande känd i en svensk population. Om förhöjt IgE-antikroppshalt  $>100$  IE/ml i serum användes som indikator på atopi så uppgav endast två av fem atopiker i kontrollbyggnader symtom från undersökta symtomområden, medan samtliga atopiker exponerade i mögelskadade byggnader uppgav besvär som var bostadsrelaterade. Anmärkningsvärd observerades ingen person med förhöjt serum IgE i kohortpopulationen exponerade i byggnader med  $> 100/m^3$  av Aspergillus. Atopikerna var fördelade bland övriga exponeringskategorier för mögel. Över hälften av dessa hade specifika IgE-antikroppar mot kommersiellt extrakt av kvalsterdjur och husdamm, men ingen av atopikerna i kontrollbyggnaderna. Ingen av atopikerna hade påvisbara specifika IgE antikroppar i RAST-test mot Cladosporium, Penicillium eller Aspergillus. Information från allergiutredning om reaktion vid hudtest eller bronkiell provokation saknas.

Atopikerna beskrev sina bostadsrelaterade besvär som nästäppa, ögonirritation, hudklåda och en generell påtaglig trötthet. Nästan alltid var besvären förenade med en i anamnesen tidigare känd pollen, djurhår eller födoämnesallergi och en mer eller mindre stark överkänslighet för damm, tobaksrök, parfym och andra luftföroreningar.

Vid utvärderingen har inte specifik atopisk mögelallergi givits någon patogenetisk betydelse för de signifikant ökade riskkvoter för hudbesvär och extra trötthet som beräknades för atopiker vid vistelse i mögelskadade byggnader. De förhöjda riskkvoterna har antagits vara en följd av den allmänt ökade immunstimulering som drabbar personer med ökad allergibenägenhet vid vistelse i mögelskadade byggnader. Atopikers allmänt ökade reaktionsbenägenhet för luftföroreningar i inomhusluft är känd från tidigare undersökningar av hälsoeffekter vid exponering i kontorsmiljö.

Antalet personer med förhöjt total IgE var dubbelt så stort i kohort- som i referentpopulationen. Det kan hypotetiskt tänkas tala för att exponering i mögelskadade byggnader kan leda till utveckling av atopisk allergi. Även en liten allergisk benägenhet hos de exponerade kan vara tillräcklig eftersom den totala allergen dosen i mögelskadade byggnader är hög. Det är omöjligt att dra några slutsatser härom från en tvärsnittundersökning, men utesluter inte att denna hälso-risk existerar eftersom de som varit mest besvärade kan ha lämnat byggnaderna. Detta skulle kunna förklara varför inga atopiker diagnostiserades bland personer som exponerades för Aspergillus i halter  $> 100 \text{ cfu/m}^3$ .

Precipiterande antikroppar påvisades mot orenade husdammextrakt i hög prevalens i såväl kohort- som referenspopulationen. Resultaten överensstämmer med tidigare rapporter från liknande serologiska undersökningar (38) och visar på den kraftiga immunstimulering från organiskt husdamm som kan uppkommer redan under normala boendeförhållanden, men vars kliniska betydelse är otillräckligt känd.

Vid precipitationstest mot en testpanel av standard-extrakt framställt från omgivningsmögél påvisades inga signifikanta skillnader mellan kohort- och referenspopulationen. Däremot påvisades mot mögelantigener isolerat från exponeringsrelevant husdamm precipiterande antikroppar hos signifikant fler personer exponerade i mögelskadade byggnader än i referenspopulationen. Resultatet illustrerar betydelsen av att använda exponeringsrelevanta antigenextrakt för en meningsfull test för sensibilisering mot mögel vid lågdosexponering.

De epidemiologiska dataanalyserna indikerade samband och förhöjd riskkvot för symtom från näsa/svalg och övre luftvägar vid exponering i mögelskadade byggnader i kombination med positiv test för precipiterande antikroppar mot exponeringsrelevanta mögelantigener. Sambandet får dock anses svårtolkat. Sannolikt indikerar precipitationsreaktionerna en ökad sensibilisering för luftburna mögelantigener vid exponering i mögelskadade byggnader. Det är oklart om det observerade sambandet speglar ett direkt orsakssamband utlöst av en specifik antigen-antikroppsreaktion eller en ospecifik reaktion. Ingen av de precipitin-positiva personerna hade en symtombild som gav misstanke om immunkomplexmedierad allergisk alveolit till följd av exponeringen i den mögelskadade bostaden.



Icke-immunologiska reaktioner orsakade av ökad sensibilisering av irritationsreceptorer i hud och slemhinnor för ospecifika substanser kan ha bidragit till registrerade skillnader i symtomfrekvens mellan populationerna. Inom ramen för projektet har inte ingått test för bedömning av bronkiell reaktivitet i luftvägarna varför frekvensen av ospecifik bronkiell hyperreaktivitet i populationerna är okänd. Ej heller har lungfunktions tester eller cytologisk undersökningar av sputum eller bronkialsköljväska utförts vilket ytterligare kunnat belysa denna fråga.

Om något samband föreligger mellan den högre enzymaktivitet och den högre halt och antal av flyktiga organiska föreningar som påvisades i prov från mögelkontaminerade byggnader och registrerade symtom har inte prövats i projektet med ett epidemiologiskt betraktelsesätt. Exponeringsregistreringen saknade acceptabel grad av standardisering och reproducerbarhet för att utgöra grund för riskuppskattning per exponeringsenhet. Kunskapen var även bristfällig om dessa ämnens kemiska struktur. Vid bedömning av hälsoriskerna av denna exponering måste först i experimentella studier dos-respons/dos-effekt samband utredas för varje enskilt ämne. Den effektiva dosen och dosnivån som exponerade vävnadsceller utsätts för vid exponeringen måste bestämmas. Vidare absorptionsgrad, extra- och intracellulär fördelning och substansernas inaktivering och metabolisering i exponeringsområdet. Dessutom de exponerade cellernas känslighet för det aktuella ämnet och effekten av modifierande promotorinflytande, som en samtidig exponering för andra ämnen har på den slutliga vävnadsreaktionen (39).



#### 4.4. Sambandsbedömning

För att sambandsbedömning mellan mögelexponering i byggnader och negativa hälsoeffekter inte skall bli ett sannolikhetsresonemang kring skälen för och emot ett samband måste denna baseras på adekvat registrering av mögelexponeringsdata och en differentialdiagnostisk analys av symtombilden eftersom denna är etiologisk ospecifik och kan ha många orsaksfaktorer.

En primär målsättning med exponeringsregistreringen i byggnader är att definiera exponeringen från interna mögelkällor i byggnaden (40). Det är därför viktigt att särskilja denna från bidraget från uteluftens mykoflora. Registreringen sker därför lättast under senhöst, vinter och tidiga vårmånader då bidraget från uteluften mykoflora är låg.

Vid exponeringsregistreringen är mögellukt en osäker diagnostisk markör; mögelliknande lukter kan uppkomma i byggnader utan att ha en mikrobiologisk ursprung samtidigt som mögelväxt kan förekomma utan att denna genererar lukt. Registreringen av den relativa fuktigheten i byggnadens mikroklimat ger oftast en god vägledning vid uppspårandet av interna mögelkällor.

De praktiska rutinerna vid registrering av mögelexponeringen bör primärt inkludera bestämning av mögel-skadans aktivitet och utbredning. Aktiviteten hos den vegetativa mycelmassan bestäms med en serie direktprov med fluorescentmikroskopi efter tillsats av enzym-substrat. Det är oftast viktigare att först bestämma vilka mögelarter som tillväxer i de interna mögelkällorna i boendemiljön än att å priori bestämma totalhalten av svamppartiklar i luftprov. Prov tas direkt från mögelskadan med tejp och/eller tryckplattor med en serie lämpliga odlingssubstrat. Representerativt provmaterial kan också insändas till det mykologiska laboratoriet för analys utan något transportmedium, endast i en torr och steril förpackning.

