

# **Flüchtigkeit handfest machen: Zur zunehmend erkennbaren Bedeutung gasförmiger Emissionen des Innenraumschimmels für die öffentliche Gesundheit**

**Joan W. Bennett**

*Ordentliche Professorin, Fachbereich für Umwelt- und Biologiewissenschaften,  
Institut für Biochemie und Mikrobiologie; Rutgers Universität, New Brunswick / New Jersey;  
Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften, Vereinigte Staaten von Amerika <sup>1</sup>*

## **HINTERGRUND**

Mikroskopische Pilze („Schimmelpilze“) verursachen durch Infektionen, Allergien und Asthma schädigende Einwirkungen auf die körperliche Unversehrtheit („Gesundheit“) von Menschen (Kibbler et al., 2017). Zusätzlich sind die Nahrungsaufnahme und Inhalation von und der Hautkontakt mit Schimmelpilzgiften (Mykotoxine) bekannte gesundheitliche Risiken (Bennett und Klich, 2003). Dagegen fanden die möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch die gasförmigen Produkte des Schimmelpilz-Metabolismus weit weniger Aufmerksamkeit, dies teilweise aufgrund anspruchsvoller Methodiken sowie fehlender Tiermodelle oder anderer Assays der Giftigkeit (Morath et al., 2012; Inamdar et al., 2020). Es ist bekannt, dass viele gasförmige Produkte (VOCs) industriellen Ursprungs nachteilige gesundheitliche Auswirkungen haben; die toxischen Auswirkungen von VOCs natürlichen Ursprungs sind jedoch kaum untersucht. In der Natur findet man mykotische VOCs als Kombinationen von Alkoholen, Aldehyden, Säuren, Äthern und Estern (Korpi et al., 2009; Martinez and Bennett, 2021). Insbesondere das flüchtige, aus acht Kohlenstoff [C]-Atomen bestehende Molekül 1-Octen-3-ol, repräsentativ für die Klasse der 8C-VOCs von Pilzen, wird gewöhnlich von Schimmel in wassergeschädigten Gebäuden/Wohnungen emittiert. Es ist hauptsächlich verantwortlich für den typischen mit Schimmelbefall einhergehenden Modergeruch (Combet et al., 2006; El Jaddaoui et al., 2023). Begrenzte Forschungen mit 1-Octen-3-ol in Skandinavien ergaben eine leichte Akut-Toxizität bei menschlichen Freiwilligen (Wålinder et al, 2008; Shusterman et al, 2018). Des Weiteren berichtete Araki et al. (2012) über eine Beziehung zwischen 1-Octen-3-ol und allergischer Rhinitis / Konjunktivitis in japanischen Einfamilienhäusern. Schließlich wurde vermutet, dass VOCs beitragen zu Gesundheitsschäden und -gefährdungen, die mit modriger Innenraumluft in Verbindung gebracht wurden (Institute of Medicine, 2004; Schleibinger et al, 2008; Molhave, 2009; World Health Organization, 2009).

Unser Labor hat verschiedene genetische Modellsysteme als Bioassays zur Messung der Giftigkeit ausgesuchter Schimmelpilz-VOCs entwickelt. Wir haben diese genetischen Modellsysteme den gasförmigen Emissionen wachsender Schimmelpilzkulturen ausgesetzt und Giftigkeit nachgewiesen. Danach wurden die chemischen Profile der gemischten, von wachsenden Schimmelpilzen emittierten VOCs mittels Gaschromatografie und Massenspektrometrie (GC-MS) bestimmt und sodann kontrollierte Konzentrationen chemisch reiner Standards einzelner VOCs in denselben genetischen Modellsystemen nochmals getestet.

---

<sup>1</sup> *Distinguished Professor, School of Environmental and Biological Sciences,  
Department of Biochemistry and Microbiology; Rutgers University, New Brunswick / New Jersey;  
Member, National Academy of Sciences, United States of America*

## HYPOTHESE

Viele *gasförmige* Produkte von Schimmelpilzen sind ebenso biologisch aktiv wie ihre *nicht-gasförmigen* Gegenstücke (u.a. Sekundärmetabolite, einschließlich der Mykotoxine). In menschlichen Populationen, die ihnen ausgesetzt sind, können Schimmelpilz-VOCs nachteilige gesundheitliche Auswirkungen verursachen sowie andere dysregulatorische pathogene Effekte auf den physiologischen („normalen“) Stoffwechsel verschiedener Organe haben.

