

Aus der Klinik für Pädiatrie
m. S. Pneumologie und Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Allergen-Rückhaltevermögen von Luftfiltergeräten mit HEPA-
Filtern und Tierallergenexposition im Verlauf in Haushalten
tierallergischer Kinder und Jugendlicher mit Asthma
bronchiale**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Sulser
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Lau
 2. Prof. Dr. med. Th. Werfel
 3. Prof. Dr. med. J. Kühr

Datum der Promotion: 02.10.2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Immunologische Grundlagen	1
1.2 Atopie und atopische Erkrankungen	2
1.2.1 Epidemiologie allergischer Erkrankungen	2
1.2.2 Ursachen allergischer Erkrankungen	4
1.3 Ausgewählte Allergene	6
1.4 Prävention	8
1.4.1 Primäre Prävention	8
1.4.2 Sekundäre Prävention.....	10
1.4.3 Tertiäre Prävention.....	10
1.5 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Material	14
2.1.1 Geräte	14
2.1.2 Verbrauchsmaterialien	14
2.1.3 Reagenzien.....	15
2.2 Studiendesign	17
2.2.1 Rekrutierung.....	17

2.2.2	Studienteilnehmer	18
2.2.3	Studienablauf	19
2.3	Staubaufbereitung.....	23
2.3.1	Feststaubproben	23
2.3.2	Vorfilter.....	24
2.3.3	Hauptfilter.....	25
2.4	ELISA zur Messung der Allergenkonzentration.....	29
2.5	Statistische Auswertung	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Deskriptiver Verlauf der Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben.....	33
3.1.1	Allergenkonzentrationen im Feststaub Wohnzimmer.....	33
3.1.2	Allergenkonzentrationen im Feststaub Schlafzimmer	38
3.2	Allergengehalt in den Filtern der Luftreinigungsgeräte.....	40
3.2.1	Hauptfilter.....	40
3.2.2	Vorfilter.....	43
3.3	Korrelationen zwischen Allergengehalt in den Filtern und in den Feststaubproben.....	47
3.3.1	Korrelation zwischen Allergengehalt in den Haupt- und Vorfiltern und Allergengehalt in den Feststaubproben der Luftfilterverumgruppe	48

3.3.2	Korrelation zwischen Allergengehalt in den Haupt- und Vorfiltern und Allergengehalt in den Feststaubproben der Luftfilterplacebogruppe	49
3.3.3	Korrelation zwischen Allergengehalt in den Haupt- und Vorfiltern und Allergengehalt in den Feststaubproben für die gesamte Gruppe	52
3.4	Encasing Wirkung	53
4	Diskussion	56
4.1	Diskussion eigener Ergebnisse	56
4.1.1	Allergenkonzentrationen in den Luftfiltern	56
4.1.2	Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben	57
4.1.3	Korrelationen zwischen Allergengehalt in den Filtern und in den Feststaubproben	58
4.1.4	Encasing-Wirkung	59
4.2	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	59
4.3	Fehlermöglichkeiten	67
5	Zusammenfassung	69
	Literaturverzeichnis	71
	Abbildungsverzeichnis	82
	Publikationsliste	85
	Danksagung	86
	Lebenslauf	88
	Erklärung an Eides Statt	89

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Can f1	Canis familiaris allergen 1
Can f2	Canis familiaris allergen 2
CH	Schweiz
D	Deutschland
d. h.	das heißt
Der f1	Dermatophagoides farinae allergen 1
Der p1	Dermatophagoides pteronyssinus allergen 1
DM	Deutsche Mark
ECP	Eosinophiles Cationisches Protein

ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ETAC	Early Treatment of the Atopic Child
etc.	et cetera
Fel d1	Felix domesticus allergen 1
g	Gramm
HEPA	High Efficiency Particulate Arrest
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL-4	Interleukin 4
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IU	Internationale Units
kD	Kilodalton
kU	Kilounits
l	Liter
M	Molar
m/w	männlich/weiblich

m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
mg	Milligramm
min.	Minute(n)
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
mU	Milliunits
MW	Molekulargewicht
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NL	Niederlande
nm	Nanometer
NO ₂	Stickstoffdioxid
s. o.	siehe oben

SO ₂	Schwefeldioxid
spezif.	spezifisch
U	Untersuchung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
v. a.	vor allem
WI	Wisconsin
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 EINLEITUNG

1.1 Immunologische Grundlagen

Im menschlichen Organismus hat das Immunsystem die Aufgabe, den Körper vor Schäden z. B. durch Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten, Gifte sowie destruierten oder malignen Zellen zu schützen. Diese „körperfremden“ Substanzen werden als Antigene bezeichnet, sie lösen eine entsprechende Immunantwort aus. An der Aufrechterhaltung der Immunität sind die Organe des lymphatischen Gewebes, im gesamten Organismus verteilte Zellen (v. a. Leukozyten, Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems) und Moleküle (Immunglobuline, Lymphokine) beteiligt. Unterschieden werden dabei zwei Abwehrsysteme:

- Das angeborene, nichterregerspezifische Immunsystem (Abwehrmechanismen werden durch Phagozyten, natürliche Killerzellen, Komplement und Lysozym vermittelt).
- Das erworbene, erregerspezifische Immunsystem (Abwehrmechanismen werden durch Lymphozyten und spezifische Antikörper vermittelt).

Die Regulierung des Abwehrsystems unterliegt komplexen Mechanismen. Im Normalfall verläuft die Immunreaktion der Situation angepasst und führt zur Beseitigung der Antigene, ohne dass dabei ein Schaden für den Organismus entsteht. Durch eine individuelle Änderung der immunologischen Reaktionsbereitschaft kann es zu einer übersteigerten, krankmachenden Immunantwort gegen körperfremde Antigene kommen. Im betroffenen Gewebe führt dies zum Bild der Entzündung mit Hyperämie, Überwärmung, Zellvermehrung, Zelluntergang und Gewebeschäden. Man spricht dann von Allergien vom Typ 1 nach Coombs und Gell (1963). Die auslösenden, für den gesunden Organismus typischerweise apathogenen Antigene, werden Allergene

genannt. Zwingende Voraussetzung für die allergische Reaktion ist die Sensibilisierung, d. h. der Organismus muss mindestens einmal mit dem entsprechenden Allergen oder einer molekular ähnlich konfigurierten „kreuzreaktiven“ Substanz in Kontakt gekommen sein. Dadurch werden allergenspezifische B- und T-Lymphozyten aktiviert. Ein erneuter Allergenkontakt führt dann zur allergischen Reaktion vom Soforttyp, die vermittelt durch IgE-Antikörper zur Degranulation von Mastzellen und zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, v. a. Histamin, und somit zur Entzündungsreaktion führt.

1.2 Atopie und atopische Erkrankungen

Als Atopie wird definitionsgemäß das Vorhandensein allergenspezifischer IgE-Antikörper im Blut bezeichnet. Das Vorhandensein dieser Antikörper heißt jedoch nicht, dass der Betroffene an einer Allergie erkranken muss, es zeigt vielmehr an, dass ein Kontakt mit dem entsprechenden Allergen stattgefunden hat. Klinische Symptome, die bei erneutem Kontakt mit dem Allergen auftreten können, werden als atopische Erkrankungen bezeichnet. Dieser Begriff umfasst die atopische Dermatitis, die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale und Nahrungsmittelallergien.

Die häufigsten Symptome, die mit diesen Erkrankungen verbunden sind, sind Ekzeme mit starkem Juckreiz, pfeifende oder keuchende Atmung, Kurzatmigkeit und Atemnot, Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Ödeme an Gesicht und Hals, Anaphylaxie sowie Koliken, Erbrechen und Diarrhoe.

1.2.1 Epidemiologie allergischer Erkrankungen

In vielen epidemiologischen Studien konnte ein Anstieg von Inzidenz und Prävalenz allergischer Erkrankungen in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten, besonders in den industrialisierten Ländern belegt werden (Hesselmar et al. 2000) (von Mutius 1998) (Galassi et al. 2006). Anerkannt ist dabei auch, dass es sich um einen wirklichen

Anstieg der Allergiehäufigkeiten handelt, der sich nicht allein durch vermehrte Aufmerksamkeit gegenüber den Erkrankungen oder bessere diagnostische Möglichkeiten erklären lässt (Burney et al. 1990). Die ISAAC-Studie konnte zeigen, dass die Prävalenz von Rhinokonjunktivitis bei den 6-7-jährigen Kindern zwischen 0,8% und 14,9%, bei den 13-14-jährigen Kindern sogar zwischen 1,4% und 39,7% lag (Strachan et al. 1997). Die Prävalenz von Asthma bronchiale bei Kindern zwischen 13 und 14 Jahren variiert zur Zeit weltweit zwischen 1.5% und 37%, in Europa zwischen 2.5% und 19.5% und in Deutschland zwischen 4% und 7% (ISAAC Steering Committee) (Bjorksten et al. 1998) (Duhme et al. 1998). Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern (Dutau 1996) (Liu 2001). An allergischer Rhinitis sind weltweit ca. 20% aller Menschen aller Altersklassen erkrankt (Lundback 1998).

Allergien gehören zu den multifaktoriell bedingten Krankheiten. Die familiäre Häufung atopischer Erkrankungen belegt, dass eine genetische Disposition zugrunde liegen muss. Da sich der genetische Hintergrund innerhalb der letzten Jahrzehnte nicht wesentlich verändert haben kann, müssen weitere Faktoren für die deutliche Zunahme dieser Erkrankungen verantwortlich sein. Eine entscheidende Rolle scheint dabei der so genannte westliche Lebensstil zu spielen. So konnte von Mutius zeigen, dass es in Deutschland kurz nach der Wiedervereinigung in den neuen Bundesländern deutlich geringere Prävalenzen von allergischen Erkrankungen als in den alten Bundesländern gab (von Mutius et al. 1994). Innerhalb weniger Jahre glichen sich mit den Lebensgewohnheiten auch die Prävalenzen der atopischen Erkrankungen deutlich dem Niveau der alten Bundesländer an (von Mutius et al. 1998).

Mit der zunehmenden Häufigkeit der allergischen Erkrankungen ergeben sich immer drängendere Probleme für das Gesundheitswesen. Durch häufig chronischen Verlauf, aufwendige Diagnostik und kostspielige Therapien sind sie zu einem beträchtlichen Kostenfaktor für die Volkswirtschaft geworden (Lozano et al. 1999) (Smith et al. 1997). 1992 entstanden in Deutschland durch Aufwendungen für Asthma Kosten in Höhe von 5,13 Milliarden DM. Davon entfallen 61.5% auf direkte Kosten (z. B. Krankenhausaufenthalte, ärztliche und pflegerische Maßnahmen, Medikamente, etc.) und 38,5% auf indirekte Kosten (z. B. Arbeitsausfall, frühzeitige Pensionierung etc.) (Nowak et al. 1996). Des Weiteren sind die sozialen Auswirkungen für die betroffenen

Kinder und ihre Familien zu berücksichtigen. So kann es z. B. aufgrund wiederholter Krankenhausaufenthalte zu schulischem Leistungsrückstand und zu mangelnder Integration der Kinder in die Klassengemeinschaft kommen. Auch die psychische Belastung der Patienten und der Familien durch die chronisch kranken Kinder muss zunehmend Berücksichtigung finden (von Mutius 2000).

1.2.2 Ursachen allergischer Erkrankungen

Wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung einer allergischen Erkrankung sind zum einen die genetische Disposition und zum anderen Umweltfaktoren, wie z. B. die Allergenexposition.

Schon lange ist die familiäre Häufung von allergischen Erkrankungen bekannt. In der Bundesrepublik beträgt das genetisch-familiäre Risiko eine Soforttypallergie des atopischen Formenkreises zu erwerben für Neugeborene in unauffälligen Familien ca. 15%. Bei atopischer Erkrankung eines Elternteils steigt das Risiko auf ca. 40%, bei Erkrankung beider Eltern sogar auf 70% an. Somit ist die positive Familienanamnese einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung atopischer Erkrankungen in der Kindheit (Tariq et al. 1998). In den letzten Jahren wurde intensiv an der Aufklärung des genetischen Hintergrundes geforscht. So wurden Assoziationen zwischen bestimmten Chromosomen (5, 11, 12, 16, 17) (Nickel et al. 2002) (Borish 1999) und Interleukinen (IL-4R alpha) (Heinzmann et al. 2001) und atopischen Erkrankungen nachgewiesen. Sicher ist zudem, dass es ausgeprägte Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren (wie z. B. Tabakrauchexposition) gibt, die zur Ausprägung der Erkrankungen beitragen (Nolte et al. 2001) (Cookson 1999).

Um die Rolle der Allergenexposition in der Entwicklung allergischer Erkrankungen zu klären, wurden diverse Untersuchungen und Studien durchgeführt.

Für die Hausstaubmilben konnte eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Sensibilisierung und Exposition nachgewiesen werden, d. h. mit steigender Exposition steigt auch das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilbenallergenen (Custovic et al. 2001a) (Lau et al. 1989).

In Bezug auf die Sensibilisierung gegenüber Katzen- und Hundeallergenen gibt es über die Auswirkungen der Allergenexposition unterschiedliche Meinungen. Zum einen konnte ein schützender Effekt für die Entwicklung von Allergien und Asthma durch den Kontakt mit Haustieren gezeigt werden (Perzanowski et al. 2002) (Hesselmar et al. 1999). Custovic konnte in seiner Studie nachweisen, dass das Risiko einer Sensibilisierung bei sehr hoher und sehr niedriger Allergenexposition sinkt, bei mittlerer Exposition jedoch erhöht ist (Custovic et al. 2001b).

Eine hohe Exposition gegenüber Katzen- und Hundeallergenen führt nach einer Studie von Ownby et al. zu einer niedrigeren Prävalenz allergischer Sensibilisierung und Asthma in der späteren Kindheit (Ownby et al. 2002). Ursächlich scheint hierbei die Ausbildung von IgG4 durch T2-Helferzellen (nicht IgE), welches zu einer Art Toleranzreaktion gegenüber den Allergenen führt (Platts-Mills et al. 2001) (Murray et al. 2001).

Anderen Studien nach gilt auch für die Sensibilisierung gegenüber Katzenallergenen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Hier konnte gezeigt werden, dass eine hohe allergene Belastung auch zu einem erhöhten Risiko für eine nachfolgende Sensibilisierung führt (Wahn et al. 1997a) (Almquist et al. 2003) (Apelberg et al. 2001). In weiteren Studien konnte ein deutlich höheres Risiko einer Sensibilisierung nachgewiesen werden, wenn zusätzlich zu hohen Allergenexpositionen in den Haushalten Tabakrauchexposition sowie eine hohe Luftfeuchtigkeit vorzufinden waren (Lindfors et al. 1999) (Melen et al. 2001). Nach einer Studie von Remes et al. hat die frühe Exposition gegenüber Tierallergenen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der allergischen Sensibilisierung (Remes et al. 2001).

Individuelle Schwankungen in der Empfänglichkeit gegenüber bestimmten Allergenen machen es zudem schwierig, genaue Grenzwerte zu bestimmen, die ein Risiko für eine Sensibilisierung eingrenzen könnten (Wahn et al. 1997b).

Des Weiteren wird die Ausbildung der allergischen Erkrankungen durch sogenannte Triggerfaktoren begünstigt. Hierbei spielt v. a. die Exposition gegenüber Zigarettenrauch eine wichtige Rolle (Gold 2000). Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für das Kind an Asthma zu erkranken signifikant

(von Mutius 2002). Aber auch die Exposition gegenüber Tabakrauch, besonders in den ersten drei Lebensjahren ist ein weiterer Risikofaktor (Kuhlig et al. 1999) (Lau et al. 2002). Umweltfaktoren wie NO₂, SO₂, Ozon und Diesel-Partikel können ebenfalls das Risiko der Sensibilisierung steigern (Bjorksten 1999).