Identifikation av termotoleranta mögelarter bör fullföljas till artnivå, endast släktesdiagnostik är inte tillräckligt.

Bestämning av exponeringsgraden för luftburna svamppartiklar i inomhusluften är komplicerad (40). Det fordras att provtagningen utföres med en adekvat luftprovtagningsteknik, som är anpassad till mätning av de låggradiga halter av svamppartiklar som förekommer i boendemiljön för att exponeringsregistreringens målsättning skall uppnås. Det är idag väl känt att sk. sedimentationsplatt metodik är olämplig för detta ändamål (41). Volymetrisk provtagningsteknik med isokinetisk uppsamling av den luftburna mykofloran bör användas. Lämpligen nyttjas en provtagningsapparat med impaktion till vätska (impinger). Inokuleringen av uppsamlingsvätskan måste ske på mer än ett isoleringsmedium som inkuberas vid olika temperaturnivåer (25°C och 37°C). För att uppnå optimala förutsättningar för isolering av Aspergillus fumigatus bör provtagningsvätskan också inkuberas vid 45°C.

Mögelexponeringen i byggnader uppskattas och kategorierindelas i mykologiska termer med utgångspunkt från identifierade mögelarter och halten av dominerande mikrosvampar per luftvolymenhet. Den kliniska betydelsen av identifierade mikrosvampar bör tolkas av expertis i klinisk mykologi. De potentiella hälsoriskerna vid exponering för registrerade mikrosvampar utvärderas i relation till exponeringsform och den exponerade individens hälotillstånd.

Det har hittills varit osäkert att utföra riskbedömningar av mögelexponeringen i byggnader dvs definiera hygiengränsvärden så länge exponeringen endast uppskattats genom registrering av totalhalter av svampsporer i luftprov, utan adekvat artdiagnostiken och klar definition av exponeringen från interna mögelkällor.

Mot bakgrund av att analyserna i det föreliggande projektet indikerar Aspergillus-exponering som riskindikator kan det övervägas om inte en stadigvarande exponering i boendemiljön för >100 cfu av Aspergillus fumigatus /m<sup>3</sup> inomhusluft rent principiellt bör betraktas som riskmiljö. Några kompletta dos-respons/dos-effekt samband kan emellertid inte beräknas på tillgängliga data. Den individuella variationen i känslighet är mycket stor. Biologiska skillnader med hänsyn till ex. individens ålder tillkommer vid riskbedömningen. Hygiengränsvärdesproblematiken blir inte mindre komplicerad om enl. lagstiftarens mening också speciellt känsliga personer skall beaktas vid gränsvärdesättningen. Individer med allergisk eller nedsatt infektionsbenägenhet kräver individuell gränssättning.

Vid sambandsbedömning av hälsoriskerna för den enskilde individen är det väsentligt att kliniskt relevanta diagnostiska metoder användes för att kunna föreslå så adekvata och korrekta preventiva åtgärder som möjligt.

Vid den individuella diagnostiken och bedömningen av hälsorisker är därför en personlig undersökning och ibland kompletterande utredningar nödvändig. Amamnesen måste noga penetreras med tanke på förekomst av andra faktorer som kan ge upphov till en liknade symtombild. Detta gäller även inte direkt skaderelaterade men psykologiskt verkande faktorer.

Varje individuell utredning bör omfatta en noggrann beskrivning av symtombilden. Diagnostiken bygger på en klinisk bedömning i vilken patientens subjektiva symtom utgör ett väsentligt inslag. I det enskilda fallet måste oftast ett differential-etnologiskt resonemang föras.

Samverkande faktorer måste beaktas t.ex. yrkesbetingad hyperreaktivitet och individuella riskfaktorer definieras för att möjliggöra en riskkategorisering. Atopiker bör fångas upp med objektiv diagnostik av atopi genom IgE-bestämning och speciell hänsyn tagas till deras

förutsättningar att klara vistelsen i den mögelskadade boendemiljön. Andra riskgrupper är hjärt-lungsjuka, vilkas lägre reservkapacitet gör dem till en potentiellt känslig grupp för mögelexponering. De äldre är en riskgrupp på grund av att den adaptiva förmågan såväl som lungfunktion och immunförsvar försämras vid åldrandet.

Lungröntgen och lungfysiologiska undersökningar kan vara av värde särskilt med tanke på diagnos av lungskada eller lungsjukdom som potentiell riskfaktor för nedsatt elimineringskapacitet och försvar mot inhalerat mögel och dess produkter.

Serologisk test för precipiterande antikroppar kan nyttjas som exponeringsindikator vid sambandsbedömningen. Biologisk exponeringskontroll genom analys av förekomst av precipiterande antikroppar mot Aspergillus fumigatus kan i vissa fall ge kompletterande information. Det finns dock inget enkelt samband mellan halt av precipiterande antikroppar i serum och halter av Aspergillus i luftprov. Kvalitativa analyser av precipitationsreaktionen med tillräcklig känslig metodik ger dock underlag för bedömning om endast passager förekomst eller en saprofytär endobronkiell kolonisation uppkommit efter exponeringen.

Precipitationstest kräver tillgång till exponeringsrelevanta antigenextrakt. Detsamma gäller för hudtestning och bronkiell provokationstest. Det mykologiska laboratoriet har möjlighet att stå till tjänst med framställning av ett standardiserat extrakt från exponeringsrelevanta agens.

## 5. SLUTKOMMENTAR

Jämfört med förhållnaden vid yrkesmässig mögelexponering är hälsoriskerna vid mögelexponering i bostäder bristfälligt studerade (20). En utbredd arbetsmedicinsk filosofi torde vara att inga allvarliga hälsoeffekter av exponering för mikroorganismer i arbetsmiljön kan tillåtas. Man tycks däremot ha antagit att risken för allvarlig påverkan av mögelexponering var ganska liten eller obefintlig i boendemiljön. En viktig osäkerhetskälla rörande värdering av hälsorisker av exponeringen i mögelskadade byggnader har varit de ofullständiga kunskaperna om mögelexponeringens natur. Sålänge metodiken för exponeringsregistreringen varit ofullständig och endast baserades på totalhalter av svamp-partiklar enligt samma princip som pollenmätningar i luft utan definition av inflytandet från utomhusluftens mykoflora och kvalificerad mykologisk artdiagnostik och en objektiv registrering av effekterna saknats, så har besvären endast varit subjektiva och ofta kunnat förklaras med hänvisning till sociala och psykologiska bakgrundsfaktorer. Ett cirkelresonemang har kunnat föras innebärande att eventuella besvär knappast kunde bero på mögelexponeringen i boendemiljön som utifrån de totalhalter av mögel som normalt påvisas i uteluften och i vissa yrkesmiljöer varit långt lägre än tolerabla. Med bättre kunskap om mikrosvamparnas ekologi i byggnader och indelning av exponeringen i olika kategorier, som indikerar för varierande risk för negativa hälsoeffekter, så måste den kliniska bedömningen av symtom hos exponerade i mögelskadade byggnader bli mer lyhörd än hittills också vid en till synes låg exponeringsgrad.

Om de effekter som observerats av akut och subakut karaktär också förebådar allvarliga sjukdomsbilder kan inte säkert bedömas, men redan vid en diskret påverkan av individen försämras livskvaliteten och måste te sig högst otillfredställande för de som drabbas. För närvarande talar den kliniska erfarenheten för att gravare skador sällan utvecklas men det är oklart hur



graden och durationen av en onormal mögelexponeringen i boendemiljön samverkar med ex. ålder, yrkesval och andra faktorer för att framkalla kroniska symtomtillstånd. Det återstår för den närmaste framtiden att ytterligare utvärdera i vilken omfattning en onormalt hög Aspergillus fumigatus och A. flavus exponering förekommer i svensk boendemiljön och utvärdera riskerna av en sådan exponering för olika personkategorier. Dessutom om specifika agens relaterade till Aspergillus kan vara ansvariga för speciella effekter eller om man endast kan påvisa en diffus och generell risk.