## METHODEN

Wir entwickelten mehrere genetisch definierte Modellsysteme zum Testen der Giftigkeit von VOCs, entweder als von co-inkubierten Pilzstämmen produzierte biogene Mischungen, oder als chemisch reine Standards ausgewählter VOCs in unterschiedlichen Konzentrationen. Diese Modellsysteme umfassten die **Taufliege** *Drosophila melanogaster* (erhalten vom Bloomington Drosophila Stock Center, Universität Indiana, Bloomington / Indiana, USA); die **Hefe** *Saccharomyces cerevisiae*; die **Pflanze** *Arabidopsis thaliana*, sowie **menschliche** embryonale Stammzellen. Die Modellsysteme wurden kultiviert in einer gemeinsamen Atmosphäre entweder mit definierten Schimmelpilzstämmen (erhalten vom Southern Regional Laboratory, USDA, New Orleans / Louisiana, USA; oder dem Keller Laboratory, University of Wisconsin, Madison / Wisconsin, USA), oder mit Schimmelpilz-Isolaten, die aus den Zerstörungen von zwei Hurrikanen stammten (2005: Hurrikan Katrina in Louisiana; 2012: Hurrikan Sandy in New Jersey). Die Giftigkeit hing von der Pilzspezies ab (Inamdar und Bennett, 2013; Zhao et al., 2016). In einigen Studien wurden Mutationen von *Saccharomyces* und *Drosophila* benutzt, um jene Gene zu ermitteln, die mit der Giftigkeit in Verbindung stehen, welche ausgeht entweder von in Schimmelpilzkulturen produzierten VOC-Mischungen, oder ausgeht von in niedrigen Konzentrationen eingesetzten authentischen Standards individueller VOCs.

## ERGEBNISSE

***Drosophila melanogaster*:** Die niedrigen Konzentrationen von 8C-VOCs (1-Octen-3-ol, 2-Oktanon, *trans*-2-Octenal, 3-Octanol) ausgesetzten adulten Wildformen von *Drosophila* entwickelten eine verkürzte Lebensdauer, Bewegungsanomalien und eine selektive Degeneration dopaminergener Neuronen in der adulten *Drosophila*. Das gegen Oxidation schützende Vitamin E erhöhte die Lebensdauer und verzögerte 8C-VOC-vermittelte Veränderungen in dopaminergen Neuronen, was zeigte, dass 8C-VOC-vermittelte Giftigkeit teilweise durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies verursacht wurde. Mechanistisch bewirkte 1-Octen-3-ol einen Anstieg des Dopamin-Metaboliten Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) und dessen Fähigkeit, die Aufnahme von Dopamin *in vitro* zu hemmen, dies durch unterbrochene Dopamin-Homöostase und erhöhte dopaminerge Neurodegeneration. Über einen Zeitraum von 24 Stunden mykotischen VOCs ausgesetzte Taufliegen entwickelten in standardisierten Einzelfliegentests und Gruppenfliegentests einen signifikanten Verlust an Mobilität; diese motorischen Defekte wurden abgemildert durch Behandlung mit dem Anti-Parkinson-Medikament Levodopa. Wir nahmen daher an, die schimmelpilzüblichen 8C-VOCs, insbesondere 1-Octen-3-ol, könnten die Entwicklung von Parkinson bei Personen mit genetischer Veranlagung mitverursachen (Inamdar et al., 2010; Inamdar et al., 2012; Inamdar et al., 2013).