1.3 Ausgewählte Allergene

Hausstaubmilbenallergene und Allergene von Felltieren, wie z. B. von Katzen und Hunden, sind Allergene, die häufig zur Entwicklung von allergischem Asthma beitragen (Phipatanakul 2001) (Chapman et al. 2001). In einigen Studien konnten für diese Gruppen so genannte Hauptallergene bestimmt werden. Als Hauptallergene bezeichnet man die Antigene, die eine allergische Reaktion bei der Mehrheit der Patienten auslösen (Lowenstein 1978). Die alternative Definition besagt, dass bei Entfernen des Hauptallergens aus der Testsubstanz durch Zugabe von monoklonalen Antikörpern die Reaktion nicht mehr, bzw. nur noch stark vermindert auftritt (de Groot et al. 1988).

Die Hauptallergene der Hausstaubmilben sind Der p1 (Dermatophagoides pteronyssinus allergen 1) und Der f1 (Dermatophagoides farinae allergen 1). Diese Allergene werden größtenteils auf relativ großen Partikeln (>5 µm) (Custovic et al. 1999a) gebunden, die mittlere Größe der Partikel beträgt ca. 20 µm. Diese Partikel werden bei Aufwirbelungen, z. B. durch Staubwischen, in der Luft verteilt, sedimentieren jedoch wieder relativ schnell (ca. 15 min) (de Blay et al. 1991a).

In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Fel d1 (Felix domesticus allergen 1) das Hauptallergen der Katze ist. Leitermann konnte zeigen, dass Fel d1 unter physiologischen Bedingungen ein Molekulargewicht von 35000 ± 2000 Daltons besitzt. Unter dissoziativen Bedingungen konnten aktive Subunits von Fel d1 mit einem Molekulargewicht von 18000 ± 2000 Daltons nachgewiesen werden. Es erscheint daher möglich, dass Fel d1 aus zwei Polypeptid-Ketten besteht, die unter dissoziativen Bedingungen zerfallen können, aber antigenisch aktiv bleiben und so leichter die Mukosa des Respirationstraktes penetrieren können (Leitermann et al. 1984).

Luczynska konnte in einer Studie die Luftkonzentrationen von Fel d1 darstellen. In Wohnungen mit Katzen konnten Allergenkonzentrationen von 2-20 ng/m³ Luft gemessen werden, in Wohnungen ohne Katzen lagen die Konzentrationen bei <0,2 ng/m³. Von den Luftpartikeln mit Fel d1 hatten 75% einen Durchmesser von $\geq 5 \mu\text{m}$, 25% einen Durchmesser von $\leq 2,5 \mu\text{m}$. Diese kleinen Partikel sorgen für eine ausdauernde Verteilung der Allergene in der Luft und verbleiben dort, im Gegensatz zu den Milbenallergenen auch über einen längeren Zeitraum (Luczynska et al. 1990).

Wood et al. und Custovic et al. konnten hingegen in ihren Studien zeigen, dass ein Großteil der Katzenallergene auf relativ großen Partikeln ($>17 \mu\text{m}$ bzw. $>9 \mu\text{m}$) gebunden ist und eher wenig (ca. 23%) auf kleinen Partikeln ($<4 \mu\text{m}$). Diese kleinere Fraktion war jedoch jederzeit (mit oder ohne Katze im Haushalt, nach Entfernen der Katze, unterschiedlich häufiges Lüften der Räume) in den Haushalten nachweisbar (Wood et al. 1993) (Custovic et al. 1998a).

In einer Studie von Konieczny konnte nachgewiesen werden, dass Can f1 (Canis familiaris allergen 1) das Hauptallergen und Can f2 (Canis familiaris allergen 2) das Nebenallergen des Hundes sind. Beide Allergene sind Speichel-Lipocalin-Proteine. Can f1 wird von epitheliale Gewebe der Zunge produziert, Can f2 von der Zunge und der Parotis-Drüse (Konieczny et al. 1997).

Auch Can f1 ist auf Partikeln unterschiedlicher Größe gebunden. Ein Teil befindet sich auf Partikeln mit einer Größe von $>9 \mu\text{m}$, ein entscheidender Teil (ca. 20%) jedoch auf Partikeln mit einer Größe von $<5 \mu\text{m}$. Aufgrund der geringen Größe können die Allergene so über einen längeren Zeitraum in der Luft verweilen, mit der Atemluft inhaliert werden und in den unteren Atemwegen asthmatische Reaktionen auslösen (Custovic et al. 1997).

Fel d1 und Can f1 sind ubiquitär vorkommende Allergene. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass Fel d1 und Can f1 auch in Haushalten ohne Katzen oder Hunde, oder auch in öffentlichen Gebäuden, z. B. Schulen vorkommen (Quirce et al. 1995) (Munir et al. 1993a). Berge et al. und Custovic et al. konnten in ihren Studien die Hypothese stärken, dass Hunde- und Katzenbesitzer Allergene über ihre Kleidung in

der Öffentlichkeit verteilen und dass Textilien, z. B. Vorhänge und gepolsterte Möbel, ein Reservoir für die Allergene bilden (Berge et al. 1998) (Custovic et al. 1996).

1.4 Prävention

Unter Prävention versteht man Maßnahmen zur Verhinderung von Krankheiten, die damit der Überwachung und Erhaltung der Gesundheit dienen. Prävention wird weiter unterteilt in primäre Prävention (Ausschalten von Faktoren, die als gesundheitsschädigend gelten, so genannten Risikofaktoren), sekundäre Prävention (Aufdeckung von Krankheiten in möglichst frühem Stadium und frühe Therapie) und tertiäre Prävention (bei eingetretener Erkrankung Versuch, Verschlimmerung und Komplikationen zu verhindern).

Da wie oben beschrieben die atopischen Erkrankungen besonders bei Kindern immer häufiger vorkommen und häufig einen chronischen Verlauf haben, richtet sich gerade bei diesen Erkrankungen viel Aufmerksamkeit auf die verschiedenen Möglichkeiten der Prävention.

1.4.1 Primäre Prävention

Im Rahmen der primären Prävention von allergischen Erkrankungen steht im Vordergrund, eine Sensibilisierung zu verhindern. Hierfür gibt es mehrere Ansätze, besonders wichtig ist diese Form der Prävention für Kinder aus Hochrisikofamilien (bereits allergische Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades vorhanden).

Wie bereits oben beschrieben gibt es unterschiedliche Meinungen zu Allergenexposition und Sensibilisierung (siehe 1.2.2 Ursachen allergischer Erkrankungen). In diesem Bereich sind weitere Studienergebnisse abzuwarten.

Eine Prävention durch verminderte Allergenexposition ist auch für den Bereich der Nahrungsmittelallergene untersucht worden. Besonders interessant sind hierbei die ersten Lebensmonate im Leben eines Kindes und die Rolle des Stillens.

Oddy konnte in seiner Studie zeigen, dass das Risiko für kindliches Asthma deutlich reduziert werden konnte, wenn mindestens vier Monate ausschließlich gestillt wurde (Oddy 2000). In der Münchner Asthma- und Allergiestudie konnte für das Stillen alleine kein protektiver Effekt gegenüber der Entwicklung atopischer Erkrankungen nachgewiesen werden (Wjst et al. 1992). Einige Studien konnten sogar eine Assoziation zwischen einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Asthma und atopischem Ekzem und Stillen beobachten. Lowe et al. konnten diesbezüglich zeigen, dass frühe Zeichen einer atopischen Erkrankung zu einer Verlängerung der Stillzeit führen können und somit der Eindruck entstehen kann, dass Stillen ein Risikofaktor für die Entwicklung atopischer Erkrankungen sein könnte (Lowe et al. 2006). Es sind weitere Studien notwendig, die diesen Zusammenhang weiter untersuchen.

Kann ein allergiegefährdetes Kind in den ersten vier Lebensmonaten nicht gestillt werden, sollte in dieser Zeit eine extensiv hydrolysierte Nahrung als Prävention eingesetzt werden (Halken 2004). Auch die schrittweise Einführung fester Nahrung nach der Stillzeit und die Vermeidung potenziell Allergie-auslösender Nahrungsmittel (z. B. Eier, Nüsse, Fisch) im ersten Lebensjahr können zur Prävention beitragen.

Diverse Studien konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen passivem Rauchen und der Entwicklung von pfeifender Atmung, kindlichem Asthma und atopischem Ekzem zeigen. So sollte schon in der Schwangerschaft eine Tabakrauchexposition vermieden werden und eine rauchfreie Umgebung der Kinder stellt eine wichtige Präventionsmaßnahme dar (Selcuk et al. 1997) (Lannero et al. 2006) (Kramer et al. 2004).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass gehäufte Exposition gegenüber Endotoxinen (Lipopolysaccharide aus Bakterienzellmembranen) und bakteriellen Bestandteilen aus Viehställen bei Kindern zu einer verminderten Prävalenz von atopischer Sensibilisierung führen kann (von Ehrenstein et al. 2000) (Braun-Fahrlander et al. 2002).

1.4.2 Sekundäre Prävention

Bei Kindern, die aus Risikofamilien stammen, sollte man frühzeitig an den möglichen allergischen Hintergrund von Erkrankungen denken. In der Diagnosestellung sind Blutuntersuchungen auf allergenspezifisches IgE, Hautpricktests und Nahrungsmittelprovokationen hilfreich. Eine frühzeitige Therapie von allergischem Asthma bronchiale hat nicht nur einen direkten Effekt, sondern kann auch den weiteren Verlauf positiv beeinflussen.

So konnten Illi et al. zeigen, dass die Allergenreduktion eine wichtige Rolle in der Prävention chronischer Erkrankungen wie dem Asthma bronchiale spielt. Eine kontinuierliche Allergenexposition kann bei sensibilisierten Kindern zur Entstehung von Asthma bronchiale führen (Illi et al. 2006).

Die ETAC-Study-Group konnte zeigen, dass für Kinder mit atopischer Dermatitis und einer Sensibilisierung gegen Gräser die frühzeitige Gabe von Cetirizin die Entwicklung von Asthma verzögern kann (Warner 2001). Weitere Untersuchungen zur Bestätigung dieser Ergebnisse bleiben abzuwarten.

1.4.3 Tertiäre Prävention

Im Rahmen der tertiären Prävention allergischer Erkrankungen ist die Verminderung der Allergenexposition eine entscheidende Maßnahme (Bjornsdottir et al. 2003). Abhängig von den Allergenen existieren diverse Möglichkeiten die Exposition zu vermindern.

Für die Hausstaubmilben konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass impermeable Matratzenbezüge, heißes Waschen der Bettbezüge und auch heiß waschbare Kuscheltiere zu einer deutlichen Reduktion der allergenen Belastung führten (Eggleston 2001) (Carswell et al. 1999) (Rijssenbeek-Nouwens et al. 2002). Auch das Staubsaugen mit Geräten, die entweder einen HEPA-Filter (High Efficiency Particulate Arrest) oder einen Mikrofilter enthalten, kann zu einer Verminderung von Der p1 und Der f1 im Feststaubreservoir führen (Munir et al. 1993b).

Zur Verminderung der Allergenexposition durch Tierallergene steht an erster Stelle, die Tiere nicht in der Wohnung zu halten (Moirá et al. 2002). Da aber wie oben erläutert, die Allergene auch durch andere Menschen in die Wohnung gebracht werden können und viele Familien sich nicht von den tierischen Freunden trennen wollen, gibt es auch hier noch weitere Möglichkeiten.

Gepolsterte Möbel, Vorhänge und Teppiche sollten vermieden werden, da sie ein Reservoir für die Allergene bilden (Custovic et al. 1998b). Durch den Einsatz von HEPA-Filter-Staubsaugern konnte zum einen eine Reduktion von Katzenallergenen in Staubproben zum anderen jedoch auch eine Erhöhung der inhalierten Katzenallergene gezeigt werden (Poplewell et al. 2000) (Gore et al. 2003a). In einer Studie von Munir et al. konnte durch den Einsatz von Staubsaugern mit HEPA-Filter oder Mikrofilter keine Reduktion von Fel d1 oder Can f1 in Teppichen und Polstermöbeln nachgewiesen werden, es zeigte sich eine Allergenreduktion bei Verwendung von tannic acid (Munir et al. 1994).

Für die effektive Entfernung von Katzen- und Hundeallergenen von glatten Oberflächen können zudem besondere Staubtücher (Pledge Grab-it dust cloth, S. C. Johnson & Son, Inc, Racine, WI, USA) eingesetzt werden (Arlian et al. 2001). Häufiges Waschen der Tiere kann ebenfalls zu einer Reduktion der Allergene beitragen (Avner et al. 1997) (Hodson et al. 1999). Auch die Kleidung von Katzen- und Hundebesitzern sollte häufig gewaschen werden, um so die Verschleppung der Allergene zu vermindern (Liccardi et al. 2000).

Für Hausstaubmilben- und Katzenallergene konnte eine Verminderung der Konzentration durch eine hohe Luftaustauschrate erzielt werden (Wickman et al. 1999) (Warner et al. 2000).

Unter Berücksichtigung der besonderen Verteilung der Katzen- und Hundeallergene in der Luft (s. o.), besteht ein weiterer Ansatz zur Prävention und Therapie in der kontinuierlichen Reinigung der Luft. Dazu gibt es Luftfiltergeräte, die spezielle Filter (High Efficiency Particulate Arrest = HEPA) enthalten, die gerade diese kleinsten

Partikel zurückhalten können und somit zu einer Entfernung der Allergene aus der Luft führen. Da für die Konzentrationen von Fel d1 in der Luft und im Feststaub eine positive Korrelation nachgewiesen wurde, könnte die Verminderung der Allergene in der Luft auch zu einer Verminderung in den Reservoirs (z. B. Teppiche, Matratzen und Feststaub) führen. In mehreren Studien wurden die Effekte dieser Filtergeräte untersucht, die Ergebnisse waren unterschiedlich.

1.5 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Wie in den bisherigen Ausführungen dargelegt, ergeben sich durch die vielfältigen Ursachen allergischer Erkrankungen auch viele Arten der Therapie und Prävention. Verschiedene Möglichkeiten existieren besonders im Bereich der Allergenreduktion. Gerade hier bieten die bereits oben erwähnten Luftfiltergeräte, die einen HEPA-Filter enthalten, einen interessanten Ansatzpunkt. Durch die besonderen Eigenschaften der Tierallergene, nämlich dass sie eher auf kleinen Partikeln gebunden sind, die relativ lange in der Luft verweilen, könnte durch die Reinigung der Luft eine Reduktion dieser Allergene in der Luft als auch in den Feststaubreservoirs stattfinden. So könnte bei betroffenen Patienten mit relativ geringem Aufwand eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und bei Kindern aus Risikofamilien eine sinnvolle Prävention durch verminderte Allergenexposition ermöglicht werden.

Die Ergebnisse bisheriger Studien zu diesem Thema waren widersprüchlich. Daher wurde in dieser Studie ein relativ großes Kollektiv von Patienten (33 Familien) über einen längeren Zeitraum (1 Jahr) untersucht. Folgende Fragestellungen sollten dabei beantwortet werden:

- I. Sind HEPA-Luftfiltergeräte dazu geeignet, Luftallergene aus der Luft zu filtern?
- II. Beeinflussen HEPA-Luftfiltergeräte den Tierallergengehalt (Fel d1 und Can f1) im Feststaubreservoir?