Även om de allergiska reaktionerna av exponeringen i mögelskadad boendemiljö har ägnats det största intresset här i landet kan man förvänta sig att andra effekter kommer att bli mer uppmärksammade i framtiden. Någon översjuklighet i allergiska sjukdomstillstånd konstaterades inte i denna epidemiologiska tvärsnittsundersökning men de negativa resultaten får inte tolkas som att risken är obefintlig och nya prospektiva studier kan ändra på den aktuella riskbedömningen.

Mögelexponering i boendemiljön berör många medicinska specialiteter som ett miljömedicinskt och hygieniskt problem. Förhoppningsvis kommer den närmaste framtiden att innebära fortsatt forskning i de olika avseenden som berörts i detta forskningsprojekt, exempelvis kemiska kriterier för karakterisering av mögelexponeringen i byggnader. Möjligen kommer också andra aspekter att framträda. Prognostiska studier av personer i mögelkontaminerad boendemiljö som ger bättre kunskap om de mögelexponeringsrelaterade symtomens utveckling och förlopp är nödvändig.



## BILAGA 1

## REGISTRERINGSFORMULÄR

Inom projektet har formulär utarbetats för registrering av mögel- och rötskador i undersökta byggnader, av boendemiljö och av hälsoeffekter hos kohort- och referenspopulationen. Frågeformulären presenteras i bilagorna 1.1, 1.2 och 1.3.

## Bilaga 1.1

Formulär för registrering av mögel- och rötskador

Ett speciellt formulär har upprättats en för registrering av aktuella mögel- och rötskador i varje byggnad som komplement till tidigare skaderapport. Målsättningen med registreringen var att erhålla en aktuell beskrivning av de synliga mögel- rötskadornas omfattning och lokalisering i resp. byggnad i samband med hälsoeffektregistreringen. Rapporten omfattade också noteringar om tidigare men åtgärdade mögel- röt- och fuktskador i byggnaderna.

## Bilaga 1.2.

Formulär för registrering av boendemiljö

Information om boendemiljön i varje byggnad har insamlats. Registreringen omfattade typ av möbler, mattor, textilier och beläggning av golv och väggar och ventilationsdon. Vid intervju noterades uppgifter om problem med lukt, ventilations-, städrutiner och förekomst och antal av husdjur, gröna växter etc.

KONFIDENTIELLT

1

## REGISTRERINGSFORMULÄR

Datum: .....

Adress: .....

Län .... Kommun .... Kvarter .....

Typ av bostad/byggnad: .....

Bostadsyta (m<sup>2</sup>) .....

Antal rum: ..... Typ: .....

belägna i ..... etage .....

Antal boende: ..... Vuxna (≥18 år): .....

Barn : .....

Antal år/mån/i byggnad: .....

Husdjur: (antal/slags/: .....

Typ av möbler:  av träbaserat material av plastmaterial av lädermaterial av glas/metallTyp av mattor:  heltäckande  långragg  kortragg separata mattor typ: .....Typ av golv  parkettgolv korkmatta plast/vinylgolvTyp av tapeter:  väv papper plast/vinyl annat ..... målade naturträ/korkTextilier:  bommul akryl linné plast annat: .....



2

## REGISTRERINGSFORMULÄR

Datum:.....  
 Adress:.....  
 .....  
 Län:..... Kommun:.....KV.....

Fuktskada:

Tidigare åtgärdad fuktskada:  
 var?.....  
 omfattning:.....  
 .....  
 när?.....  
 åtgärdad när?.....

Aktuell fuktskada:  
 var?.....  
 omfattning:.....  
 .....  
 sedan hur länge:.....

Röt/mögel/skada:

Tidigare röt el.mögelskada å bygg-  
 konstruktion:  
 var?.....  
 omfattning:.....  
 .....  
 när?.....  
 åtgärdad när?.....

Aktuell röt el.mögelskada å bygg-  
 konstruktion:  
 var?.....  
 omfattning:.....  
 .....  
 sedan hur länge?.....  
 Mykologisk undersökning utförd?  
 när?.....  
 odlingsfynd?.....  
 .....  
 .....

Mögelskada: Tidigare synlig mögelskada

var?.....  
 omfattning:.....  
 när?.....  
 åtgärdad när?.....  
 Mykologisk undersökning utförd?  
 när?.....  
 Odlingsfynd:.....

 Aktuell synlig mögelskada

var?.....  
 omfattning:.....  
 .....  
 sedan hur länge?.....

PROVTAGNING:

Prov från röt/mögelskada å bygg-  
 konstruktion:

var?.....Lab No.....

Prov från synlig mögelskada på  
 fuktkondensyta:

var? 1).....Lab No .....

2).....Lab No .....

## Bilaga 1.3.

## Formulär för registrering av subjektiva symtom

Frågeformuläret symtomdel innehåller 78 frågor för registrering av delsymtom inom fem symtområden. Frågorna konstruerades med utgångspunkt från allmänna och lokala symtom från hud, slemhinnor och övre och nedre andningsvägar och lungor som rapporterats i fallbeskrivningar av personer exponerade i mögelskadad boende- och offentlig miljö och personer med allergisk alveolit efter yrkesmässig mögelexponering. Endast svarkategorierna ja och nej har använts dvs symtom förekommer/förekommer inte. Ett självadministrerat frågeformulär eftersträvades d v s frågorna skulle kunna besvaras av den undersökte utan assistans.

Frågornas språkliga utformning och entydighet prövades genom att personer som yrkesmässigt exponerats för mögelkontaminerade inomhusluft från luftfuktare i ett tryckeri fick besvara frågorna. I en efterföljande intervju med de undersökta fyllde medicinpersional i samma formulär utan kännedom om dennes tidigare svar varefter svarsmarkeringarna jämfördes. Efter omarbetning av formuläret erhöles i 98% av frågorna god överensstämmelse mellan den undersöktes och läkarens/sköterskans bedömning.

Vid konstruktionen av frågorna eftersträvades att ett så fåtal frågor som möjligt skulle skilja ut symtomfria från symtomatiska personer, diskriminera mellan symtom relaterade till vistelse i den exponeringsrelevanta byggnaden och annan (arbets) miljö och att frågorna inte skulle ha för stor interkorrelation. Frågeformulärets reliabilitet kontrollerades genom att formuläret ytterligare en gång tillställdes 20 personer i kohort- och jämförelsepopulationen. Tidsintervallet mellan svarstillfällena var ca 6 månader. Produktmomentkorrelationen mellan antalet angivna symtom vid första och andra svarstillfället varierade mellan 0,85 och 0,96 vilket bedömdes som tillfredställande reliabilitet.



KONFIDENTIELLT

3

Sektionen för medicinsk mykologi  
Statens bakteriologiska laboratorium (SBL)  
105 21 STOCKHOLM

FRÅGEFORMULÄR ANG. HUD-, HALS- OCH ANDNINGSBESVAR  
(ifylles av patient)

---

Namn: .....

Födelsenr: .....

Typ av arbete: .....

.....