Zusätzlich zu adulten Taufliegen wurden Larven des Wildtyps der *Drosophila* in einem Schlüpftest zur Prüfung der Auswirkungen derselben mykotischen VOCs auf die Metamorphose der Taufliege verwendet. Bei niedrigen Konzentrationen unterbrachen viele biogene mykotische VOCs die Entwicklung stärker als identische Konzentrationen von Dämpfen gewöhnlicher industrieller VOCs wie beispielweise Toluol. Wurden Larven niedrigeren Konzentrationen chemischer Standards von 1-Octen-3-ol ausgesetzt, verpuppten sich 80% der Larven, aber nur eine geringe Anzahl dieser Puppen entwickelten sich bis zum adulten Stadium.

Die meisten unserer Untersuchungen über die Auswirkung mykotischer VOCs auf *Drosophila* verwendeten Wildformen der Taufliege. Jedoch haben wir auch Tests an mutanten Taufliegenstämmen mit drei unterschiedlichen Immunschwächen durchgeführt:

- *Drosophila*-Gen NOS: kodiert das Enzym **Nitric Oxide Synthase** / Stickstoffmonoxid-Synthase, das für die Stickstoffmonoxid-basierte Kommunikation zwischen den Zellen in den Immunsystemen unterschiedlicher Spezies einschließlich des Menschen unerlässlich ist (Inamdar und Bennett, 2014).
- *Drosophila*-Gen REL: steht für den Transkriptionsfaktor **Relish**, der Orthologe in verschiedenen menschlichen Genen hat; vermittelt in der Taufliege die *spontane*<sup>\*)</sup> Immunabwehr gegen Gram-negative Bakterien; und ist wichtig für die reaktive Genexpression über den **IMD-Pfad**, den das Taufliegen-Protein IMD kontrolliert (**immune deficiency [IMD] / Immundefizienz**) (Myllymäki et al., 2014). Das menschliche Ortholog-Gen zu IMD ist RIPK1, welches das Enzym *Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 1* (RISTK1) des menschlichen *spontanen* Immunsystems kodiert; menschliche RIPK1 Mutationen werden rezessiv vererbt und verursachen eine hochtödliche Immunschwäche sofort nach Geburt aufgrund des völligen Fehlens der *spontanen* Immunität.
- *Drosophila*-Gene SPZ4 und SPZ6: kodiert die **Spätzle**-Proteine 4 und 6; wesentliche Liganden der Toll-Rezeptoren; sie aktivieren in Insekten i) die Signalübertragung im **TOLL-Pfad** während der embryonalen Entwicklung, sowie ii) die *spontane* Immunabwehr gegen Gram-positive Bakterien und Pilze (Lionakis und Kontoyiannis; 2010). Bei Säugetieren verläuft die Aktivierung der *spontanen* Immunreaktionen über den TOLL-Pfad ohne Spätzle-Liganden, weshalb knockout-Mutanten der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren (TNFRs) als funktionale Entsprechungen der SPZ knockout-Mutanten angesehen werden.

Die Einzelmutante **SPZ6**, die den TOLL-Pfad des *spontanen* Immunsystems der Taufliege blockiert (*Drosophila* BDSC ID 1071), und die Doppelmutante **REL<sup>E20</sup>SP24**, die sowohl den TOLL- als auch den IMD-Pfad des *spontanen* Immunsystems der Taufliege blockiert (*Drosophila* BDSC ID 55718), waren resistent gegen die giftigen Auswirkungen der VOCs von *Aspergillus*.

Diese beiden Ergebnisse lassen vermuten, dass aktivierte Komponenten des *spontanen* Immunsystems des Wildtyps der *Drosophila*, insbesondere im TOLL-Pfad, verantwortlich sind für die giftigen Folgewirkungen, die wir an Taufliegen beobachteten, die mykotischen VOCs ausgesetzt waren (Almalaki et al., 2023). Ebenso zeigen Mäuse mit einer gleichartigen genetischen Blockierung des TOLL-Pfades im *spontanen* Immunsystem, i.e. **Tlr2** <sup>-/-</sup>, signifikant verringerte motorische Defekte und eine weniger ausgeprägte dopaminerge Degeneration, wenn sie MPTP ausgesetzt wurden, einer neurotoxischen Substanz, die ein anerkanntes Experimentalmodell für Parkinson verursacht (He et al., 2023).