-
- III. Gibt es eine Korrelation zwischen Allergengehalt im Feststaub und Allergengehalt in den Filtern der HEPA-Luftfiltergeräte?
- IV. Filtern die Vorfilter der Luftfiltergeräte nur nicht-allergene grobe Schwebstaubpartikel?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Material

2.1.1 Geräte

- Rotator (Feststaubproben), „528“ Labinco, NL
- Waage, PE 3000 Mettler, D
- Präzisionswaage, AE 200 Mettler, D
- Columbus Washer TECAN-SLT, D
- Microplate Reader MR 4100 Dynatech, D
- Rotator (Filter), REAX 2 Heidolph, D
- Schlauchpumpe, BVP Standard mit SB 2V Pumpenkopf Ismatec, CH
- Minishaker, Ika MS1 Ika-Works, USA
- Magnetrührer, Rh basic und Ikamag RCT Ika Labortechnik, D
- pH-Meter, Toledo 320 Mettler, D
- Accu Jet Pipettierhilfe Braun, D

2.1.2 Verbrauchsmaterialien

- Pipetten, Pipettenspitzen Eppendorf, D

- Falconröhrchen, Blue Max 50 ml	Becton Dickson, USA
- 0,2-µm-Porenfilter, Minisart	Sartorius, D
- Serumstempel, Ventil-Filter Seraplas ® V15	Sarstedt, D
- 3,5-ml-Röhrchen und Eindrückstopfen	Sarstedt, D
- 12-ml-PS-Röhrchen (GLKL)	Greiner Labortechnik, D
- Faltenfilter, Sorte 15, 240 mm	Ederol, D
- Sartocoon® Micro, 10000 D MWCO-Crossflowfilter	Sartorius, D
- 8 x 11 mm-Schlauch Tygon 3350	Ismatec, CH
- Mikrowell Module U 16 Maxisorb Loose und Rahmen	Intermed Nunc, DK
- 10-ml-Spritzen, Omnifix	Braun, D
- 10- und 5-ml-Einmalpipetten	Greiner Labortechnik, D
- Multistepper und Combitipps	Eppendorf, D
- 3-l-Einweckgläser	
- Bechergläser und Glaszylinder verschiedener Größen	

2.1.3 Reagenzien

Extraktionspuffer

0,125 M Ammoniumhydrogencarbonat

0,1% Natriumazid

Kopplungspuffer, pH 9,6

1,59 g Na₂CO₃

2,93 g NaHCO₃

ad 1 l aqua dest.

Waschlösung, pH 7,4 (PBS-Tween)

8 g NaCl

0,2 g KH₂PO₄

1,15 g Na₂HPO₄

0,2 g KCl

ad 1 l aqua dest und 500 µl Tween 20 (Polyethylensorbitanmonoaurat)

Blockpuffer (1% BSA PBS-Tween)

1% Bovines Serum Albumin in PBS-Tween: 1 g Bovines Serum Albumin (BSA, Sigma A-7030) wird zu 100 ml PBS-Tween zugegeben.

Streptavidin-Peroxidase

0,25 mg Streptavidin-Peroxidase (Sigma S5512) werden in 1 ml aqua dest. aufgelöst und bei -20°C aliquotiert à 50 µl aufbewahrt. Für den Gebrauch wird eine 1:1000 Verdünnung hergestellt: 10 µl Streptavidin-Peroxidase ad 10 ml Blockpuffer (1% BSA PBS-Tween).

Substratlösung (1mM ABTS in 70mM Citrat-Phosphat Puffer), pH 4,2

70mM Citrat-Phosphat Puffer, pH 4,2:

Lösung A: 19,21 g C₆H₈O₇ · H₂O ad 1 l aqua dest.

Lösung B: 53,65 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O ad 1 l aqua dest.

Für 500 ml Citrat-Phosphat Puffer werden 147 ml Lösung A und 103 ml

Lösung B vermischt und auf 500 ml mit aqua dest. aufgefüllt.

Zu 500 ml Citrat-Phosphat Puffer wurden anschließend 274 mg ABTS zugegeben, um die Substratlösung herzustellen (ABTS: 2,2'-azino-di-(3 ethylbenzthiazoline sulfonic acid), Sigma A 1888).

2.2 Studiendesign

2.2.1 Rekrutierung

Im Herbst 1999 wurden 33 Kinder und Jugendliche aus der Pädiatrischen Allergieambulanz der Charité Berlin sowie durch Zeitungsannonce für die Studie rekrutiert. Die Anzahl der zu rekrutierenden Kinder erfolgte nach einer Powerabschätzung durch einen Statistiker und der Annahme von einer Drop-out-Rate von einem Prozent.

Es galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Ärztlich diagnostiziertes Asthma bronchiale, welches nach den Kriterien des Stufenschemas für das pädiatrische Asthma bronchiale einer prophylaktischen Medikation bedarf (über 6 Wochen im Jahr mehr als zweimal wöchentlich Bedarf an Beta-2-Mimetika),
- Sensibilisierung gegen Katzen- und/ oder Hundeallergene: positiver Prick-Hauttest mit einer Quaddelgröße größer 4 mm und/ oder Nachweis von spezifischem IgE Cap-Klasse größer 1 ($>0,7$ kU/l) (Cap System, Pharmacia, Uppsala, Schweden),
- Signifikante Tierallergenkonzentrationen (≥ 500 μg Fel d1 oder Can f1/ g Staub) in den Feststaubreservoirs (Teppich, Matratze) vor Studienbeginn,
- Positive Reaktion nach Kaltluftprovokation im Sinne einer bronchialen Hyperreagiabilität.

Ausschlusskriterien:

- Relevante Milbensensibilisierung (Spezifisches IgE Cap-Klasse >2 oder Quaddelgröße >3 mm im Hautpricktest),
- Einnahme von systemischen Beta-2-Mimetika, systemischen Corticosteroiden oder Theophyllinpräparaten während des Studienzeitraumes (Ausnahme akute Asthmaanfälle),
- Tabakkonsum der Studienteilnehmer während der Studienzeit,
- Abwesenheit vom Wohnort für länger als 6 Wochen während der Studie,
- Fehlende Einwilligung der Eltern.

2.2.2 Studienteilnehmer

Es erfolgte zunächst eine Randomisierung der rekrutierten Studienteilnehmer in vier Gruppen, die in Norwegen durchgeführt wurde (Voksentoppen, Oslo, Norwegen, Prof. Dr. Sten Dreborg). Diese wurde nach Geschlecht der Studienteilnehmer, der Tierallergenkonzentrationen im Feststaub und der Höhe der spezifischen IgE-Antikörperkonzentrationen vorgenommen. Von den zu Beginn der Studie eingeschlossenen 33 Teilnehmern blieben 30 während der gesamten Studiendauer verfügbar und komplettierten sämtliche Untersuchungen. Als Hauptgrund für einen vorzeitigen Studienabbruch wurde mangelnde Zeit für die Untersuchungstermine angegeben.

In 60% der Haushalte wurden Tiere gehalten, die Anzahl der Tiere blieb während des Studienzeitraumes unverändert.

Die Wohn- und Schlafzimmer waren bis auf zwei Haushalte alle mit Teppichböden ausgestattet.

Die Kohorte wurde in insgesamt vier Untergruppen aufgeteilt, die jeweiligen Charakteristika der einzelnen Gruppen sind in Abbildung 1 dargestellt:

	Gesamte Gruppe	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Anzahl der Probanden	33	9	8	8	8
Alter in Jahren (Median)	11,00	12,00	13,5	9,5	10,5
Geschlecht (m/w)	9/24	2/7	4/4	1/7	2/6
Steroidmedikation (inhalativ)	25	7	8	5	5
Spezif. IgE gegen Katze (Fel d1)	31/33	8/9	7/8	8/8	8/8
Spezif. IgE gegen Hund (Can f1)	30/33	8/9	6/8	8/8	8/8
Anzahl der Haushalte mit einer Katze oder einem Hund	21/33	6/9	5/8	6/8	4/8
Anzahl der Haushalte mit mind. 2 Katzen oder Hunden	8/33	1/9	2/8	3/8	2/8
Regelmäßiges Rauchen im Wohnbereich	13/33	4/9	1/8	5/8	3/8

Abbildung 1: Charakteristika der Studienteilnehmer

2.2.3 Studienablauf

Das Studienprotokoll wurde am 5.5.1999 der Ethikkommission der Chartié vorgelegt und von dieser anschließend genehmigt. Die Studiendauer betrug ein Jahr, die Studie wurde doppelblind und placebo-kontrolliert zwischen Herbst 1999 und Herbst 2000 in Berlin durchgeführt. Parallel dazu wurde eine ähnliche Studie in Hamar, Norwegen

unter der Leitung von Dr. Leif Rolfsjord gestartet. Da die Datenerhebung und – erfassung in Norwegen erst später erfolgte, wurde eine separate Auswertung der Berliner Daten vorgenommen.

Die Hälfte des Patientenkollektivs wurde mit aktiven Luftfiltergeräten ausgestattet, die andere Hälfte mit inaktiven Placebogeräten (IQ Air®/ icleen®, Firma INCEN AG, Switzerland). In den Haushalten jeder Familie wurden zwei Geräte aufgestellt: ein Gerät im Wohnzimmer, ein Gerät im Schlafzimmer des Kindes. Die Familien erhielten die Anweisung, die Geräte immer in Betrieb zu lassen, bei Anwesenheit von Personen auf Stufe 1-2, bei Abwesenheit auf Stufe 3-4.

Alle Geräte enthielten einen Vor- und einen Hauptfilter. Der Vorfilter dient zur Filterung grober Partikel, wie z. B. Haare, Fasern oder schwerem Staub. Der Hauptfilter, der so genannte HEPA-Filter dient zur Elimination kleinster partikelförmiger Luftschadstoffe. Laut Angaben der Firma INCEN hat der HEPA-Filter eine durchschnittliche Effizienz von 99,5% für die Filterung von Partikeln der Größe von 0,3 µm. Die Placebogeräte waren äußerlich nicht von den aktiven Geräten zu unterscheiden, sie enthielten anstatt der Verum-Filter Placebo-Filter (siehe Abbildungen 2 und 3). Nach einem halben Jahr wurden die Filter der Geräte durch neue Filter ersetzt, Placebo- und Verumgruppe blieben gleich.

Die primären Endpunkte der Studie wurden wie folgt festgelegt:

- Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität,
- Abnahme der Tierallergenkonzentrationen im Feststaubreservoir,
- Allergentrückhaltevermögen der Filtergeräte.

Die Ergebnisse der klinischen Daten wurden gesondert in der Dissertation von Herrn Georg Winkler („Untersuchungen zur Wirkung von HEPA-Luftfiltergeräten im Disease-Management asthmakrankender Kinder mit Katzenallergie“) ausgewertet und dargestellt.



Abbildung 2: Hauptfilter der Luftfiltergeräte, links der Verum-HEPA-Filter, rechts der Placebofilter

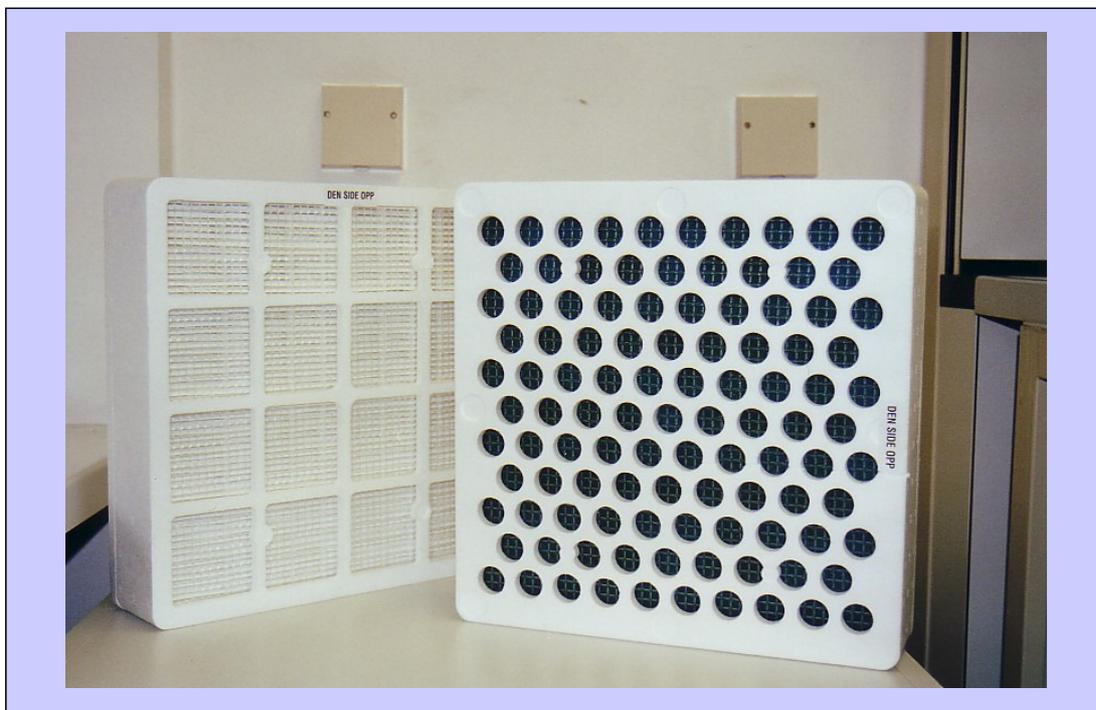


Abbildung 3: Vorfilter der Luftfiltergeräte, links der Placebofilter, rechts der Verumfilter

Nach einem halben Jahr wurden die Familien zusätzlich mit Matratzenüberzügen ausgestattet. Auch hier wurde die eine Hälfte des Patientenkollektivs mit Verum-Bezügen (allergenundurchlässig durch eine Polyurethanbeschichtung, Firma Beckmann Allergy Control, Deutschland), die andere Hälfte mit Placebo-Bezügen (Baumwolle) versorgt.

Es ergaben sich folgende Gruppen:

- Gruppe 1: Filtergerät Verum, Matratzenbezug Verum,
- Gruppe 2: Filtergerät Verum, Matratzenbezug Placebo,
- Gruppe 3: Filtergerät Placebo, Matratzenbezug Placebo,
- Gruppe 4: Filtergerät Placebo, Matratzenbezug Verum.

Am Tag 0 (Besuch 1), nach 6 (Besuch 2) und 12 Monaten (Besuch 3) wurden Feststaubproben in Wohn- und Schlafzimmern gesammelt und darin die Konzentrationen der Katzen- und Hundeallergene (Fel d1 und Can f1) gemessen.

Nach 6 und 12 Monaten wurden auch in den Filtern aus den Luftfiltergeräten die Tierallergenkonzentrationen gemessen.

In Abbildung 4 ist das Studiendesign graphisch dargestellt.