Ja Nej

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Har Du haft eksem som spädbarn?                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Har Du haft böjveckseksem i barndomen?         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Har Du haft astma i barndomen?                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Är Du allergisk mot                            |                          |                          |
| någon medicin                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| tvättmedel  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| hund, katt, häst                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| livsmedel   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| damm  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| pollen, gräs, träd                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| fjäder  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| annat - vad .....                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Har Du sökt läkare för allergiska besvär?      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Har Du halsbesvär?                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Svarar Du "Nej" på fråga 6 - hoppa till fråga 13. |                          |                          |
| 7. På vilka sätt yttrar sig halsbesvären? I       |                          |                          |
| klåda   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| torrhetskänsla i halsen                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| smärtor när Du sväljer                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Känner Du Dig svullen i halsen                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Besvärar Du av heshet                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Känner Du Dig slemmig i halsen                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Besvärar Du av snuva                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Är Du täppt i näsan                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Känner Du Dig ständigt förkyld                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2.

8. I vilket samband kommer besvären enl. 7?

Efter:	1-4 tim.	5-8 tim.	24 tim.	24-48 tim.	mer än 48 tim.
--------	-------------	-------------	------------	---------------	-------------------

- |  |                          |                          |                          |                          |                          |    |     |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----|-----|
| a) i arbetet:                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |    |     |
| b) i bostaden:                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |    |     |
| c) oberoende av<br>bostad och<br>arbete: | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          | Ja | Nej |

9. Kommer besvären oftast

- |                       |                          |                          |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| höst                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| vinter                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| vår                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| sommar                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| oberoende av årstider | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

10. Hur ofta har Du halsbesvär?

- |             | En<br>gång               | Flera<br>gångar          |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| varje dag   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| varje vecka | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| varje månad | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| varje år    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

11. Hur länge har Du haft Dina halsbesvär?

- |                       |                          |                          |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| senaste åren          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste 12 månaderna  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste 3-6 månaderna | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste 1-3 månaderna | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste veckorna      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste dagarna       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Har Du

- |                                |                          |                                     |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| ständiga besvär                | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| haft besvär då och då          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| haft besvär någon enstaka gång | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

13. Röker Du?

- |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ----- st cigaretter/dygn | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ----- st cigarrer/dygn   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ----- gr tobak/dygn      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

14. Har Du besvär av

- |                            |                          |                          |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| andfåddhet                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| torrhosta                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| slemmiga upphostningar     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| pip i bröstet              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| tung andning               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| hållsmärta vid djupandning | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

15. I vilket samband kommer besvären enl. 14?

	Efter: 1-4 tim.	5-8 tim.	24 tim.	24-48 tim.	mer än 48 tim.
a) i arbetet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b) i bostaden:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.) oberoende av arbetet och bostaden:	} <input type="checkbox"/>				

Ja Nej

16. Har Du hosta när Du vaknar?

17. Har Du i samband med vistelse i bostaden ofta  
fått besvär med:

ögonirritation

illamående

trötthetskänsla

18. Efter hur lång tid kommer besvären?

1-4 tim.	5-8 tim.	24 tim.	24-48 tim.	mer än 48 tim.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Har Du liknande besvär på Din arbetsplats?

20. Har Du sökt läkare för någon hudåkomma?

21. Har Du någon gång blivit behandlad för någon  
svampinfektion i huden?

22. Har Du besvär från huden?

Svarar Du nej! på fråga 22 hoppa till fråga nr 26.

23. På vilket sätt yttrar sig hudbesvären?


torrhetkänsla i huden

klåda

irritation

rodnad

sår i hudveck

- |  | ja                       | Nej                      |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 24. I vilket samband kommer besvär enl. 23?  |                          |                          |
| i arbetet?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| vid vistelse i bostaden?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| oberoende av bostaden och arbetet?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Har Du ständiga besvär?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Haft besvär då och då?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Haft besvär någon enstaka gång?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  26. Har Du i samband med vistelse i bostaden känt mögellukt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Om ja! hur ofta?   |                          |                          |
| senaste dagarna?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste veckorna?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| senaste 1-3 mån.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

#### Bilaga 1.4.

Formulär för klinisk registrering av allergi och andra överkänslighetsreaktioner

Ett standard formulär har utarbetats för registrering av anamnestiska och kliniska uppgifter om allergiska och andra överkänslighetsreaktioner hos personer i kohort- och referenspopulationen. Formuläret har ifyllts av medicinspersonal vid intervju med varje individ. Formuläret har utformats efter standard protokoll som används vid allergologiska utredningar vid landets allergikliniker.

Sektionen för medicinsk mykologi  
Statens bakt.lab. (SBL)  
105 21 STOCKHOLM

Personnr, namn

IFYLLES AV LÄKARE

Heriditet:

	Ja	Nej
Prurigo Besnier, astma, hörsnuva hos moder (moderns släkt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
" " " " fader (faderns släkt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
" " " " syskon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
" " " " egna barn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exposition för djur:

Vilka sorter:

Sedan år (el under åren \_\_\_\_\_)

1)	1)
2)	2)
3)	3)
4)	4)

Daglig kontakt 1)

Sporadisk 1)

2)  2)

3)  3)

4)  4)

hemma 1)

"borta" 1)

2)  2)

3)  3)

4)  4)

Röker sedan \_\_\_\_\_ Hur mycket \_\_\_\_\_

Dammiga arbetslokaler \_\_\_\_\_

Sysselsättning (arbetsplats) \_\_\_\_\_

Tidigare besvär:

Prurigo Besnier (under åren) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hörsnuva ( " " ) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ögonklåda ( " " ) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astma ( " " ) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinuit ( " " vilka år) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Näspolyper ( " " ) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Op	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



<u>Nuvarande besvär:</u>	Ja	Nej												
Prurigo Besnier sedan _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Ögonklåda -"- _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Nästappa -"- _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Rinnsnuva -"- _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Nysningar -"- _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Astma -"- _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Avgränsad besvärperiod (pricka in på årslinjen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">J</td> <td style="width: 10%;">F</td> <td style="width: 10%;">M</td> <td style="width: 10%;">A</td> <td style="width: 10%;">M</td> <td style="width: 10%;">J</td> <td style="width: 10%;">J</td> <td style="width: 10%;">A</td> <td style="width: 10%;">S</td> <td style="width: 10%;">O</td> <td style="width: 10%;">N</td> <td style="width: 10%;">D</td> </tr> </table>			J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D			
Oberoende av årstid:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Mest "höst", "vinter", "vår", "sommar", (stryk det som ej gäller)														
Helt besvärsfria perioder:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Besvär kontinuerligt året runt:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Mest besvär på natten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Mest besvär på morgonen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Mest besvär på dagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Oberoende av vistelseort:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Mest besvär hemma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Mest besvär borta (var _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Besvär utlöses av ansträngning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Besvär utlöses av infektioner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Besvär utlöses av kyla och fukt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
<u>Tidigare allergologisk undersökning:</u>														
Vilken typ/intracutantest, RAST, provokation/:														
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>														
När _____														
Var _____														
Positiva allergen _____														
<u>Tidigare hyposensibilisering:</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Med vilka allergen _____														
Under vilken tid: _____														
Var _____														
<u>Har patienten medikamentell behandling:</u>														
Vilka prep:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Effekt:														

Patienten har själv märkt (sätt +)

Vid exposition för	Inga besvär	Snuva	Ögonklåda	Astma	Eksem	Klåda i gommen
Husdamm (städning, bäddning)	<input checked="" type="checkbox"/>					
Djur	<input type="checkbox"/>					
Sort 1) <input type="checkbox"/>						
2) <input type="checkbox"/>						
3) <input type="checkbox"/>						
4) <input type="checkbox"/>						
Träd och växter på våren (april-maj)	<input type="checkbox"/>					
på högsommaren (juni-juli)	<input type="checkbox"/>					
på eftersommaren (aug-sept)	<input type="checkbox"/>					
Nötter, äpplen el stenfrukter	<input type="checkbox"/>					
Födoämnen	<input type="checkbox"/>					
Sort 1)						
2)						
3)		Nästäppa	Astma	Nässel- utslag	Värme- känsla, rodnad	Hjärt- klappning
Öl el vin	<input type="checkbox"/>					
Smärtstillande ex salicyl	<input type="checkbox"/>					

## BILAGA 2

## METODER FÖR MYKOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

## Bilaga 2.1

## Metod för provtagning av svamppartiklar i inomhusluft

Analyserna har utförts med en volymetrisk impinger av multistage typ (Dixon and Co., London) (Figur 1) ansluten till en luftpump (Neuberger typ MW 63-4, Bergman och Berving, Stockholm).