*Saccharomyces cerevisiae*: Gewöhnliche mykotische 8C-VOCs (1-Octen-3-one, 1-Octanol, *trans*-2-Octenal) hemmten das Hefewachstum ebenso komplett wie gasförmiges Formaldehyd, wohingegen ihre Strukturanaloga (1-Octen, 2-Octanon, 3-Octanon) keinerlei hemmende Wirkung hatten oder das Wachstum signifikant förderten. Hefe liefert ein weiteres nützliches genetisches Werkzeug, empfindlich auf der Ebene der sub-molekularen Strukturen von 8C-VOCs, zur Untersuchung ihrer biologischen Auswirkungen in gemeinsamen Atmosphären (Morath et al., 2016). Jüngste, noch unveröffentlichte Ergebnisse meines Labors lassen vermuten, dass alle in einer knockout Bibliothek der Hefe getesteten Gene, die zur Resistenz wider giftige Konzentrationen von 1-Octen-3-ol beitragen, solchen zuzuordnen sind, die die Protein-Komponenten einer kritischen intrazellulären Struktur kodieren - dem Retromer (Morath et al., 2024, in Vorbereitung). Retromere sind evolutionär weitgehend beibehaltene Proteinkomplexe, die das intrazelluläre Recycling transmembraner Rezeptoren vermitteln, den vesikulären Transport innerhalb der Zelle kontrollieren und das Proteincargo sortieren, z.B. in solches für den Abbau in Lysosomen. Im Menschen ist die durch

Mutationen bedingte Dysfunktion von Retromer-Proteinen eng verbunden mit der autosomal dominant vererbten Veranlagung zur Parkinson-Erkrankung (Rowland et al., 2024; Alessi et al., 2024).

***Arabidopsis thaliana***: Das pflanzliche Modellsystem *A. thaliana* reagierte ebenfalls auf mykotische VOCs (Hung et al., 2013; Lee et al., 2014). Beispielsweise erhöhte das Schimmelpilz-VOC Dec-1-ene, das eine dem gasförmigen Pflanzenwachstumshormon Äthen identische Substruktur aufweist, die Expression von mehr als 100 Genen sowie das Gewicht frischer *Arabidopsis* Triebe (Lee et al., 2018). Im Gegensatz dazu blockierte das mykotische 8C-VOC Octen-3-ol die Keimung und die Sämlingsentwicklung, reduzierte das Gewicht frischer *Arabidopsis* Triebe signifikant, und wirkte wachstumshemmend (Hung et al., 2014). Im Gebäudemilieu könnte *Arabidopsis* als Bioindikator für das Vorhandensein mykotischer VOCs dienen (Lee et al., 2016).

***Homo sapiens***: In einer etablierten Linie undifferenzierter humaner embryonaler Stammzellen (hESC-H1) zeigten das (S)-(+)-Enantiomer des 1-Octen-3-ol und die racemische Mischung nach einer einstündigen Inkubation eine größere Zytotoxizität als das (R)-(-)-Enantiomer, und zwar mit einer proliferativen Hemmung ( $IC_{50}$ ) bei 98 ppm [(S)-(+)] vs. 258 ppm [(R)-(-)]. Dies ist, um einen Faktor von mindestens 40, signifikant unterhalb der  $IC_{50}$  von gasförmigem Toluol, dem Referenzwert für industrielle VOCs (Inamdar et al., 2012).

## SCHLUSSFOLGERUNGEN UND DISKUSSION

Die von Schimmelpilzen produzierten VOCs erweitern das Spektrum der endogenen gasförmigen Botenstoffe in der Biologie, belegt durch die Signalmoleküle Äthen und Methyljasmonat in der Pflanzenwelt, oder durch die Signalmoleküle NO und CO in menschlichen Geweben.

Die 8C-VOCs wie 1-Octen-3-ol zeigen zerstörerische Wirkungen quer durch mehrere Arten und Zellsysteme, einschließlich der dopaminergen Neurone von *Drosophila melanogaster* und des Retromers von *Saccharomyces cerevisiae*. In *Drosophila* Stämmen mit genetischen Defekten, die die *spontane* Immunabwehr blockieren, ist die Giftigkeit von Schimmelpilz-VOCs stark verringert. Wir schlagen vor, dass in diesem toxikologisch etabliertem Tiermodell deren beobachtete giftige Wirkung auf durch VOCs ausgelöste Aktivitäten des *spontanen* Immunsystems basiert: In diesem Tiermodell scheint die Giftigkeit von Schimmelpilz-VOCs durch das *spontane* Immunsystem vermittelt zu sein.