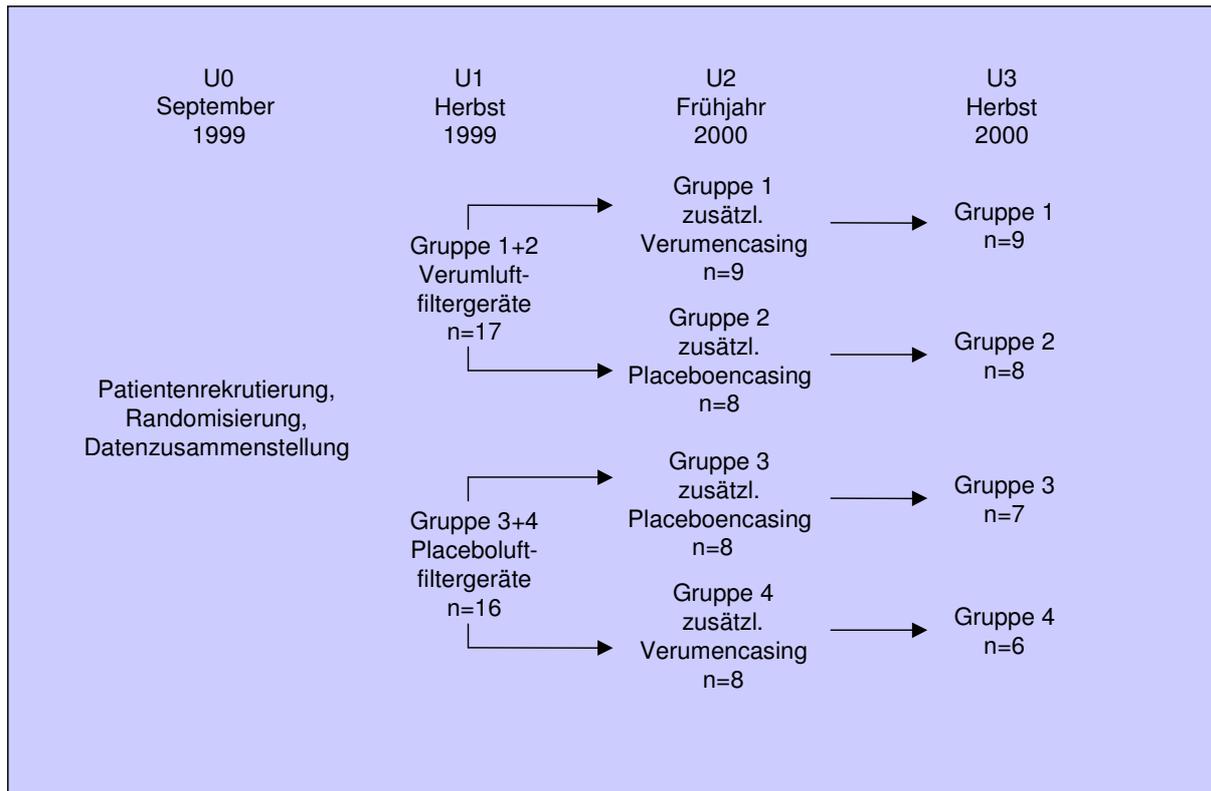


Abbildung 4: Studiendesign

2.3 Staubaufbereitung

2.3.1 Feststaubproben

Die Gewinnung der Feststaubproben erfolgte durch die Familien. Nach jeweiligem Einsetzen eines neuen Staubsaugerbeutels wurden ein jeweils 1-2 m² großer Abschnitt des Bodens im Wohnzimmer und der Matratze im Schlafzimmer des Kindes für 3 Minuten abgesaugt. Die Lagerung der gut verschlossenen Staubsaugerbeutel erfolgte bis zur weiteren Verarbeitung bei +4°C im Kühlraum.

Den Staubsaugerbeuteln wurde jeweils eine kleine Menge Staub (zwischen 100 und 400 mg) entnommen, abgewogen und in ein Reagenzröhrchen abgefüllt. Je nach Probevolumen wurden anschließend durch Zugabe von Staubextraktionspuffer Verdünnungen hergestellt.

Beispiele:

1:10 Verdünnung: 0,3 g Staub + 3 ml Extraktionspuffer

1:20 Verdünnung: 0,1 g Staub + 2 ml Extraktionspuffer

Die gut verschlossenen Röhrchen kamen bei Raumtemperatur für zwei Stunden in einen Rotator. Anschließend wurden die groben Verunreinigungen, z. B. Haare und Fasern, mit einem Serum-Stempel an den Boden des Röhrchens gedrückt. Der Überstand wurde mit Hilfe einer 10-ml-Spritze durch einen nicht-proteinbindenden Filter mit einem Porendurchmesser von 220 nm gegeben und anschließend in RAST-Röhrchen bei -20°C eingefroren (siehe Abbildung 5).

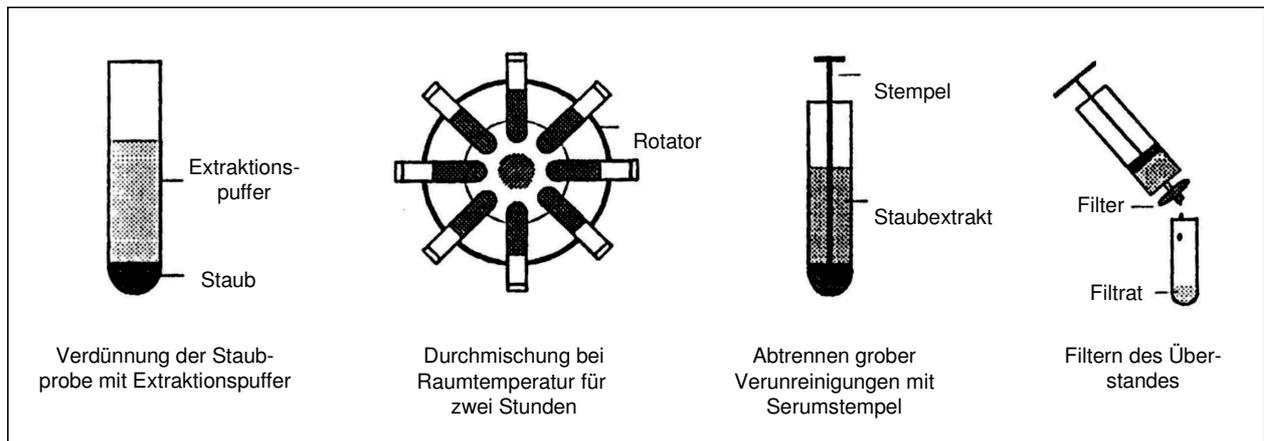


Abbildung 5: Staubaufbereitung der Feststaubproben

2.3.2 Vorfilter

Aufgrund der großen Staubmengen, die in den Vorfiltern enthalten waren, wurde für die Staubaufbereitung dieser Filter das gleiche Verfahren wie für die Feststaubproben verwendet.

Die Filter wurden nach dem Austausch bis zur weiteren Verarbeitung bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlraum aufbewahrt. Die Filter wurden dann auf Papier vorsichtig ausgeklopft, z. T. konnte der Staub mit einer Pinzette von den Filtern abgenommen werden. Die Staubmengen wurden abgewogen (zwischen 100 und 500 mg) und mit

Staubextraktionspuffer wurden wie oben beschrieben Verdünnungen hergestellt. Anschließend erfolgte die Rotation bei Raumtemperatur für zwei Stunden, sowie die Abtrennung grober Partikel und die Filterung. Auch hier wurden die Proben in RAST-Röhrchen bei -20°C eingefroren (genaue Beschreibung siehe Staubaufbereitung Feststaubproben 2.3.1).

2.3.3 Hauptfilter

Auch die Hauptfilter wurden nach dem Austausch bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlraum bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Da bei den Hauptfiltern keine groben Verschmutzungen vorhanden waren, musste die Extraktion der Allergene anders als bei den Feststaubproben erfolgen.

Die Verum-Filter bestanden aus einem Styroporrahmen, der vier Filtermatten in der Mitte enthielt. Die Placebo-Filter bestanden ebenfalls aus einem Styroporrahmen, innen enthielten sie dicht gefaltete Papierbahnen (siehe Abbildung 6).

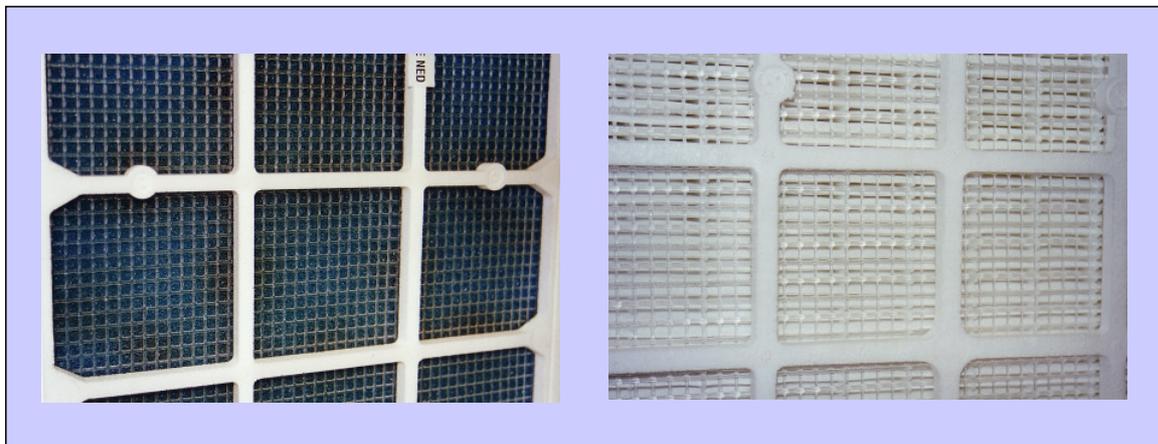


Abbildung 6: Nahaufnahme der Filter, links der Verumfilter, rechts der Placebofilter

Zunächst wurden vorsichtig die Styroporrahmen der Filter entfernt. Anschließend wurden die Innenteile, also entweder die Filtermatten oder die Papierbahnen, sorgfältig zerkleinert und in ein 3-Liter-Einweckglas gegeben (siehe Abbildung 7).



Abbildung 7: Zerkleinerter Placebofilter mit Extraktionspuffer in Einweckglas

Zur Lösung der Partikel aus den Filtereinheiten wurde 1 l Staubextraktionspuffer dazugegeben. Das Glas wurde fest verschlossen in einen Rotator eingespannt und rotierte für zwei Stunden bei Raumtemperatur, wie es in Abbildung 8 zu sehen ist.

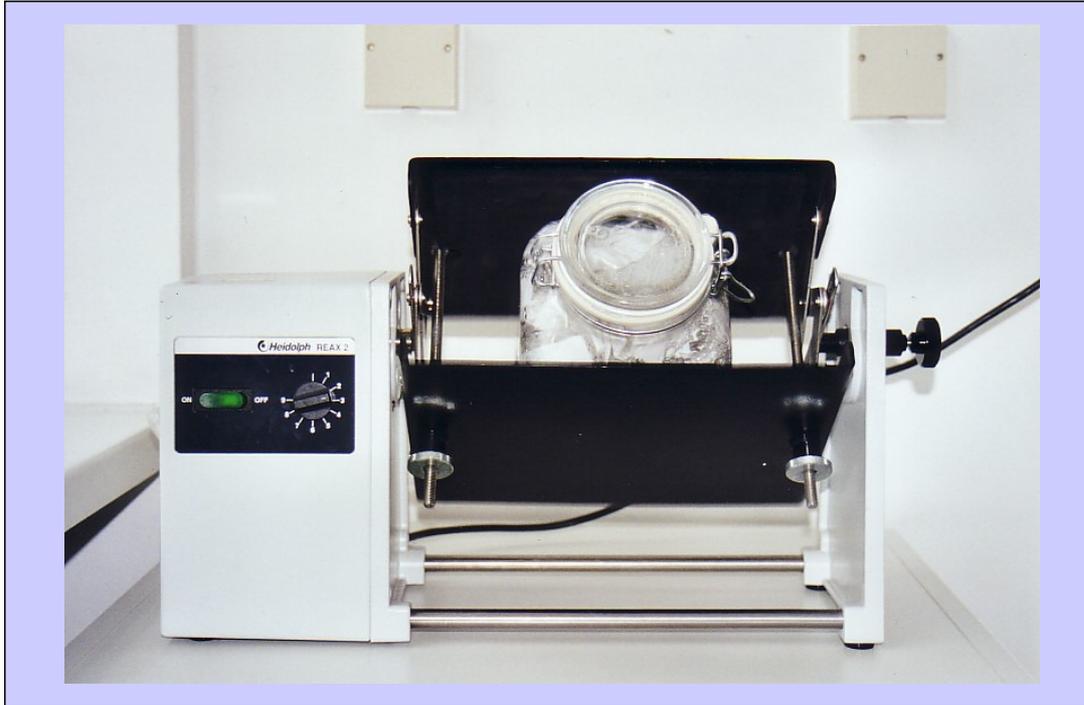


Abbildung 8: Durchmischung im Rotator

Anschließend wurden die Filterbestandteile gründlich ausgedrückt und entfernt, die übrig bleibende Flüssigkeit wurde mit Hilfe einer Vakuumfiltration von groben Verunreinigungen gereinigt (siehe Abbildung 9). Hierzu wurde die Flüssigkeit durch einen Faltenfilter in einem Trichter gegeben, der in einen Kolben mit einem Vakuum mündete, welches durch eine Wasserstrahlpumpe erzeugt wurde.

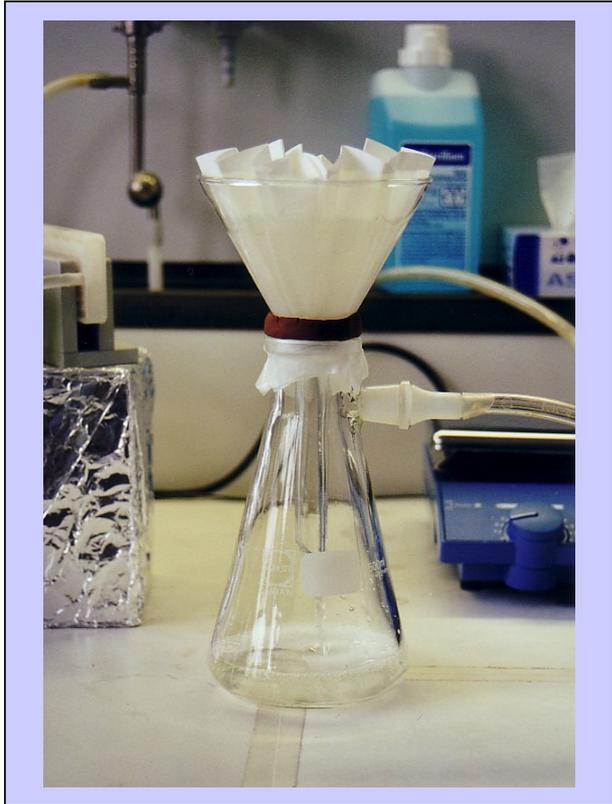


Abbildung 9: Abfiltration grober Verunreinigungen durch Vakuumfiltration, Vakuum hergestellt durch Wasserstrahlpumpe

Die nach der Filtration verbleibende Flüssigkeit wurde mit Hilfe eines Crossflowfiltersystems und einer Schlauchpumpe weiter reduziert. Hierbei wurde an eine Schlauchpumpe ein Crossflowfilter mit einer Porengröße von 10 kD angeschlossen. Die Flüssigkeit strömte an dem Crossflowfilter entlang, dabei konnte die reine Flüssigkeit den Filter passieren, Partikel mit einem $MW \geq 10$ kD wurden zurückgehalten (siehe Abbildung 10). Mit Hilfe dieses Systems konnte die Flüssigkeitsmenge auf ca. 100 ml reduziert werden, ohne dabei die zu messenden Allergene ebenfalls abzuscheiden.



Abbildung 10: Zwei-Kopf-Schlauchpumpensystem mit angeschlossenen Crossflowfilter-Einheiten zur Volumenreduktion der Proben

Das restliche Probenvolumen wurde mit Hilfe von 10-ml-Spritzen durch nicht-proteinbindende Filter mit einem Porendurchmesser von 220 nm gegeben und anschließend jeweils in ein RAST-Röhrchen und ein 50-ml-Falcon-Röhrchen abgefüllt und bei -20°C eingefroren.