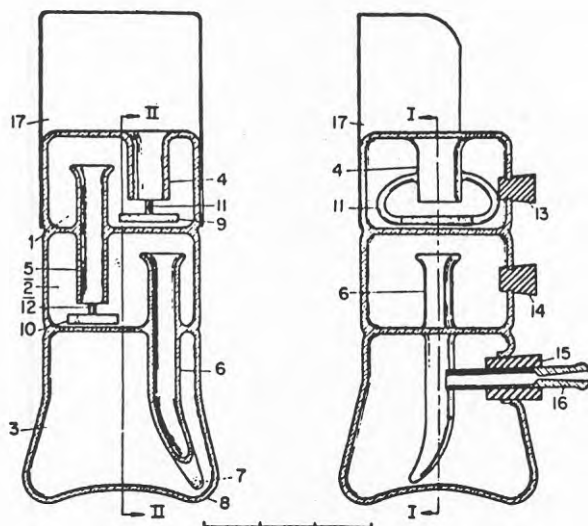
Impingern består av en behållare av Pyrexglas uppdelad i tre kammare (1-3). Varje kammare fylls med 3-5 ml impaktionsvätska (3% maltextrakt i dest. vatten). De första två kamrarna (1,2) är cylindriska och flatbottnade, medan den tredje kammaren (3) har en skålformad botten. Luftströmmen som sugas in i de två första kamrarna träffar en cintrad glasplatta (9.10) som skall vara fuktad av impaktionsvätskan. Till den sista kammaren leds luftströmmen till sidan av kammaren genom ett inloppsrör (6) med klockformad mynning (7). Sugpumpen anslutes till ett utloppsrör (16) på den nedre kammarens sidovägg. En konstant luftström (17 lit/min) sugas under 20 min in genom ett inloppsrör (4) till den övre kammaren (1). Impingern är så utformad och kalibrerad att luftströmmen får en accelererad hastighet vid den fortsatta passagen genom impingern. Svamppartiklarna i luften uppsamlas i de tre kammarnas impaktionsvätska efter storlek, hastighet och adhesionsförmåga till vätskan. De luftbubblor som passerar genom vätskan kan även avge partiklar till denna genom urtvättning.

Prov från inomhusluften togs från en nivå ca 1,5 m ovan golvplanet. Närheten till ventilationsdon och fönsteröppningar undveks. Ingen vädring företogs 2-3

timmar före provtagningen. Under provtagningen undveks aktivitet i rummet och fönster och dörrar vara stängda.

Efter provtagningen uppsamlades impaktionsvätskan genom öppningar (13-15) till de tre kamrarna i skilda rör. För direkt mikroskopi framställdes ett filtrat från en bestämd volym av impaktionsvätskan. För odling inokulerades en bestämd volym av impaktionsvätskan på selektiva substrat, Maltagar och Trypticase Soy agar (Difco) och inkuberades vid 25<sup>o</sup>, 37<sup>o</sup> och 45<sup>o</sup>C under 5-7 dagar.

Antalet kolonibildande enheter (cfu) av svamporganismer per m<sup>3</sup> luft beräknades och identifierades till artnivå.



Figur 1. Schematisk bild av Multistage impinger för provtagning av luftburna svamppartiklar. Nummerbeteckningar se text. Modifierad efter K.R. May (1966)

## Bilaga 2.2.

## Metod för provtagning av svamppartiklar i utomhusluft

Analyserna har utförts med en automatisk Burkard (Hirst) fälla ansluten till en luftpump. Genom en smal spalt med måtten 14 x 2 mm. i fällans metallkåpa insuges 10 liter luft per minut (=600 liter per timme eller 14,4 m<sup>3</sup> per dygn). En vinge på metallkåpan ställer in spalten i vindriktningen. Innanför spalten träffar luftströmmen en genomskinlig, klibbig tejp som är fastsatt runt en trumma (platt cylinder). Luftströmmen böjer sedan av genom mellanrummet mellan trumman och metallkåpan och fortsätter ut genom hål i luftpumpens kåpa. Sporer, konidier och hyffragment och diverse andra partiklar (ex. pollen) som finns i luften, fastnar på tejpens klibbiga yta, till övervägande delen på den del av tejpens som befinner sig innanför spalten. Trumman roterar långsamt driven av ett urverk, vilket gör det möjligt att beräkna ett svamppartikelhalten per tidsenhet. Efter provtagningen tas tejpens loss från trumman, klipps i bitar av lämplig storlek, monteras på ett objektglas och analyseras i mikroskop. Ett antal slumpvis utvalda fält analyseras, vilket får representera hela provet.

Två konsekutiva prov om 24 timmar togs i markhöjd i varje undersökningsområde.

Proverna har analyserats med cirka 600x förstoring. Av varje tejppreparat med längden 48 mm - motsvarande 24 timmars provtagning - har 48 kvadratiske rutor med sidan 0,22 mm analyserats dvs fyra rutor för varannan provtagningstimme.

METODER FÖR FYSIKALISKA OCH KEMISKA ANALYSER AV  
INOMHUSLUFTEN

Bilaga 3.1.

Metod för bestämning av luftomsättning

Fastställd metod för spårgasmätning saknas.

Spårgasmetoden är ett sätt att mäta luftomsättningen i en byggnad eller del av byggnad. Den luftomsättning eller luftväxling som bestäms är både den som sker via ventilationsdon och ventilationskanaler och genom byggnadens otätheter.

Metoden innebär att en viss mängd spårgas släpps ut i den byggnad där ventilationsgraden skall bestämmas. Spårgasen blandas omsorgsfullt med rumsluften så att en så homogen luftsblandning som möjligt erhålles.

Koncentrationen spårgas mäts kontinuerligt och gaskoncentrationens variation med tiden utgör ett mått på ventilationsgraden.

Följande samband gäller:

$$n = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{C_o}{C_t}$$

där  $n$  = antalet luftomsättningar per tidsenhet,  
 $h^{-1}$

$t$  = mättiden, h

$C_o$  = gaskoncentrationen vid mätningens början,  
ppm

$C_t$  = gaskoncentrationen vid mätningens slut,  
ppm



Som spårgas användes lustgas ( $N_2O$ ) som har lämpliga egenskaper för dessa mätningar. För bestämning av gas-koncentrationen har gasanalysator använts. Gasanalysatorns utslag har kontinuerligt registrerats med hjälp av linjeskrivare.

Vid mätningarna har analysator av typ Miran 101 A med pump använts. Den har varit kopplad till en samlings-ventil. Ett antal slangar, en från varje mätpunkt, har anslutits till denna. Genom slangarna har provluft sugits från de olika mätpunkterna. Genom att behandla dessa mätvärden har byggnadens medelventilation bestämts. För att bestämma ventilationsgraden i separata rum inom byggnaden - lägenheten, har mätvärden från respektive mätpunkt behandlats för sig.

Mätningarna har utförts vid normalt driftsfall för huset, typ av ventilationssystem har noterats. Ventilationssystemet har haft den inställning som enligt uppgift var normal för provobjektet. Klimatförhållandena inom- och utomhus har mätts vid samtliga mät-tillfällen.