Die zukünftige Forschung zu den möglichen negativen Auswirkungen mykotischer VOCs auf den Menschen stellt notwendigerweise eine multidisziplinäre Herausforderung dar. Diese erfordert, dass Grundlagenforscher und die sie finanzierenden Einrichtungen, die Ärzteschaft und das Gesundheitswesen, die Verantwortlichen der öffentlichen Gesundheitspflege sowie Bauinspektoren und örtliche Behörden die mit Innenraumschimmel verbundenen Gase stärker in den Blick nehmen.

Wir weisen darauf hin, dass Deutschland und seine europäischen Nachbarn eine einzigartige Stellung innehaben: Das Vorsorgeprinzip ist, gemäß Artikel 191 AEU-Vertrag (Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union [EU]), fundamental für Regulatorien des Risikomanagements innerhalb der EU (EUR-Lex Com 2000). Es ist anzuwenden „insbesondere in den Fällen, in denen die verfügbaren wissenschaftlichen Daten keine umfassende Risikobewertung zulassen“, wird gültig „angesichts möglicher Gefahren für die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen“ und verlangt „eine Bewertung der möglichen Folgen einer Untätigkeit“. Solche Sprache mag jegliche Verwaltungsentscheidungen bezüglich der Sicherheit von Innenraumluft dazu veranlassen, die potentiell irreversible (Neuro-)Toxizität von Schimmelpilz VOCs zu berücksichtigen.

Ein Bevölkerungsteil ist in besonderem Ausmaß an den Aufenthalt in Innenräumen angewiesen und somit Schimmelpilz-VOCs auch in niedrigeren Konzentrationen besonders lange ausgesetzt: Babys und Kleinkinder. In dieser Altersstufe ist das Gehirn außerordentlich anfällig für Entwicklungsstörungen, verursacht durch exogene Giftstoffe; bei einigen dieser Giftstoffe besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass für sie keinerlei scheinbar sichere Expositionsgrenze

besteht. Tatsächlich folgt die schädliche Einwirkung solcher Giftstoffe auf die Reifung des Gehirns in dieser Altersstufe einer *umgekehrten* Dosis-Wirkung-Kurve - die irreversible Schädigung des Gehirns eines Kleinkindes ist größer bei den niedrigsten Werten der Exposition, so z.B. gegenüber Blei (Canfield et al., 2003). Sorgfältig kontrollierte Studien an Babys und Kleinkindern, die in schimmelpilzbefallenen Wohnungen aufwuchsen, quantifizierten die intellektuellen Beeinträchtigungen, d.h. die Verluste in der IQ Punktzahl (Jedrychowski et al., 2011), und wiesen reduzierte kognitive Fähigkeiten in zahlreichen Bereichen nach, wobei Gedächtnisfunktionen und die Plan-geleitete Handlungs- und Initiativfähigkeit (*executive function*) am häufigsten betroffen waren (Gordon et al., 2004). Um den Stellenwert solcher neuropsychiatrischer Messwerte vollständig zu erfassen, sollte man sich bewusst vorhalten, dass in Deutschland 26% der Haushalte-mit-Kindern von aktivem Schimmelpilz-Wachstum in Innenräumen berichten (Immowelt 2016). Dieser Prozentsatz überlappt mit den wesentlich detaillierteren Messwerten der Untersuchung des Umweltbundesamtes von Szewzyk et al. (2010), die Verschimmelung wie folgt beziffert: 19,8% für Stadtwohnungen, 23,1% für Hochhauswohnungen, und 17-27% für den Schimmelpilzsporen-Nachweis in der Innenraumluft aller Wohnungen. Diese Prozentzahlen legen nahe, dass - basierend auf der numerischen Gesamtzahl aller deutschen Familien (DeStatis 2024) und aller deutschen Kinder (Statista 2022) – bis zu 3 Millionen deutsche Familien und rund 1 Million deutsche Kleinkinder ( $\leq 5$  Jahre alt) den VOCs von Innenraum-Schimmelpilzen ausgesetzt sind, jeden Tag für viele Stunden.