2.4 ELISA zur Messung der Allergenkonzentration

Die Messung der Allergenkonzentrationen (Fel d1, Can f1) erfolgte mittels ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) nach M. D. Chapman.

Prinzip:

Eine Mikrotiterplatte wird mit einem primären Antikörper beschichtet, der spezifisch gegen das zu bestimmende Antigen (=Allergen) gerichtet ist. Anschließend werden die das Allergen enthaltende Probe sowie ein Standard, der das zu messende Antigen in definierten Konzentrationen enthält, auf die Platte aufgetragen. Ein enzymgekoppelter Antikörper bindet spezifisch an das an den primären Antikörper gebundene Antigen. Bei Zugabe von einer Substratlösung (Streptavidin-Peroxidase), wird diese von dem Enzym umgewandelt. Diese Umwandlung kann durch Zugabe einer Entwicklungslösung farblich markiert werden, die Reaktion wird durch Natriumazid gestoppt. Aus der photometrisch gemessenen Extinktion (Filter 405 nm) kann mit Hilfe einer Standardkurve die Konzentration des zu bestimmenden Allergens gemessen werden.

Durchführung:

Zunächst wurden die 96-well-Mikrotiterplatten mit dem jeweiligen primären Antikörper in einer verdünnten Lösung beschichtet (100 µl/well). Die Inkubation der mit Folie verschlossenen Platten erfolgte für 24 Stunden bei +4°C. Nach der Inkubationszeit wurde überschüssiger Antikörper durch sechsmaliges Waschen mit PBS-Tween-Waschlösung mit Hilfe eines Washers entfernt.

Nach Sättigung unspezifischer Bindungen mit dem Blockpuffer (200 µl/well, 2 Stunden Inkubationszeit bei Raumtemperatur) und erneutem sechsmaligem Waschen, wurden die zu bestimmenden Proben und die Standards in Doppelbestimmungen auf die Platten aufgetragen (100 µl/well). Die Proben wurden dabei unverdünnt, sowie in einer 1:10-Verdünnung und in einer 1:100-Verdünnung aufgetragen (bei sehr hohen Allergenkonzentrationen in den Staubproben wurden auch 1:1000- und 1:10000-Verdünnungen hergestellt). Zur Herstellung der Verdünnungen wurden die Proben entsprechend der gewünschten Konzentration mit dem Blockpuffer gemischt.

Beispiel: 1:10-Verdünnung: 50 µl unverdünnte Staubprobe + 450 µl Blockpuffer

Für die Standardreihen wurden die Konzentrationen der jeweiligen Antigene entsprechend des Protokolls durch Verdünnungen der Stocklösungen mit Blockpuffer

hergestellt. Die Verdünnungen erfolgten in linearen Verdünnungsreihen mit jeweils zehn Verdünnungsstufen:

- Fel d1: Verdünnungen von 20 mU/ml bis 0,04 mU/ml.
- Can f1: Verdünnungen von 500 IU/ml bis 0,9 IU/ml.

Als Negativkontrolle wurde das Kulturmedium eingesetzt (100 µl/well, Vierfachbestimmung). Die anschließende Inkubationszeit betrug 24 Stunden bei +4 °C, danach wurden die Platten erneut sechsmal gewaschen, um nicht gebundene Antigene und Probenreste zu entfernen.

Es erfolgte dann das Auftragen des zweiten Antikörpers. Dazu wurden aus den jeweiligen Antikörperstocklösungen durch Zugabe von Blockpuffer 1:1000-Verdünnungen hergestellt und jeweils 100 µl/well auf die Platten aufgetragen. Nach einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei Raumtemperatur wurden nicht gebundene Antikörper durch sechsmaliges Waschen entfernt.

Anschließend wurde das Substrat (Streptavidin-Peroxidase) in einer 1:1000-Verdünnung aufgetragen (100 µl/well), nach 30-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Platten zwölfmal gewaschen. Zur Entwicklung der Reaktion wurden anschließend 100 µl/well ABTS-Lösung (mit Wasserstoffperoxid versetzt als Katalysator) aufgetragen, nach ca. 5-10 Minuten Reaktionszeit in Dunkelheit bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 mM Natriumazid (100 µl/well) gestoppt.

Die Extinktion wurde photometrisch in einem ELISA-Reader bei 405 nm gemessen.

Für die Auswertung der Proben wurden die Konzentrationen der Standards an der X-Achse und die Extinktionen an der Y-Achse eines Koordinatenkreuzes auf semilogarithmischem Millimeterpapier aufgetragen. An der so ermittelten S-förmigen Standardkurve konnten anhand der gemessenen Extinktionen die Werte der Proben abgelesen werden. Der Allergengehalt der Hausstaubproben ergab sich nach

Multiplikation der abgelesenen Werte mit dem Verdünnungsfaktor der Proben (s.o.) und dem Verdünnungsfaktor bei der Staubprobenaufbereitung (s. 2.3.1).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 10.0. Aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer wurden als Grundlage für statistische Vergleiche der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-Test gewählt. P-Werte von 0,05 oder weniger wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptiver Verlauf der Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben

Die Haupttierallergene Fel d1 und Can f1 verweilen wie oben beschrieben aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften über lange Zeit in der Luft. Da sie aber auch sedimentieren, sollte sich eine Veränderung der Tierallergenkonzentration in der Luft auch in einer Änderung der Konzentrationen in den Feststaubreservoirs, wie z. B. im Teppich zeigen.

3.1.1 Allergenkonzentrationen im Feststaub Wohnzimmer

In den folgenden Abbildungen werden die gemessenen Allergenkonzentrationen aus den Feststaubproben der Teppiche im Wohnzimmer im zeitlichen Verlauf für die einzelnen Gruppen dargestellt:

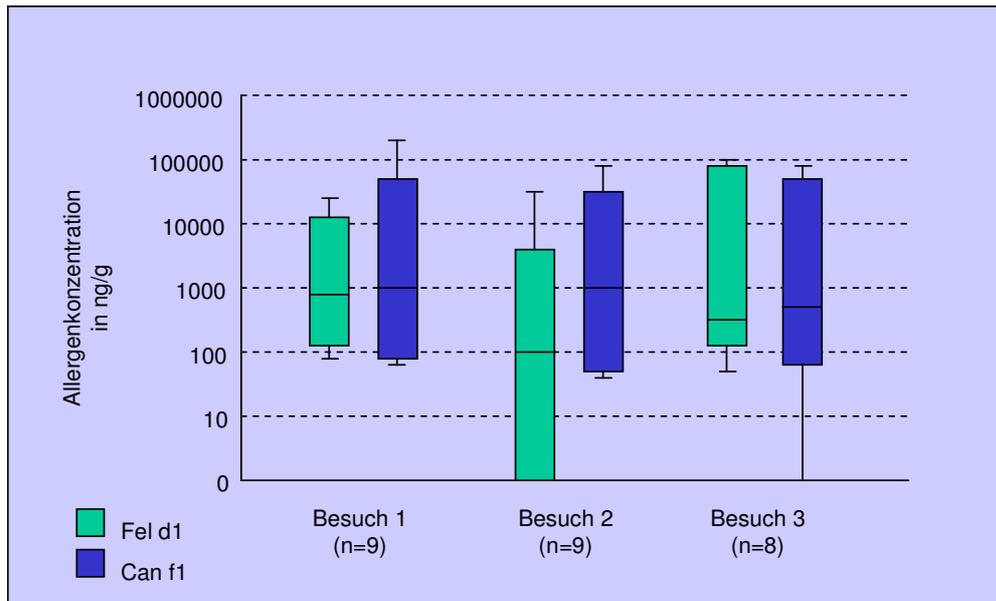


Abbildung 11: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 1

Wie in Abbildung 11 zu sehen ist, zeigt sich in der Gruppe 1 für die gemessenen Konzentrationen der beiden untersuchten Allergene ein relativ konstanter zeitlicher Verlauf. Für Fel d1 liegen die Mediane zwischen 113 ng/g und 834 ng/g, die Minimalwerte zwischen 0 ng/g und 77 ng/g und die Maximalwerte zwischen 25736 ng/g und 96960 ng/g.

Bei den für Can f1 gemessenen Werten zeigen sich ähnliche Ergebnisse, die Mediane liegen zwischen 516 ng/g und 990 ng/g, die Minimalwerte zwischen 0 ng/g und 67 ng/g und die Maximalwerte zwischen 78891 ng/g und 212031 ng/g. Der höchste maximale Wert ist für Can f1 dabei doppelt so hoch wie für Fel d1.

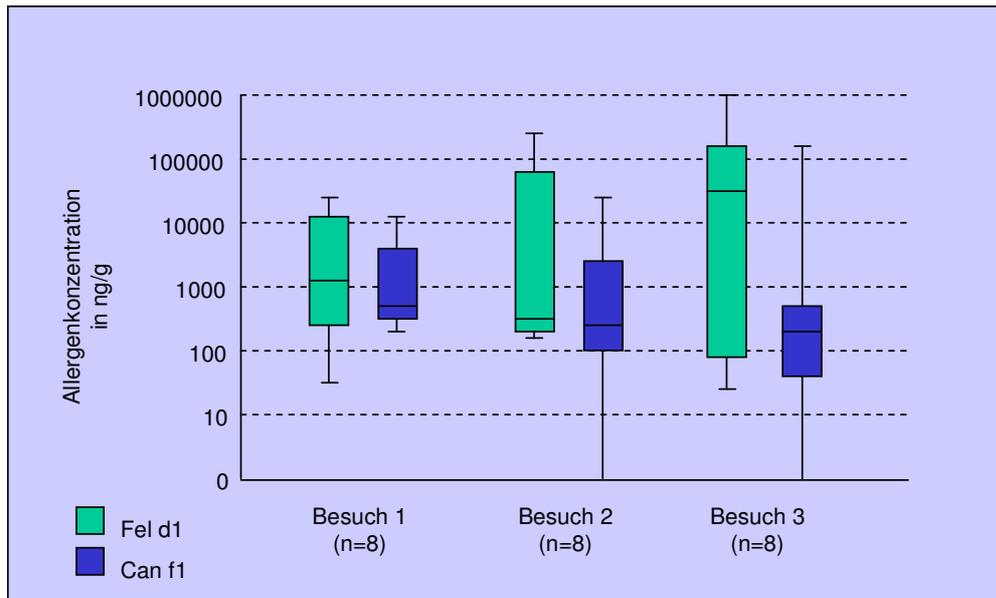


Abbildung 12: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 2

Auch in Gruppe 2 zeigt sich ein relativ konstanter zeitlicher Verlauf der Allergenkonzentrationen von Fel d1 und Can f1 im Feststaubreservoir (siehe Abbildung 12). Die gemessenen Konzentrationen von Can f1 liegen in dieser Gruppe im Vergleich zu Fel d1 auf einem niedrigeren Niveau.

Für Fel d1 zeigen die Ergebnisse höhere Werte als in Gruppe 1, die Minimalwerte liegen zwischen 28 ng/g und 150 ng/g, die Mediane zwischen 311 ng/g und 34175 ng/g und besonders die Maximalwerte liegen höher (zwischen 24208 ng/g und 1002400 ng/g).

Die Mediane für Can f1 liegen zwischen 221 ng/g und 517 ng/g, die Minimalwerte zwischen 0 ng/g und 220 ng/g und die Maximalwerte zwischen 13053 ng/g und 142230 ng/g.

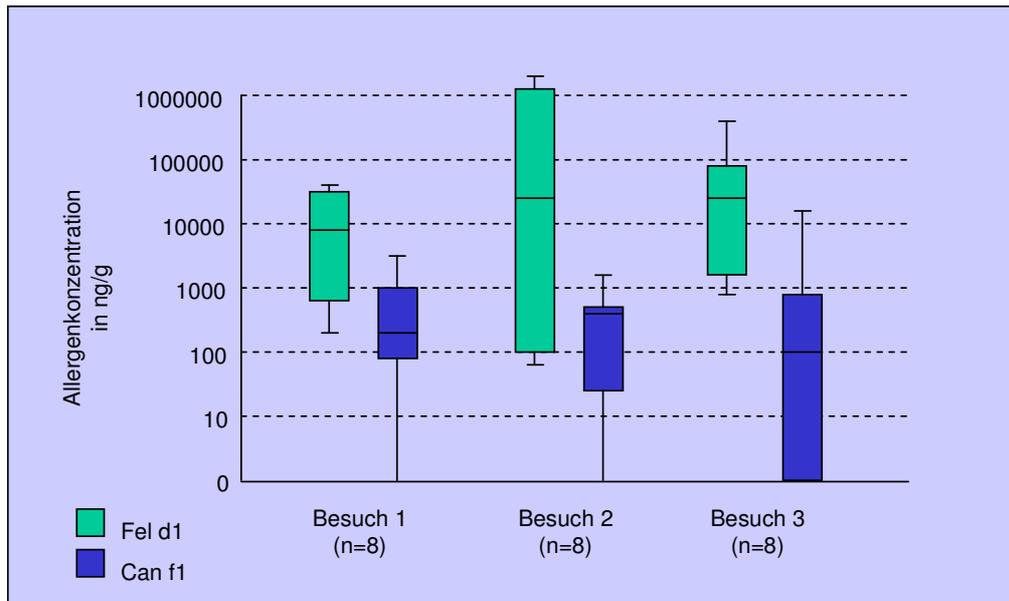


Abbildung 13: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 3

Die vorliegenden Messergebnisse zeigen für Gruppe 3 (siehe Abbildung 13) einen deutlichen Anstieg der Fel d1-Konzentrationen ab Besuch zwei. Die Maximalwerte für Fel d1 sind hier ähnlich hoch wie bei Gruppe 2, sie liegen zwischen 40000 ng/g und 1807200 ng/g. Die Mediane liegen zwischen 7665 ng/g und 26464 ng/g, die Minimalwerte zwischen 62 ng/g und 790 ng/g.

Für Can f1 zeigt sich in dieser Gruppe ein sehr konstanter zeitlicher Verlauf, die gemessenen Allergenkonzentrationen liegen bis auf einzelne Ausreißer insgesamt deutlich niedriger als die Konzentrationen von Fel d1. Es zeigen sich Medianwerte zwischen 109 ng/g und 377 ng/g, die Minimalwerte liegen zu jedem Zeitpunkt bei 0 ng/g und die Maximalwerte liegen zwischen 1461 ng/g und 16733 ng/g.