## Bilaga 3.2.

## Metod för bestämning av formaldehyd i inomhusluft

Metoden grundar sig på Hantsch reaktion, då acetyl-aceton, ammoniak och formaldehyd bildar en guldfärgad förening 3,5 - diacetyl - 1,4 dihydrolutidin. Färgintensiteten mäts med fotometer.

Genom en tvättflaska fylld med en bestämd mängd destillerat vatten, får en bestämd mängd provluft passera. Ur provluften absorberas formaldehyden. Provvätskan (vätskan från tvättflaskan) blandas med lika delar reagenslösning. Reagenslösningen består av en blandning av ammoniumacetat, ättiksyra och acetyl-aceton. Denna blandning värms i 10 min i c:a 50-70°C. Efter avsvälning kan formaldehydhalten bestämmas fotometriskt. Metoden är specifik för formaldehyd. Mät-noggrannheten vid aktuella formaldehydhalter bedöms vara c:a  $\pm$  25% av avläst värde.

## Bilaga 3.3.

Metod för påvisande av mykotoxiner (aflatoxin, ochratoxin) i husdamm

Ca 20 g dammprov blandades med 100 ml kloroform. Efter extraktion under skakning i 30 min. filtrerades extraktet genom Whatman No 41 papper. Till filtratet sattes 4 g torr  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Efter försiktig omskakning under 2 min. filtreras blandning ånyo.

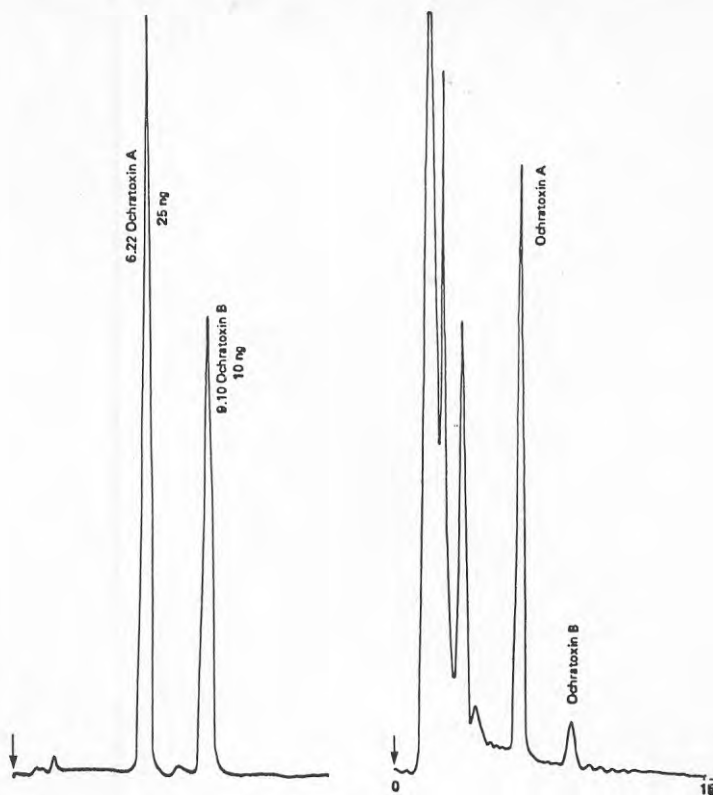
20 ml av filtratet blandades med 20 ml n-hexan och rensades därefter genom passage genom silica gel Sep-Pak<sup>TM</sup>, C<sub>18</sub> Cartridge (Waters Associates Inc. Milford, Mass., USA). Silica gelen tvättades därefter med 5 ml etyleter.

Aflatoxin B<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> eluerades ur gelen med 20 ml kloroform-MeOH (19:1 v/v). Ochratoxin A och B eluerades med 20 ml MeOH- 90% myrsyra (19:1).

50 ml av eluatet överfördes till en rundbottnad flaska och rullindustades till torrhet i en ström av kvävgas. Aterstoden upplöstes i 500 µl acetonitril och filtrerades genom ett Millex-HV<sub>4</sub> filter (Millipore<sup>R</sup>) innan 100 µl av extraktet analyserades med HPLC-teknik. Figur. Standardlösningar av aflatoxin och ochratoxin löstes i acetonitril i koncentrationerna 200, 100, 25, 10 ng/µl.

## Parametrar:

Vätskekromatograf:	HPLC Varian 5000
Kolonn:	Bondapak/C <sub>18</sub> MVH (5 µm)
Lösningssystem:	Acetonitril-H <sub>2</sub> O- ättiksyra (45:55:2 v/v/v)
Flöde:	1,0 ml/min.
Detektor:	UV Modell 440 (254 nm) (365 nm)
Databehandling:	Hewlett Packard 3390A Integrator
Detektionsgräns:	Aflatoxin B <sub>1</sub> , G <sub>1</sub> 1 ng Ochratoxin A, B 0,1 ng



Figur. HPLC kromatogram av ochratoxin.

A. Standard injektion av ochratoxin A och B.

B. Extrakt från husdamm efter tillsats av ochratoxin.

Återvinning efter extraktion och rening ca 60-100%.

## Bilaga 3.4.

Metod för bestämning av flyktiga organiska föreningar i inomhusluft

Provtagning av inomhusluftén företogs med dynamisk anrikning av 340 lit luft till en porös polymer adsorptions kolonn (Tenax GC, AKZO Comp., Holland) ansluten till en luftpump.

Vid analysen desorberades Tenax kolonnen termiskt vid 250°C till en gaskromatograf utrustad med flamjoniseringsdetektor.

## Parametrar:

Gaskromatograf:	Varian Mod. 3700
Kolonn:	2,0 m, 3,18 mm id av stål 5% FFAP på Chromosorb G-AW
Bärgas:	Helium 30 ml/min.
Injektionstemperatur:	250°C tillika desorptions- temperatur för Tenax GC
Kolonntemperatur:	60°C (2 min.) - - 250°C (8°C/min.) 250°C (8 min.)
Detektortemperatur	250°C
Databehandling:	Hewlett Packard 3390A Integrator

## METODER FÖR SEROLOGISK ANALYS

## Bilaga 4.1.

Metod för påvisande av precipiterande antikroppar med passiv immundiffusion (ID)

Principen för passiv immundiffusion baseras på förhållandet att lösliga antigener och antikroppar bildar komplex som precipiterar i ett stabiliserande gelmedium (agar, agaros). Antigen och antikroppar placeras i stansade bassänger i gelen och får passivt diffundera ut i gelen i 360°. En koncentrationsgradient uppkommer av respektive reagens och där dessa möts i optimala proportioner formas ett synligt precipitat. Antalet immunprecipitat som bildas är i princip beroende på antalet individuella antigen/antikropps kombinationer som förekommer i systemet i tillräckliga koncentrationer för att kunna precipitera.

ID utfördes i 1% (w/v) lösning av Nobel-agar medium, som preparerades till en 1 mm tjock gel på 10x11 cm plattor av Gelbond<sup>TM</sup> film. I bassänger (3 -6 mm diam.)

stansade i gelmediet applicerades 10 ul av antigen-extrakten och 50 ul av patientserum. Den passiva diffusionen av reagenserna i gelen fick fortgå i fuktkammare vid rumtemperatur under 48 timmar, varefter precipitationsreaktionerna avlästes i indirekt belysning. För permanent dokumentation av precipitaten tvättades gelplattan i Na-citratlösning över natt, torkades i varmluft och infärgades med 1,5% Coomassie Blue R-250.