Mit tiefem, gebotenem Respekt möchte ich zu bedenken geben, dass solche Zahlen auf die zunehmend erkennbare Bedeutung verweisen, die die gasförmigen Emissionen des Innenraum-schimmels für die öffentliche Gesundheit haben.

## BENUTZTE LITERATUR

Alessi DR, Cullen PJ, Cookson M, Merchant KM, Small SA (2024) Retromer-dependent stress in Parkinson's disease. *Phil Trans R Soc* 379: 20220376  
doi.org/10.1098/rstb.2022.0376

Almaliki HS, Niu M, Keller NP, Yin G, Bennett JW (2023) Mutational analysis of *Aspergillus fumigatus* volatile oxylipins in a *Drosophila* eclosion assay. *J Fungi* 9: 402.  
doi.org/ 10.3390/jof9040402

Araki A, Kanazawa A, Kawai T, Eitaki Y, Morimoto K, Nakayama K, Kishi R (2012) The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes. *Science of the Total Environment* 423:18-26.  
doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.02.026

Bennett, JW, Klich M (2003) Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*. 16: 497-516.  
doi: 10.1128/CMR.16.3.497-516.2003

Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP (2003) Intellectual Impairment in Children with Blood Lead Concentrations below 10  $\mu\text{g}$  per Deciliter. *New Engl J Med* 348: 1517-1526

Combet E, Henderson J, Eastwood DC, Burton KS (2006) Eight-carbon volatiles in mushrooms and fungi: properties, analysis, and biosynthesis. *Mycoscience* 47: 317-326  
doi.10.1007/s10267-006-0318-4

DeStatis 2024

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/inhalt.html>

EUR-Lex Com 2000

English: <https://eur-lex.europa.eu/EN/legal-content/summary/the-precautionary-principle.html>

Deutsch: <https://eur-lex.europa.eu/DE/legal-content/summary/the-precautionary-principle.html>

Gordon WA, Cantor JB, Johanning E, Charatz HJ, Ashman TA, Breeze JL, Haddad L, Abramowitz S (2004) Cognitive Impairment Associated With Toxicogenic Fungal Exposure: A Replication and Extension of Previous Findings. *Appl Neurophysiol* 11: 65-74

doi.org/10.1207/s15324826an1102\_1

Hung R, Lee S, Bennett JW (2013) *Arabidopsis thaliana* as a model system for testing the effect of *Trichoderma* volatile organic compounds. *Fungal Ecology* 6: 19-26.

doi.org/10.1016/j.funeco.2012.09.005

Hung R, Lee S, Rodriguez-Saona C, Bennett JW (2014) Common gas phase molecules from fungi affect seed germination and plant health in *Arabidopsis thaliana*. *AMB Express* 4: 53.

doi:10.1186/s13568-014-0053-8

He Y, Xhao J, Dong H, Zhang X, Duuan Y, Ma Y, Yu M, Fei J, Huang F (2023) TLR2 deficiency is beneficial at the late phase in MPTP-induced Parkinson' disease mice. *Life Sci* 333: 122171

doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122171

Immowelt 2016

[https://content.cdn.immowelt.com/iw\\_group2/import/Import/Pressemitteilungen/Pressemitteilung\\_en\\_2016/2016\\_11\\_29\\_Grafiken\\_Schimmel.pdf](https://content.cdn.immowelt.com/iw_group2/import/Import/Pressemitteilungen/Pressemitteilung_en_2016/2016_11_29_Grafiken_Schimmel.pdf)

Inamdar AA, Bennett JW (2014) A common fungal volatile organic compound induces a nitric oxide mediated inflammatory response in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep* 4, 3833: 1-9

doi.10.1038/srep03833

Inamdar AA, Masurekar P, Bennett JW (2010) Neurotoxicity of fungal organic compounds in *Drosophila melanogaster*. *Toxicol Sci* 117: 418-426.