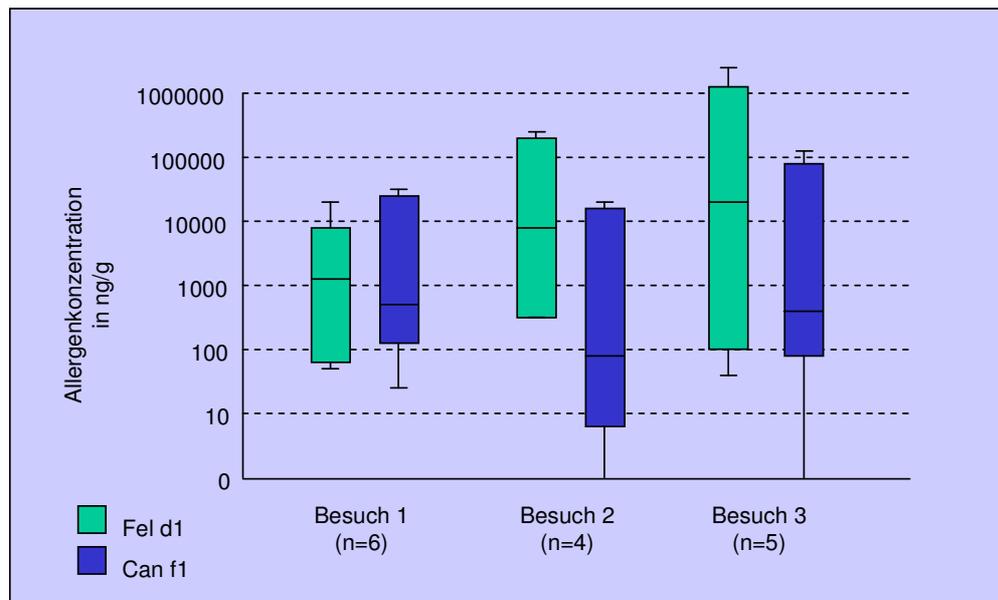


Abbildung 14: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 4

In Abbildung 14 lässt sich bei Gruppe 4 für die Allergenkonzentrationen von Fel d1 ebenfalls ein leichter Anstieg im zeitlichen Verlauf erkennen. Die Mediane für Fel d1 steigen von 1318 ng/g auf 18768 ng/g, die Minimalwerte liegen zwischen 44 ng/g und 297 ng/g und die Maximalwerte steigen von 19644 ng/g auf 2288000 ng/g. In dieser Gruppe konnten die höchsten Allergenkonzentrationen von Fel d1 im Feststaub gemessen werden.

Die Werte für Can f1 bleiben relativ konstant. Die Mediane variieren hier wiederum auf niedrigerem Niveau (zwischen 82 ng/g und 527 ng/g) im Vergleich zu den Konzentrationen von Fel d1. Die Minimalwerte liegen zwischen 0 ng/g und 26 ng/g, die Maximalwerte zwischen 19429 ng/g und 140690 ng/g.

Insgesamt variieren die gemessenen Werte in den einzelnen Gruppen und zeigen eine weite Streubreite, es zeigt sich aber für alle vier Gruppen ein relativ konstanter zeitlicher Verlauf der Tierallergenkonzentrationen im Feststaubreservoir im Wohnzimmer. Zu keinem Zeitpunkt wurden signifikante Unterschiede im Allergengehalt der Feststaubproben in den einzelnen Gruppen nachgewiesen. In der Gruppe der Verumlufffiltergeräte (Gruppen 1 und 2) zeigt sich nach der Intervention (ab Besuch 2) keine signifikante Änderung der gemessenen Konzentrationen, z. B. im Sinne einer

Verminderung der Allergenkonzentrationen. Für die Gruppe der Placeboluftfiltergeräte (Gruppen 3 und 4) zeigt sich ein leichter Anstieg der Konzentrationen von Fel d1 im zeitlichen Verlauf sowie im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 höhere Maximalkonzentrationen. Für Can f1 zeigen sich keine Änderungen.

Vergleicht man die gemessenen Allergenkonzentrationen der Feststaubproben entsprechend der Luftfiltergerätegruppen miteinander, zeigt sich ebenfalls zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe (p-Werte zwischen 0,097 und 0,634).

3.1.2 Allergenkonzentrationen im Feststaub Schlafzimmer

Es konnten nicht so viele Feststaubproben aus den Schlafzimmern wie aus den Wohnzimmern der Studienteilnehmer gesammelt werden, so dass für die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Allergenkonzentrationen hier nur einige Daten gezeigt werden können.

Zum Zeitpunkt von Besuch 1 konnten für die Gruppen 1,2 und 3 keine Feststaubproben aus den Schlafzimmern gewonnen und untersucht werden. Die Ergebnisse der Messungen zu den Zeitpunkten von Besuch 2 und 3 zeigen Folgendes:

In der Gruppe 1 konnten zum Zeitpunkt von Besuch 2 zwei Proben, zum Zeitpunkt von Besuch 3 vier Proben untersucht werden. Die gemessenen Werte variieren für Fel d1 zwischen 0 ng/g und maximal 130800 ng/g, die Werte für Can f1 zwischen 0 ng/g und 29283 ng/g.

Für Gruppe 2 konnten ebenfalls zum Zeitpunkt von Besuch 2 zwei Proben und zum Zeitpunkt von Besuch 3 vier Proben ausgewertet werden. In den zu diesen Besuchen gewonnenen Feststaubproben zeigen sich etwas niedrigere Allergenkonzentrationen als in Gruppe 1. Die Werte liegen für Fel d1 zwischen 74 ng/g und 44616 ng/g, für Can f1 zeigen sich Werte zwischen 164 ng/g und 6066 ng/g.

In der Gruppe 3 konnten insgesamt acht Feststaubproben aus den Schlafzimmern untersucht werden (zum Zeitpunkt von Besuch 2 drei Proben, zum Zeitpunkt von Besuch 3 fünf Proben). Die gemessenen Allergenkonzentrationen für Feld d1 liegen dabei deutlich höher als in Gruppe 1 und 2, sie liegen zwischen 232 ng/g und 1152000 ng/g. Die Konzentrationen von Can f1 zeigen ähnliche Werte wie in Gruppe 2, sie liegen zwischen 0 ng/g und 2056 ng/g.

Für Gruppe 4 konnte zum Zeitpunkt von Besuch 1 eine Feststaubprobe ausgewertet werden, die gemessene Konzentration von Fel d1 liegt bei 43404 ng/g, die von Can f1 bei 395 ng/g.

Im weiteren Verlauf konnten zum Zeitpunkt von Besuch 2 fünf Proben und zum Zeitpunkt von Besuch 3 drei Proben untersucht werden. Für Fel d1 zeigen sich Minimalwerte zwischen 0 ng/g und 90 ng/g, Maximalwerte zwischen 199320 ng/g und 327480 ng/g und Medianwerte zwischen 50 ng/g und 171 ng/g. Die minimalen Konzentrationen von Can f1 liegen zwischen 0 ng/g und 547 ng/g, die Mediane zwischen 696 ng/g und 18095 ng/g und die maximalen Konzentrationen zwischen 11535 ng/g und 205500 ng/g.

Aufgrund der geringen Probenanzahl ist der zeitliche Verlauf der Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben aus den Schlafzimmern nicht klar zu beurteilen. Insgesamt liegen die gemessenen Konzentrationen von Fel d1 deutlich höher als die von Can f1.

3.2 Allergengehalt in den Filtern der Luftreinigungsgeräte

Zur Beurteilung der Effektivität der Luftfiltergeräte wurden die enthaltenen Filter auf die von ihnen gefilterten Allergenkonzentrationen untersucht.

3.2.1 Hauptfilter

In den folgenden Abbildungen werden die gemessenen Allergenkonzentrationen der Allergene Fel d1 und Can f1 in den Hauptfiltern der Verum- und der Placebo-Luftfiltergeräte von den einzelnen Standorten zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt:

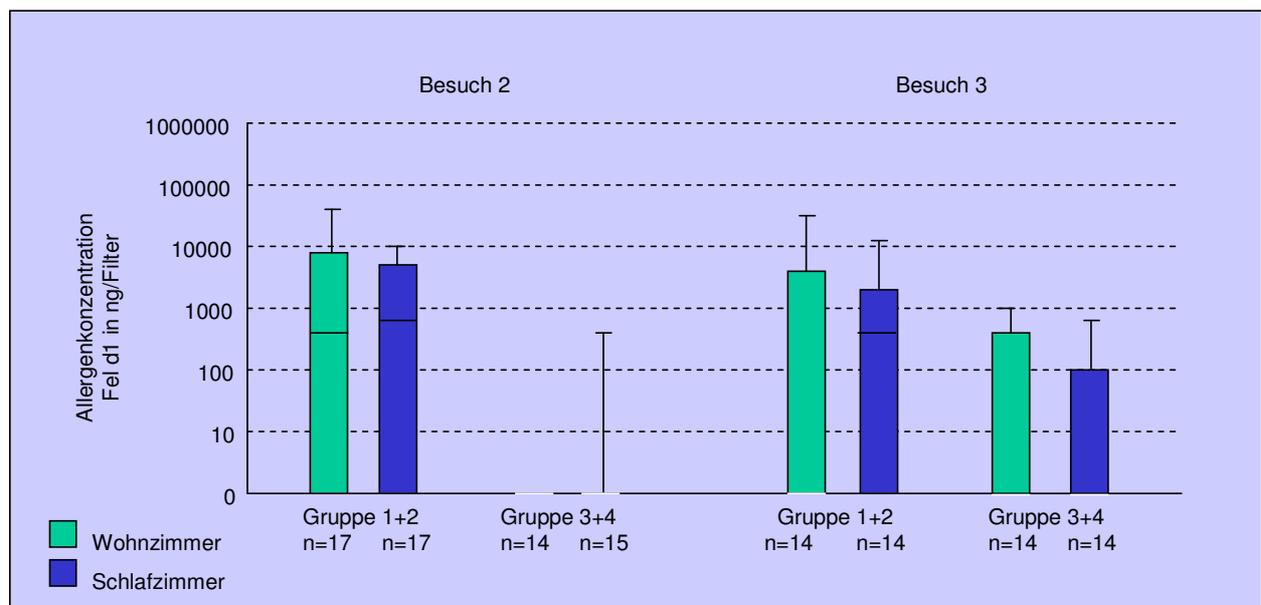


Abbildung 15: Allergenkonzentration von Fel d1 in den Hauptfiltern: Luftfilterverumgruppe (HEPA-Filter, Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4)

In Abbildung 15 ist der Fel d1-Allergengehalt in den Hauptfiltern der Verumgruppe im Vergleich mit dem Fel d1-Allergengehalt der Hauptfilter der Placebogruppe graphisch dargestellt.

Es zeigt sich ein zeitlich konstanter Allergengehalt in den Hauptfiltern der Verumgruppe. In dieser Gruppe liegen die Maximalwerte zwischen 40900 ng/Filter und 10780 ng/Filter. Die Mediane haben Werte zwischen 686 ng/Filter und 0 ng/Filter, die Minimalwerte liegen zu jedem Zeitpunkt bei 0 ng/Filter.

In der Verumgruppe sind in den Filtern der im Wohnzimmer aufgestellten Geräte deutlich höhere Allergenkonzentrationen messbar, als in den Filtern aus den Schlafzimergeräten. Die maximalen Konzentrationen liegen zum Zeitpunkt von Besuch 2 bei 40900 ng/Filter (Wohnzimmer) versus 10780 ng/Filter (Schlafzimmer), zum Zeitpunkt von Besuch 3 bei 31000 ng/Filter (Wohnzimmer) versus 12144 ng/Filter (Schlafzimmer).

In den Hauptfiltern der Placeboggeräte lassen sich auch geringe Konzentrationen des Fel d1-Allergens nachweisen. Die Maximalwerte liegen hier jedoch deutlich niedriger als in der Verumgruppe, sie liegen zwischen 960 ng/Filter und 0 ng/Filter. Die Mediane haben in dieser Gruppe zu jedem Zeitpunkt einen Wert von 0 ng/Filter. Zum Zeitpunkt von Besuch 2 sind in den Filtern der Wohnzimmergeräte keine Fel d1-Allergene nachweisbar, in einem Filter aus den Schlafzimmern sind Fel d1-Allergene nachweisbar, die Konzentration liegt bei 368 ng/Filter.

Die Messung der Allergenkonzentration zum Zeitpunkt von Besuch 3 zeigt geringe Allergenmengen in den Placebofiltern, die maximalen Konzentrationen liegen bei 960 ng/Filter (Wohnzimmer) und 686 ng/Filter (Schlafzimmer).

Die Unterschiede der gefilterten Allergenmengen zwischen der Verum- und der Placebogruppe sind zu fast allen Zeitpunkten signifikant. Zum Zeitpunkt von Besuch 2 liegt der p-Wert für die Geräte im Wohnzimmer bei 0,002, für die Schlafzimergeräte bei 0,001. Bei Besuch 3 zeigt sich zwischen den Filtern der Gruppen im Wohnzimmer kein signifikanter Unterschied, für die Filter aus den Schlafzimergeräten ist der Unterschied mit $p=0,033$ signifikant.

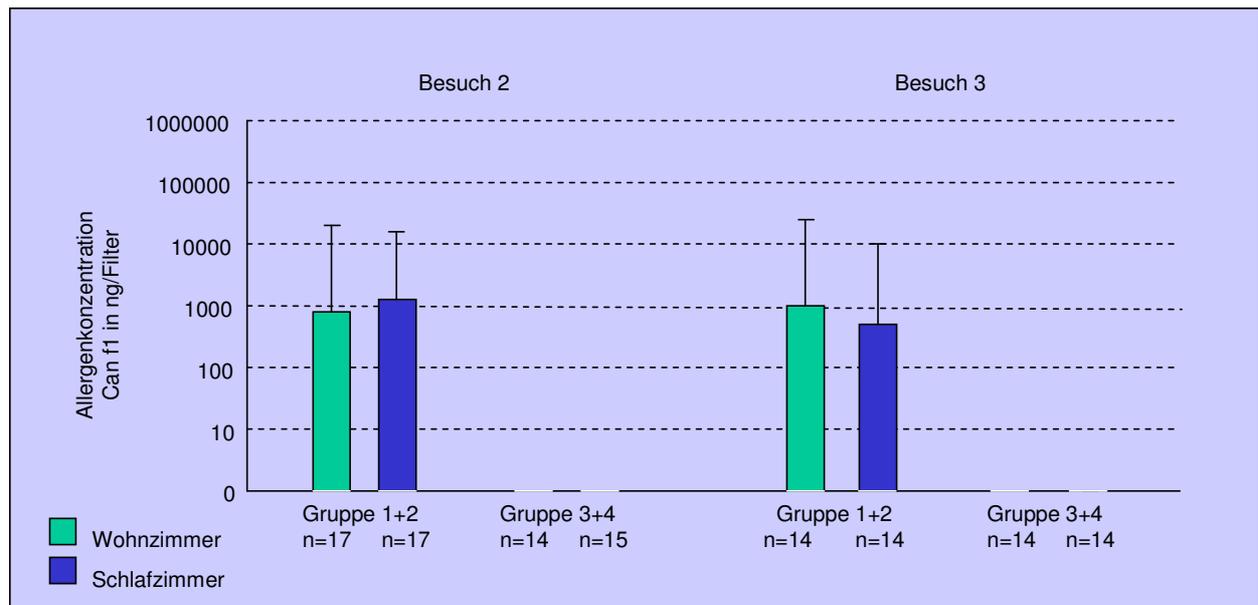


Abbildung 16: Allergenkonzentration von Can f1 in den Hauptfiltern: Luftfilterverumgruppe (HEPA-Filter, Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4)

Der Can f1-Allergengehalt in den Hauptfiltern der Luftfilterverumgruppe im Vergleich mit dem Allergengehalt in den Hauptfiltern der Placebogruppe ist in Abbildung 16 dargestellt.

Auch für das Hauptallergen des Hundes lassen sich in der Verumgruppe zu beiden Zeitpunkten deutliche Allergenkonzentrationen in den Hauptfiltern nachweisen. Hier liegen die Maximalwerte zwischen 28126 ng/Filter und 10800 ng/Filter, die Mediane und die Minimalwerte liegen jeweils bei 0 ng/Filter. Im zeitlichen Verlauf bleiben die gemessenen Allergenkonzentrationen von Can f1 sehr konstant.