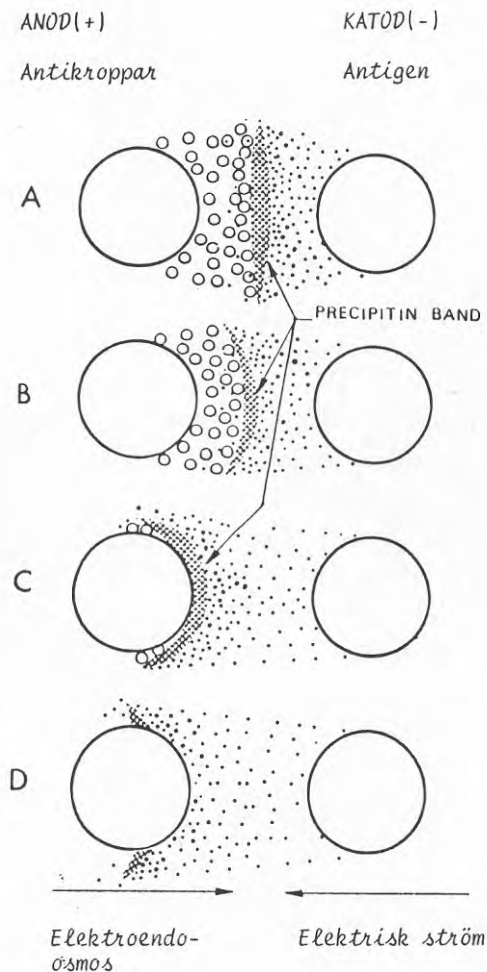
## Bilaga 4.2.

Metod för påvisande av precipiterande antikroppar med immunelektroosmofores (IEOP) (motströmselektrofores).

Principen för immunelektroosmofores baseras på att lösliga antigener bildar antigen-antikroppskomplex med homologa antikroppar som vid optimala koncentrationsrelationer precipiterar i ett stabiliserande gel-medium. Immunprecipitationen sker i ett elektriskt fält i ett gel-buffert system med en pH-stabiliserande buffertlösning (pH 8,2-8,6) och en agarogel med lämpligt endoosmotiskt flöde. Parallellt med det elektriska fältet stansas två reagensbassänger i gelen. Antiserum med i huvudsak oladdade antikroppsmolekyler vid pH 8,2-8,6 placeras i bassängerna närmast anoden. Antikroppsmolekylerna transporteras katodalt i det elektriska fältet till följd av det elektroendoosmotiska flödet i gelen. Antigenlösningen appliceras i bassängen närmast katoden. Negativt laddade antigenmolekyler vid pH 8,2-8,6 transporteras med den elektrisk strömmen anodalt. När antigenmolekylerna möter immobiliserade eller sakta katodalt vandrande homologa antikroppsmolekyler bildas antigen-antikroppskomplex som vid optimala koncentrationsrelationer precipiterar i gelen. Figur.

IEOP utfördes i 1%-ig (w/v) agaroslösning med elektroendoosmotiskt flöde  $M_r = -0,17$  (Litex, Glostrup, Danmark) i pH-stabiliserande buffertlösningar pH 8,6 av jonstyrkan  $I = 0,01$  vid 25° C preparerades till en 1 mm tjock gel på 10x10 cm (alt 10x20 cm) Gelbond<sup>TM</sup> film. Efter att gelplattorna stelnat under 24 h vid 4° C stansades med 10 mm avstånd 2-4 parallella bassängrader på varje platta. Bassängerna (diameter 3 mm) närmast anoden (+) fylldes med 10 ul antiserum och bassängerna närmast katoden (-) med 10 ul av tvåstegspädningarna av antigenextrakt. Elektrofores utfördes under 90 min med konstant spänning (10 V/cm). Efter elektroforesen placerades gelplattorna i 5% (w/v) Nacitratlösning över natt och avlästes i indirekt belys-

ning. För att erhålla en permanent dokumentation av precipitinreaktionen behandlades gelplattorna såsom efter immundiffusion.



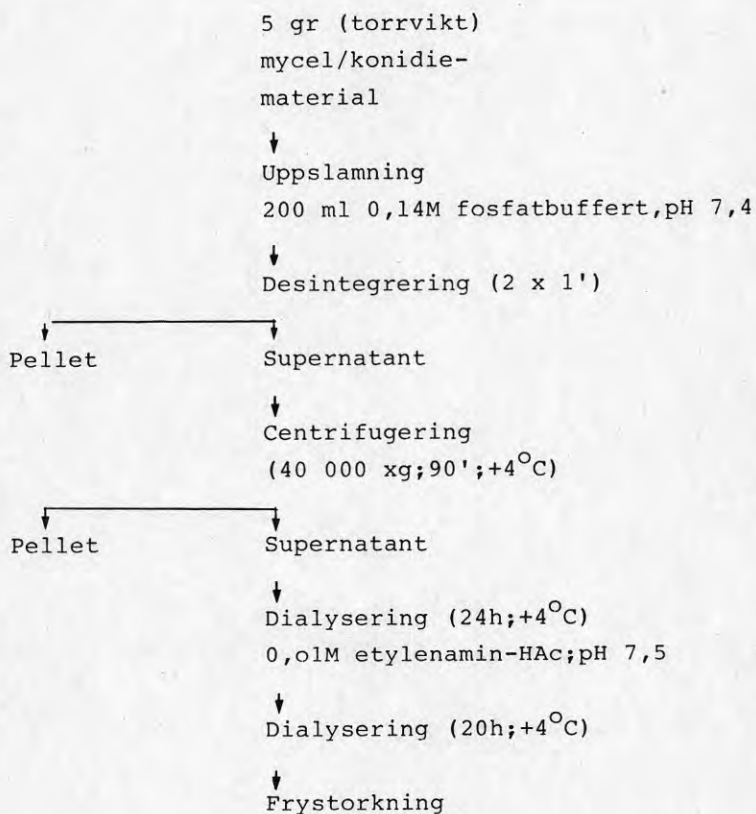
Figur. Schematisk bild av principen för elektroimmunprecipitation med immunelktroosmoforesteknik.  
A-D. Bassänger med sjunkande titer av specifika antikroppar.

## Bilaga 4.3.

Metod för framställning av antigenextrakt från exponeringsrelevant luftburet mögel i byggnaden

Antigenextrakt framställdes från mycel- och konidie-material från isolat från den luftburna mykofloran och husdamm i varje byggnad.

Framställningsprocessens olika steg presenteras schematiskt i nedanstående Figur.



Frystorkat antigenextrakt rehydrerades i destillerat vatten. Totalkoncentrationen av protein bestämdes enl. Lowry's modifikation av Folin-Ciocalteu reaktionen med bovint serum albumin (Sigma) som standard och med Coomassie Blue dye-bindingsmetodik enl. Bradford med bovint gammaglobulin (BioRad) som standard. Koncentrationen av total neutral socker (hexos) i antigenextraktet bestämdes med Antron reaktionen enl. Roe med glukos som standard och med fenolsvavelsyremetoden enl. Dubois et al. med dextran som standard.

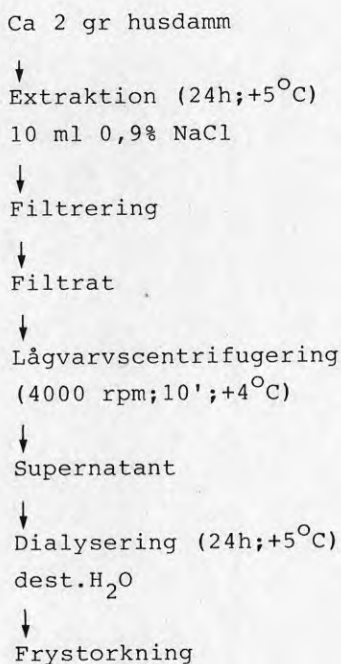
Efter standardisering av extraktens proteinkoncentration till 0,5 - 1,0 mg/l testades varje extrakt mot homologa human och djur referensantisera.