doi.org/10.1093/toxsci/kfq222

Inamdar AA, Moore JC, Cohen RI, Bennett JW (2012) A model to evaluate the cytotoxicity of the fungal volatile organic compound 1-octen-3-ol in human embryonic stem cells. *Mycopathologia* 173: 13-20.

doi: 10.1007/s11046-011-9457-z

Inamdar AA, Zaman T, Morath S, Pu D, Bennett, JW (2012) *Drosophila melanogaster* as a model to characterize fungal volatile organic compounds. *Environ Toxicol* 29: 829-836

doi: 10.1002/tox.21825

Inamdar AA, Masurekar P, Hossain M, Richardson JR, Bennett JW (2014) Signaling pathways involved in 1-octen -3-ol mediated neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*: implication in Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 25(2): 183-191.

doi: 10.1007/x12640-013-9418-z

Inamdar AA, Bennett JW (2015) Volatile organic compounds from fungi isolated after Hurricane Katrina induce developmental defects and apoptosis in a *Drosophila melanogaster* model. *Environ Toxicol* 30: 614-620

doi:10.1002/tox.21933

Inamdar AA, Bennett JW (2014) A common fungal volatile organic compound induces a nitric oxide mediated inflammatory response in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep* 4: 3833.

doi: 10.1038/srep03833

- Inamdar AA, Hossain MM, Bernstein AI, Miller GW, Richardson JR, Bennett JW (2013) The fungal derived semiochemical 1-octen-3-ol disrupts dopamine packaging and causes neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 110: 19561-19566.  
doi: 10.1073/pnas.1318830110
- Inamdar AA, Morath S, Bennett J W (2020) Fungal volatile organic compounds: More than just a funky smell? *Ann Rev Microbiol* 74: 101-116.  
doi.org/10.1146/annurev-micro-012420-080428
- Institute of Medicine of the National Academies (2004). Damp Indoor Spaces and Health. Institute of Medicine of the National Academies, The National Academies Press, Washington, D.C.
- Jedrychowski W, Maugeri U, Perera F, Stigter L, Jankowski J, Butscher M, Mrotz E, Flak E, Skarupa A, Sowa A (2011) Cognitive function of 6-year old children exposed to mold-contaminated homes in early postnatal period. Prospective birth cohort study in Poland. *Physiol Behav* 104: 989-995.  
doi:10.1016/j.physbeh.2011.06.019
- Kibbler CC, Barton R, Gow NA, Howell S, MacCallum DM, Manuel RJ (Eds.) (2017) *Oxford Textbook of Medical Mycology*. Oxford University Press.
- Körpi A, Järnberg J, Pasanen AL (2009) Microbial volatile organic compounds. *Crit Rev Toxicol.* 39: 139-193.  
doi: 10.1080/1040844080229149
- Lee S, Hung R, Yin G, Klich MA, Grimm C, Bennett JW (2016). *Arabidopsis thaliana* as bioindicator of fungal VOCs in indoor air. *Mycobiology* 44,3: 162-170  
doi.org/10.5941/MYCO.2016.44.3.162
- Lee S, Behringer G, Hung R, Bennett JW (2018) Effects of fungal volatile organic compounds on *Arabidopsis thaliana* growth and gene expression. *Fungal Ecology* 37: 1-9.  
doi.org/10.1016/j.funeco.2018.08.004
- Lee S, Hung R, Schink A, Mauro J, Bennett J (2014) *Arabidopsis thaliana* for testing the phytotoxicity of volatile organic compounds. *Plant Growth Regul* 1-10  
doi 10.1007/s10725-014-9909-9
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP (2010) The growing promise of Toll-deficient *Drosophila melanogaster* as a model for studying *Aspergillus* pathogenesis and treatment. *Virulence* 1: 488-499.  
doi.org/10.4161/viru.1.6.13311
- Martinez A, Bennett JW (2021) Fungal volatile organic compounds. *Encyclopedia of Mycology*. Volume 1: 239-245, Oxford Univ. Press  
doi.org/10.1016/B978-0-12-819990-9.00069-X
- Morath S, Hung R, Bennett JW (2012) Fungal volatile organic compounds: a review with emphasis on their biotechnological potential. *Fungal Biol Rev* 30: 1-11.  
doi.org/10.1016/j.fbr.2012.07.001
- Morath SU, Boland CE, Bennett JW (2016) *Saccharomyces cerevisiae* as a model for screening volatile organic compounds. *Current Biotechnol* 6: 1-7  
doi: 10.2174/2211550105666160530104622
- Møhlhave, L (2009) Volatile organic compounds and the sick building syndrome. *Environmental Toxicants: Human Exposures and their Health Effects*. 3rd ed: 241-256. Wiley-Interscience, New York, NY.