In der Verumgruppe sind für Can f1, genau wie auch für Fel d1 bereits beschrieben, jeweils in den Filtern aus den Wohnzimmern höhere Allergenkonzentrationen messbar, als in den Filtern der Schlafzimmergeräte. Zum Zeitpunkt von Besuch 2 liegen die maximalen Konzentrationen von Can f1 bei 22148 ng/Filter (Wohnzimmer) versus 14260 ng/Filter (Schlafzimmer), beim Zeitpunkt von Besuch 3 zeigen sich ähnliche Werte, 28126 ng/Filter (Wohnzimmer) versus 10800 ng/Filter (Schlafzimmer).

In der Placebogruppe lassen sich in den Hauptfiltern zu keinem Zeitpunkt Can f1-Allergene nachweisen.

Die Unterschiede der gemessenen Allergenkonzentrationen in den Filtern sind zwischen der Verum- und der Placebogruppe zu jedem Zeitpunkt deutlich signifikant, die p-Werte liegen zwischen 0,003 und 0,035.

3.2.2 Vorfilter

Es wurde zunächst aufgrund der bisherigen Datenlage davon ausgegangen, dass die Vorfilter nur zur Filterung grober Partikel dienen und dementsprechend nicht nennenswert zur Abfilterung der Tierallergene aus der Luft beitragen. Im Verlauf der Studie sollten diese Annahmen durch die Messung des Allergengehaltes einiger Vorfilter bestätigt werden. Wie in den folgenden Abbildung deutlich wird, zeigten sich entgegen der Erwartungen deutliche Mengen der Tierallergene in den untersuchten Vorfiltern. Daraufhin wurden sämtliche noch vorhandenen Vorfilter ebenfalls mituntersucht. Etliche Vorfilter waren zu diesem Zeitpunkt jedoch schon entsorgt worden und konnten so nicht mehr untersucht werden. Es liegen daher für den Zeitpunkt von Besuch zwei nur wenige Ergebnisse vor.

Im Folgenden sind die Allergenkonzentrationen in den Vorfiltern der Luftfiltergeräte dargestellt.

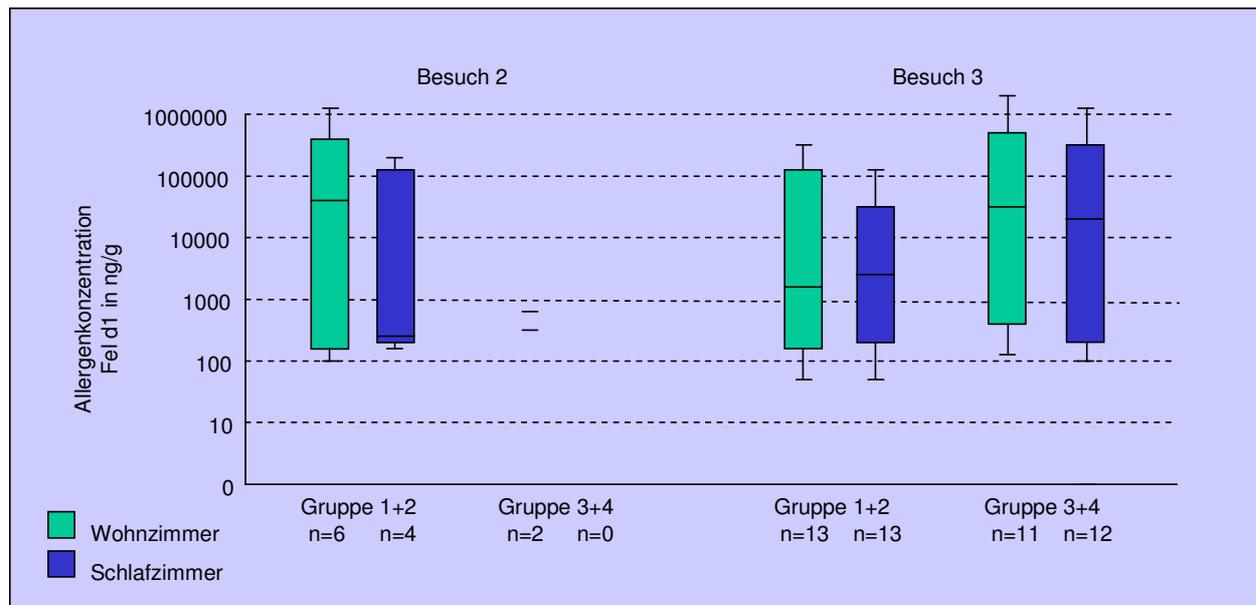


Abbildung 17: Allergenkonzentration von Fel d1 in den Vorfiltern: Luftfilterverumgruppe (Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4)

In Abbildung 17 ist der Allergengehalt von Fel d1 in den Vorfiltern der Verumgruppe im Vergleich mit der Placebogruppe dargestellt. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe können in den Vorfiltern deutliche Mengen von Fel d1-Allergenen nachgewiesen werden.

In der Verumgruppe liegen die Maximalwerte zwischen 1270800 ng/g und 141120 ng/g, die Mediane zwischen 37411 ng/g und 233 ng/g und die Minimalwerte zwischen 150 ng/g und 48 ng/g. Die gemessenen Konzentrationen zeigen eine weite Streubreite. Zum Zeitpunkt von Besuch 2 liegt die minimale Konzentration in den Wohnzimmerfiltern bei 118 ng/g, die maximale Allergenkonzentration bei 1270800 ng/g. Die Vorfilter enthalten damit z. T. deutlich höhere Allergenkonzentrationen als die Hauptfilter.

Insgesamt können in den Vorfiltern der Verumgruppe im zeitlichen Verlauf niedrigere Konzentrationen von Fel d1 zum Zeitpunkt von Besuch 3 als zum Zeitpunkt von Besuch 2 nachgewiesen werden. Bei den Vorfiltern aus den Wohnzimmern sinken die maximalen Konzentrationen von 1270800 ng/g auf 299880 ng/g, die Mediane von 37411 ng/g auf 1603 ng/g und die minimalen Konzentrationen von 118 ng/g auf 48 ng/g.

Für die Placebogruppe konnten zum Zeitpunkt von Besuch 2 nur zwei Vorfilter analysiert werden, die gemessenen Konzentrationen liegen bei 325 ng/g und 612 ng/g. Zum Zeitpunkt von Besuch 3 konnten 22 Vorfilter analysiert werden und es konnten deutliche Mengen von Fel d1 in den Filtern nachgewiesen werden. Die Maximalwerte liegen bei 2135200 ng/g (Wohnzimmer) und 1400000 ng/g (Schlafzimmer), die Mediane bei 33828 ng/g (Wohnzimmer) und 17982 ng/g (Schlafzimmer) und die Minimalwerte bei 138 ng/g (Wohnzimmer) und 101 ng/g (Schlafzimmer). Auch hier zeigt sich eine weite Streubreite der gemessenen Allergenkonzentrationen.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigen sich zum Zeitpunkt von Besuch 3 in den Vorfiltern der Verumgruppe niedrigere Fel d1-Allergenkonzentrationen als in den Vorfiltern der Placebogruppe, es sind jedoch keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (p-Werte 0,156 und 0,355).

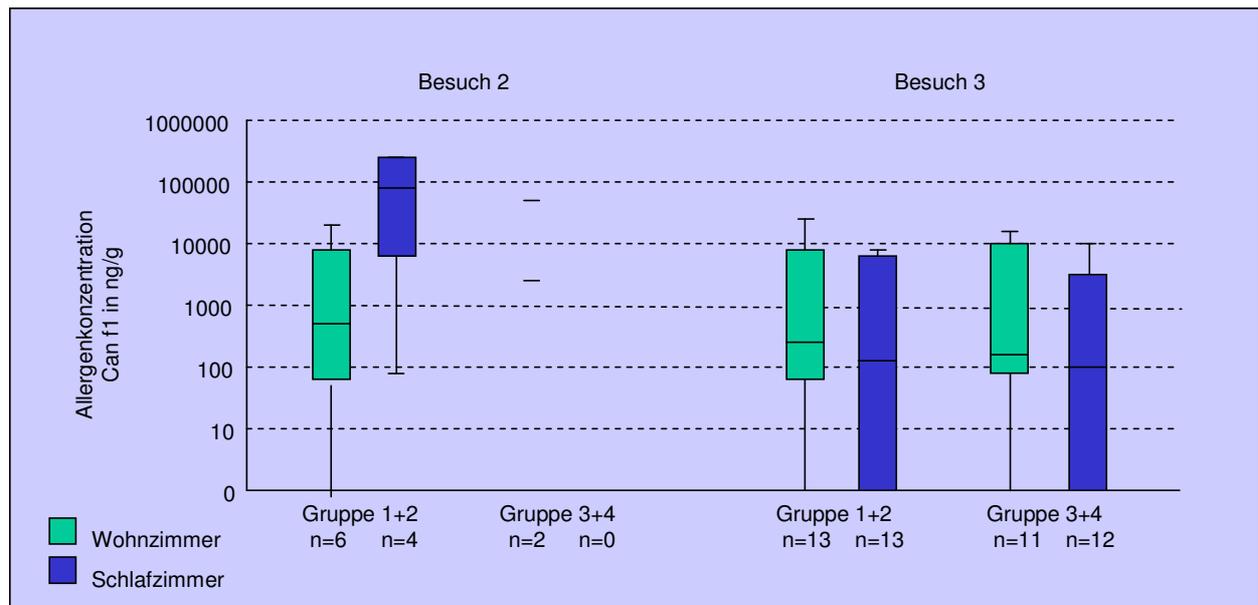


Abbildung 18: Allergenkonzentration von Can f1 in den Vorfiltern: Luftfilterverumgruppe (Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4)

In Abbildung 18 sind die Can f1-Allergenkonzentrationen in den Vorfiltern der Luftfiltergeräte der Verumgruppe im Vergleich mit dem Allergehalt der Vorfilter der Placebogruppe graphisch dargestellt. In beiden Gruppen können deutliche Mengen des Can f1-Allergens in den Vorfiltern nachgewiesen werden.

In der Verumgruppe liegen die Maximalwerte zwischen 264680 ng/g und 8099 ng/g, die Mediane zwischen 76226 ng/g und 141 ng/g und die Minimalwerte zwischen 79 ng/g und 0 ng/g. Im Vergleich zu den Fel d1-Konzentrationen in den Vorfiltern können für Can f1 nicht so hohe Konzentrationen nachgewiesen werden. Auch die Streubreite der Werte ist nicht so weit, zum Zeitpunkt von Besuch 2 liegt die maximale Can f1-Konzentration in den Vorfiltern der Wohnzimmergeräte bei 21171 ng/g und die minimale Konzentration bei 0 ng/g. Die Maximalwerte liegen hier z. T. auch über den Maximalkonzentrationen, die in den Hauptfiltern gemessen wurden.

Für die Vorfilter aus den Wohnzimmergeräten der Verumgruppe zeigt sich im zeitlichen Verlauf ein relativ konstanter Allergehalt. So liegen die Maximalwerte bei 21171 ng/g bei Besuch 2 versus 27621 ng/g bei Besuch 3, die Mediane bei 542 ng/g bei

Besuch 2 versus 225 ng/g bei Besuch 3, die Minimalwerte liegen zu beiden Zeitpunkten bei 0 ng/g.

In den Vorfiltern der Schlafzimmergeräte können sinkende Allergenkonzentrationen nachgewiesen werden. Von Besuch 2 zu Besuch 3 sinken die maximalen Konzentrationen von Can f1 von 264680 ng/g auf 8099 ng/g, die Mediane von 76226 ng/g auf 141 ng/g und die Minimalwerte von 79 ng/g auf 0 ng/g.

In der Placebogruppe konnten zum Zeitpunkt von Besuch 2 wie oben bereits erwähnt nur zwei Vorfilter analysiert werden. Die gemessenen Can f1-Allergenkonzentrationen liegen bei 49080 ng/g und 2784 ng/g. Zum Zeitpunkt von Besuch 3 konnten 22 Vorfilter untersucht werden, es wurden auch hier deutliche Konzentrationen von Can f1 in den Vorfiltern nachgewiesen. Die maximalen Konzentrationen liegen bei 16602 ng/g (Wohnzimmer) und 10390 ng/g (Schlafzimmer), die Mediane zwischen 152 ng/g (Wohnzimmer) und 94 ng/g (Schlafzimmer) und die minimalen Konzentrationen jeweils bei 0 ng/Filter.

Zum Zeitpunkt von Besuch 3 zeigen sich für den Allergehalt von Can f1 in den Vorfiltern zwischen der Verum- und der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede (p-Werte 0,793 und 0,715).

3.3 Korrelationen zwischen Allergehalt in den Filtern und in den Feststaubproben

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Luftfiltergeräte wurden die Korrelationen der gemessenen Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben mit den gemessenen Allergenkonzentrationen in den Filtern ausgerechnet. In den folgenden Abbildungen sind die entsprechenden Korrelationen dargestellt.

3.3.1 Korrelation zwischen Allergengehalt in den Haupt- und Vorfiltern und Allergengehalt in den Feststaubproben der Luftfilterverumgruppe

Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer		Gefilterte Allergenmenge					
		Fel d1			Can f1		
		Haupt- filter	Vor- filter	Summe Filter	Haupt- filter	Vor- filter	Summe Filter
Fel d1		0,569*	†	†			
		0,802**	0,776**	0,776**			
Can f1					0,757**	†	†
					0,773**	0,822**	0,822**

Besuch 2
 Besuch 3

*: Korrelation auf Niveau 0,05 signifikant
 **: Korrelation auf Niveau 0,01 signifikant
 †: Nicht genügend Filter vorhanden

Abbildung 19: Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Filtern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Gruppe der Luftfilterverumgeräte (Gruppen 1 und 2)

In Abbildung 19 sind die Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen zwischen der Allergenkonzentration aus den Feststaubproben aus den Wohnzimmern und den gefilterten Allergenmengen aus den Filtern der Wohnzimmergeräte für die Gruppe der Luftfilterverumgeräte (Gruppen 1 und 2) dargestellt.

Zum Zeitpunkt von Besuch 2 sind wie bereits oben erwähnt nicht genügend Vorfilter zur Auswertung vorhanden.

Insgesamt zeigen sich zu jedem Zeitpunkt positive Korrelationen zwischen den Allergenkonzentrationen im Feststaub und der Menge an gefilterten Allergenen in den Vor- und Hauptfiltern.

Für Fel d1 ist die Korrelation zum Zeitpunkt von Besuch 3 signifikanter und positiver als zum Zeitpunkt von Besuch 2. Die Allergenkonzentration im Feststaub korreliert geringfügig besser mit den Hauptfiltern als mit den Vorfiltern.

Die Korrelation des Allergengehaltes von Can f1 in den Feststaubproben mit der gefilterten Allergenmenge in den Hauptfiltern ist ebenfalls zum Zeitpunkt von Besuch 3 leicht positiver als zum Zeitpunkt von Besuch 2. Die gefilterten Allergenmengen in den Vorfiltern zeigen hier eine bessere Korrelation zu den Feststaubproben als die Allergenmengen in den Hauptfiltern.

3.3.2 Korrelation zwischen Allergengehalt in den Haupt- und Vorfiltern und Allergengehalt in den Feststaubproben der Luftfilterplacebogruppe

Für die Gruppe der Placeboluftfiltergeräte (Gruppen 3 und 4) sind die Korrelationen zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Hauptfiltern und der im Feststaub gemessenen Allergenkonzentrationen von Fel d1 und Can f1 zum Zeitpunkt von Besuch 2 und 3 in den Abbildungen 20 und 21 graphisch dargestellt. Es zeigen sich zu beiden Zeitpunkten keine Korrelationen der gemessenen Werte.