Vid serologisk test har extrakten använts antingen separat eller inkluderats i en pool av miljöexponeringsrelevant antigenextrakt för varje byggnad.

## Bilaga 4.4.

Metod för framställning av antigenextrakt från husdamm

Orenat antigenextrakt framställdes från poolat husdamm insamlat från varje byggnad. Framställningsprocessens olika steg presenteras schematiskt i nedanstående Figur.



Frystorkat extrakt rehydrerades med dest.vatten och karakteriserades kemiskt och immunkemiskt såsom de mögelartspecifika extrakten (se bilaga 4.3.). För serologisk test har antigenextrakten standardiserats till en proteinkoncentration av 0,3 - 0,6 mg protein per lit. Som referensstandard har ett kommersiellt husdamm extrakt (ALK, Köpenhamn, Danmark) använts.

## SAMMANSÄTTNING AV REFERENSGRUPP

I projektarbetets har medverkat en referensgrupp som i arbetets inledning har diskuterat uppläggning och utformning av projektet.

I referensgruppen har ingått:

Bengt Axén	Riksbyggen
Rune Carlsson	Sv.Kommunförbundet
Elisabeth Erwall	Socialstyrelsen
Arne Hyppel	BYSAB
Inger Löfgren	BFR
Erik Ripe	Huddinge sjukhus
Bo Sundin	Huddinge sjukhus
Alice Thiberg	Konsumentverket



## 7. LITTERATURFÖRTECKNING

1. Gregory PH. The microbiology of the atmosphere 2nd Ed London: Leonard Hill, 1973.
2. Solomon WR. Sampling techniques for airborne fungi. In: Mould allergy (Al-Doory Y, Domson JF, eds), Philadelphia: Lea and Febiger, 1984: 41-65.
3. Barnett JA, Payne RW, Yarrow D. Yeasts: Characteristics and identification. Cambridge London New York: Cambridge University Press, 1983.
4. Domsch KH, Gams W, Anderson T-H. Compendium of soil fungi. London New York: Academic Press, 1980.
5. Kurup VP, Fink JN. A scheme for the identification of thermophilic actinomycetes associated with hypersensitivity pneumonitis. J Clin Microbiol 1975; 2: 55-61.
6. Anderson S, Auquier A, Hauck WW et al. Statistical methods for comparative studies. New York, Chichester: John Wiley & Sons, 1980.
7. MacMahon B, Pugh T. Epidemiology, principles and methods. Boston: Little, Brown & Co, 1970.
8. WHO. Indoor air pollutants: exposure and health effects. EURO Reports and Studies 78, 1983.
9. Fanger PO, Valbjørn O (eds). Indoor climate effects on human comfort, performance and health. Copenhagen: Danish Building Research Institute, 1979.
10. Moore-Landecker E. Fundamentals of the fungi. London New York: Printice-Hill Inc, 1972.
11. Moreau C, Moss M. Moulds, Toxins and Food. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1978.
12. Cole TG, Kendrick B (eds). Biology of conidial fungi. New York, London: Academic Press, 1981.
13. Ripe E. Mould allergy. Thesis, Stockholm: 1966.
14. Gravesen S. Identification and quantitation of indoor airborne microfungi during 12 months from 11 Danish homes. Acta Allergol 1972; 27: 327-45.
15. Holmberg K. Mikrosvampar; taxonomy och biologi. Stockholm 1984
16. Smith JE, Pateman JA (eds). Genetics and physiology of *Aspergillus*. London: Academic Press, 1977.
17. Mullins J, Harvey R, Seaton A. Sources and incidence of airborne *Aspergillus fumigatus* (Fres). Clin Allergy 1976; 6: 209-17.

18. Solomon WR, Burge HP, Boise JR. Airborne *Aspergillus fumigatus* levels outside and inside a large clinical center. *J Allergy Clin Immunol.* 1978;62:56-8.
19. Millner PD, Bassett DA, Marsh PB. Dispersal of *Aspergillus fumigatus* from sewage sludge compost piles subjected to mechanical agitation in open air. *Appl Environ Microbiol* 1980;39:1000-9.
20. DiSalvo AF, ed. Occupational mycoses. Philadelphia: Lea and Febiger 1983.
21. Gregory PH, Hirst, Last FT. Concentrations of basidiospores of the dry rot fungus (*Merulius lacrymans*) in the air of buildings. *Acta allergologica.* 1953;6:1968-74.
22. Turner WB. Fungal metabolites. London New York: Academic Press, 1971.
23. WHO. Environmental health criteria 11. Mycotoxins Geneva, 1979.
24. Baxter WG, Wey HE, Burg WR. A prospective analysis of potential risk associated with inhalation of aflatoxin-contaminated grain dusts. *Food Cosmet Toxicol* 1981;19:765-769.
25. Bardana, EJ. The clinical spectrum of aspergillosis. *CRC* 1980;nov:21-83.
26. Turner-Warnick M. *Aspergillus fumigatus* and lung disease. *Postgr Med* 1979;55:642-644.
27. Turner-Warnick M. Immunologic lung disease due to *Aspergillus*. *Chest* 1975;68:346-55.
28. Slavin RG, Winzenburger P. Epidemiologic aspects of allergic aspergillosis. *Annals of Allergy* 1977;38:215-18.
29. Rosenberg M, Pattersson R, Mintzer R et al.. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann intern Med* 1977;68:505-14.
30. Blyth W, Grant WB, Blackadder ES et al.. Fungal antigens as a sources of sensitization and respiratory disease in Scottish maltworkers. *Clin Allergy* 1977;7:549-62.
31. Blumer GS, Fromtling RA. Pathogenic mechanisms of mycotic agents. In: *Fungi pathogenic for humans and animals*. Part B (Howard DH, ed.) Volume 3. New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 1983.
32. Wicklow DT, Shotwell OL. Intrafungal distribution of aflatoxin among conidia and sclerotia of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Can J Microbiol* 29,1-5:1983.

33. Herman LG. Aspergillus in patients care area. Ann NY Acad 1980;140-5
34. Schwartz RS, Macintosh FR et al.. Multivariate analysis of factors associated with invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. Cancer 1984;53:411-9.
35. Holmberg K, Björkholm M, Sköldenberg B. Invasive aspergillos - infektionskomplikation hos den granulocytopena patienten. Läkartidningen 1982;79,4825-28
36. Salvaggio J, Aukust L. Mould-induced allergy. J Allergy Clin Immunol 1981;68,327-46.
37. Howard WA. Incidence and clinical characteristics of mould allergy. In Mould Allergy (Al-Doorey J och Domson JF, eds) Philadelphia: Lea & Febiger, 1984:147-56.
38. Kawai T, Salvaggio J, Arquenbourg J. Precipitating antibodies against organic dust antigens in human sera by counterimmunoelectrophoresis. Chest 1973;64:420-6.
39. Schanker LS. Drug absorption from the lung. Biochem Pharm 1978;22:381-5.
40. Kozak PP, Gallup J, Cummins LH, Gillman, SA. Currently available methods for home mold surveys. II. Examples of problem homes surveyed. Ann Allergy 1980;45:167-176.
41. Solomon WR: Assessing fungus prevalence in domestic interiors. J Allergy Clin Immunol 1975;56:235-42.



Denna rapport hänför sig till forskningsanslag 801489-4  
och 821554-8 från Statens råd för byggnadsforskning till  
Statens bakteriologiska laboratorium, Solna.

**R36: 1985**

**ISBN 91-540-4347-6**

**Statens råd för byggnadsforskning, Stockholm**

**Art.nr: 6705036**

**Abonnemangsgrupp:  
W. Installationer**

**Distribution:  
Svensk Byggtjänst, Box 7853  
103 99 Stockholm**

**Cirkapris: 40 kr exkl moms**