Myllymäki H, Valanne S, Rämetsä M (2014) The Drosophila Imd signaling pathway. *J Immunol (Baltimore)* 192: 3455-3462.

doi.org/10.4049/jimmunol.1303309

Rowland J, Moore DJ (2024) VPS35 and retromer dysfunction in Parkinson's disease. *Phil Trans R Soc* 379 : 20220384.

doi.org/10.1098/rstb.2022.0384

Schleibinger H, Laussmann D, Bornehag CG, Eis D, Rueden H (2008) Microbial volatile organic compounds in the air of moldy and mold-free indoor environments. *Indoor Air* 18: 113-124.

doi: 10.1111/j.1600-0668.2007.00513.x

Shusterman D, Wang P, Kumagai K (2018). Nasal Trigeminal Perception of Two Representative Microbial Volatile Organic Compounds (MVOCs): 1-Octen-3-ol and 3-Octanol - a Pilot Study. *Chemosensory Perception*, 11: 27-34

doi.org/10.1007/s12078-017-9235-5

Statista 2022

<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-altersgruppen/>

Szewczyk R, Becker K, Hünken A, Pick-Fuß H, Kolossa-Gehring M (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06, Umwelt & Gesundheit 05/2011, S. 34

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4176.pdf>

Wälinder R, Ernstgård L, Norbäck D, Wieslander G, Johanson G (2008). Acute effects of 1-octen-3-ol, a microbial volatile organic compound (MVOC) - an experimental study. *Toxicol Lett* 181:141-147.

doi:10.1016/j.toxlet.2008.07.013

World Health Organization (WHO) (2009) WHO guidelines for indoor air quality: Dampness and Mold (E. Heseltine and J. Rosen, Eds). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Zhao G, Yin G, Inamdar AA, Luo J, Zhang N, Yang H, Buckley B, Bennett JW (2016) Volatile organic compounds emitted by filamentous fungi isolated from flooded homes after Hurricane Sandy show toxicity in a *Drosophila* bioassay. *Indoor Air* 27: 518-528

doi: 10.1111/ina.1235

---

Die Richtigkeit und Vollständigkeit der Übersetzung werden beglaubigt. Der in englischer Sprache abgefasste Ausgangstext hat als **Original** in Form einer Datei vorgelegen.

*\*) Im Deutschen besteht sprachlich keine scharfe Trennung zwischen dem sofort, direkt und akut von sich aus auf Bakterien, Pilze und Viren reagierenden Teil des Immunsystems und jenem Teil, der erst nach Immunisierung durch Bakterien, Pilze oder Viren und daher verzögert reagiert, quasi nach einem Lernprozess – beide Teile des Immunsystems sind ‚angeboren‘. Im Englischen hingegen wird zwischen ‚innate immunity‘ und ‚adaptive immunity‘ genau unterschieden. Hier war daher eine begriffliche Abgrenzung zu schaffen, da sich Prof. Bennetts Ausführungen ausschließlich auf genetische Funktionselemente der ‚innate immunity‘ beziehen. Nach ausführlicher Besprechung wurde der Begriff der ‚spontanen Immunität‘ zur Bezeichnung der ‚innate immunity‘ gewählt.*

D-35037 Marburg, den 07 Mai 2024

www.schwindacktranslations.com



**SCHWINDACKTRANSLATIONS**  
Übersetzungsbüro für Recht, Wirtschaft und Verwaltung  
www.schwindacktranslations.de, Tel. 49-6421/27851  
Steingasse 10 · D-35037 Marburg