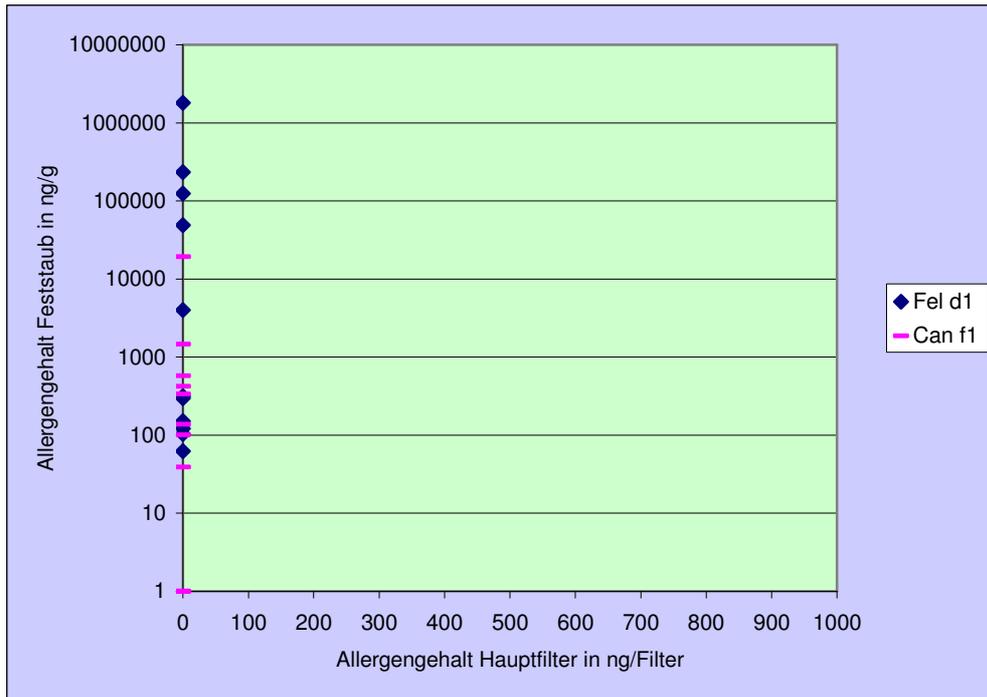


Abbildung 20: Korrelation zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Hauptfiltern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Placebogruppe (Gruppen 3 und 4) zum Zeitpunkt Besuch 2

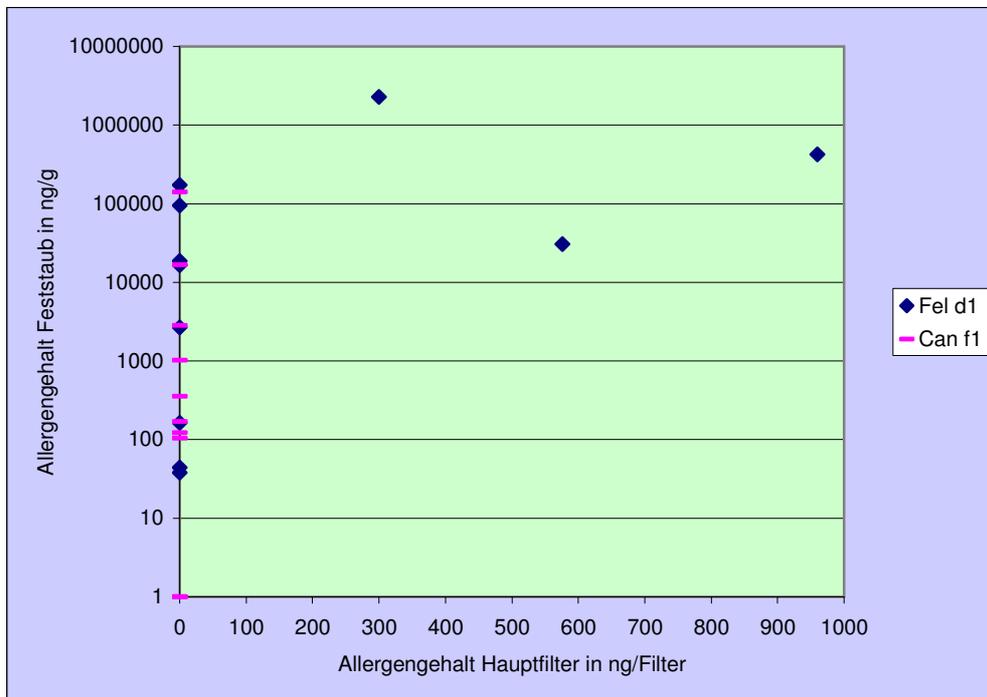


Abbildung 21: Korrelation zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Hauptfiltern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Placebogruppe (Gruppen 3 und 4) zum Zeitpunkt Besuch 3

In Abbildung 22 sind die Korrelationen zwischen dem Allergengehalt der Vorfilter der Placebogruppe und dem Allergengehalt der Feststaubproben aus den Wohnzimmern der Probanden zum Zeitpunkt von Besuch 3 graphisch dargestellt. Es zeigen sich hier sowohl für Fel d1 als auch für Can f1 signifikante positive Korrelationen der Werte. Für Fel d1 liegt der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho bei 0,817 für Can f1 bei 0.851 ($p=0,01$).

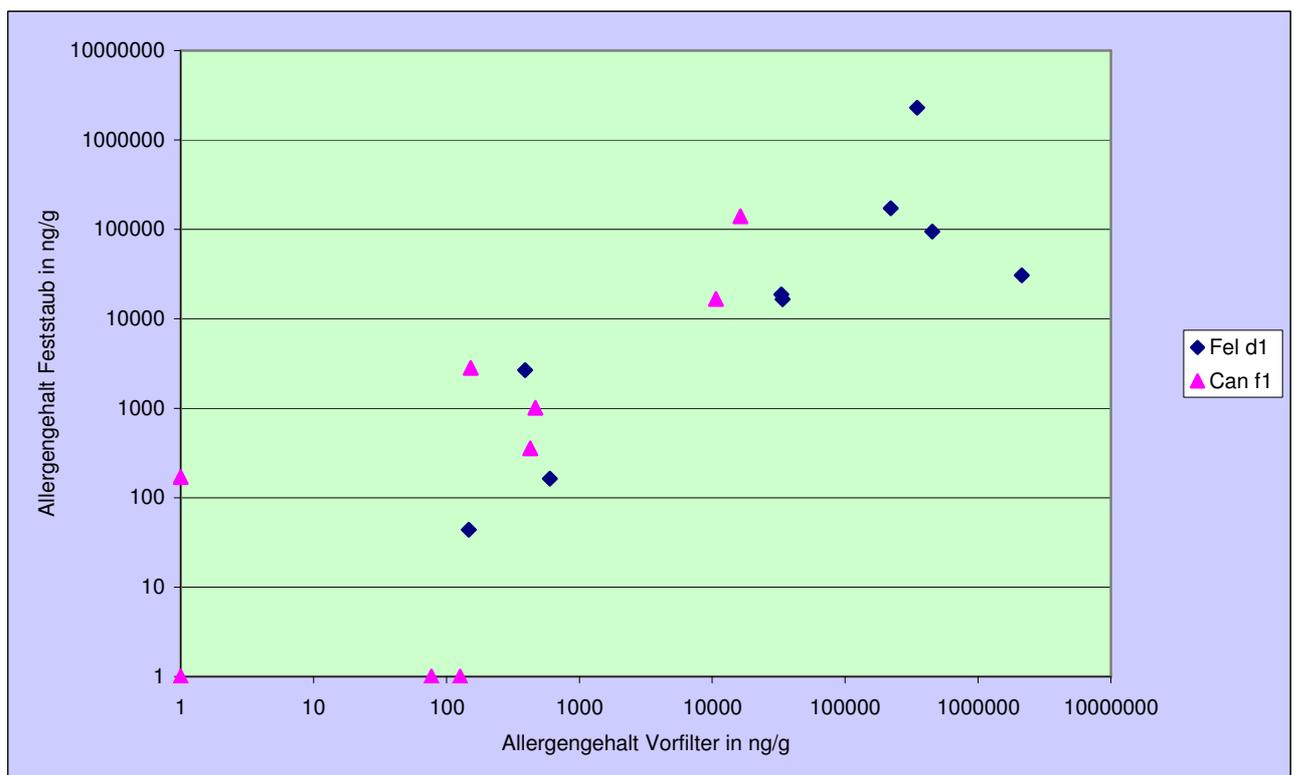


Abbildung 22: Korrelation zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Vorfiltern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Placebogruppe (Gruppen 3 und 4) zum Zeitpunkt Besuch 3

3.3.3 Korrelation zwischen Allergengehalt in den Haupt- und Vorfiltern und Allergengehalt in den Feststaubproben für die gesamte Gruppe

In der folgenden Abbildung (siehe Abbildung 23) sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten für die gesamte Gruppe dargestellt.

Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer		Gefilterte Allergenmenge					
		Fel d1			Can f1		
		Haupt- filter	Vor- filter	Summe Filter	Haupt- filter	Vor- filter	Summe Filter
Fel d1	Besuch 2	0,202	0,821*	0,821*			
	Besuch 3	0,633**	0,831**	0,831**			
Can f1	Besuch 2				0,644**	0,893**	0,893**
	Besuch 3				0,589**	0,790**	0,790**

Besuch 2
 Besuch 3

*: Korrelation auf Niveau 0,05 signifikant
 **: Korrelation auf Niveau 0,01 signifikant

Abbildung 23: Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Filtern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die gesamte Gruppe (Gruppen 1, 2, 3 und 4)

Nur zum Zeitpunkt von Besuch 2 zeigt sich für den Allergengehalt im Feststaub und der Menge an gefiltertem Fel d1-Allergen im Hauptfilter keine positive Korrelation. Zu den anderen Zeitpunkten sind die Korrelationen von Fel d 1 und Can f1 im Feststaub zu der gefilterten Allergenmenge in den Hauptfiltern signifikant positiv, jedoch deutlich weniger positiv als in der Verumgruppe.

Für die Korrelation zwischen dem Allergengehalt von Fel d1 und Can f1 im Feststaub und den entsprechenden gefilterten Allergenmengen in den Vorfiltern zeigen sich zu jedem Zeitpunkt signifikante positive Korrelationskoeffizienten. Bei Fel d1 ist dieser zum

Zeitpunkt von Besuch 3 positiver als in der Verumgruppe, bei Can f1 ist er zu diesem Zeitpunkt weniger positiv.

Es zeigen sich insgesamt signifikant positive Korrelationen zwischen dem Allergengehalt von Fel d1 und Can f1 in den Feststaubproben und den gefilterten Allergenmengen in den Vor- und Hauptfiltern. Werden nur die Hauptfilter in Betracht gezogen, zeigen sich für die Verumgruppe der Luftfiltergeräte positivere Korrelationen als für die gesamte Gruppe. Dies erklärt sich durch die fehlende Korrelation der Werte in der Gruppe der Placeboluftfiltergeräte. Bei den Vorfiltern sind die Korrelationen für die Verumgruppe und die gesamte Gruppe fast gleich, da hier auch für die Luftfilterplacebogruppe deutlich positive Korrelationen vorliegen.

3.4 Encasing Wirkung

Zur Überprüfung der Effektivität mehrerer Interventionsmaßnahmen zur Tierallergenreduzierung wurde die Hälfte der Studienteilnehmer nach einem halben Jahr Studiendauer zusätzlich mit einem allergenimpermeablen Matratzenüberzug ausgestattet. Es wurde überprüft, ob sich die Tierallergenkonzentrationen in den Feststaubreservoirs oder in den HEPA-Filtern durch diese Maßnahme veränderten.

Es wurden die gemessenen Allergenkonzentrationen im Feststaub der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten von Besuch 2 und Besuch 3 auf signifikante Unterschiede miteinander verglichen.

In allen Gruppen zeigen sich weder für die Feststaubproben aus den Wohnzimmern noch für die aus den Schlafzimmern signifikante Unterschiede im Allergengehalt zu den beiden Zeitpunkten (p -Werte $>0,069$).

Werden die Encasing-Verum- (Gruppen 1 und 4) und die Encasing-Placebogruppe (Gruppen 2 und 3) miteinander verglichen, so zeigen sich auch hier zum Zeitpunkt von Besuch 3 weder für Fel d1 noch für Can f1 signifikante Unterschiede in den gemessenen Allergenkonzentrationen der Feststaubproben aus Wohn- und Schlafzimmer (p -Werte zwischen 0,165 und 0,634).

Zusätzlich wurde untersucht, ob sich der Allergengehalt von Feld1 und Can f1 in den HEPA-Luftfiltern durch die Nutzung der Matratzenencasings veränderte. Dafür wurden die gemessenen Allergenkonzentrationen der Luftfilterverumgruppe für die beiden Untergruppen einzeln miteinander verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Tierallergenkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen, weder zum Zeitpunkt von Besuch 2 noch zum Zeitpunkt von Besuch 3. In den Abbildungen 24 und 25 sind die gemessenen Allergenkonzentrationen graphisch dargestellt:

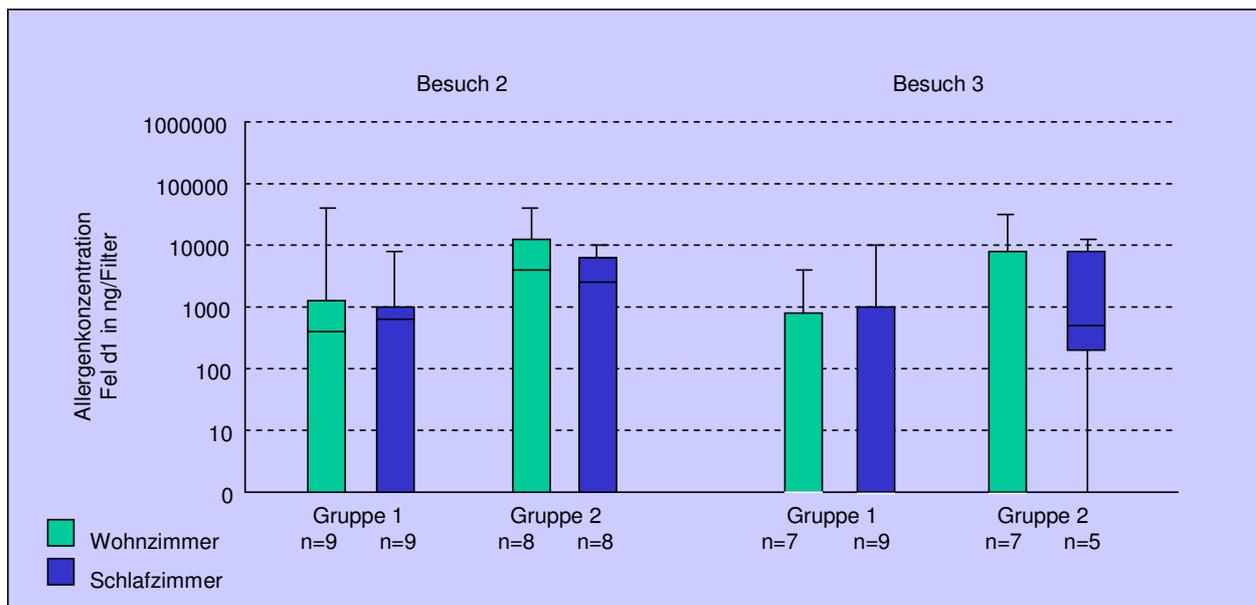


Abbildung 24: Allergenkonzentrationen von Fel d1 in den Hauptfiltern der Luftfilterverumgruppe: Encasing-Verumgruppe (Gruppe 1) gegenüber Encasing-Placebogruppe (Gruppe 2)

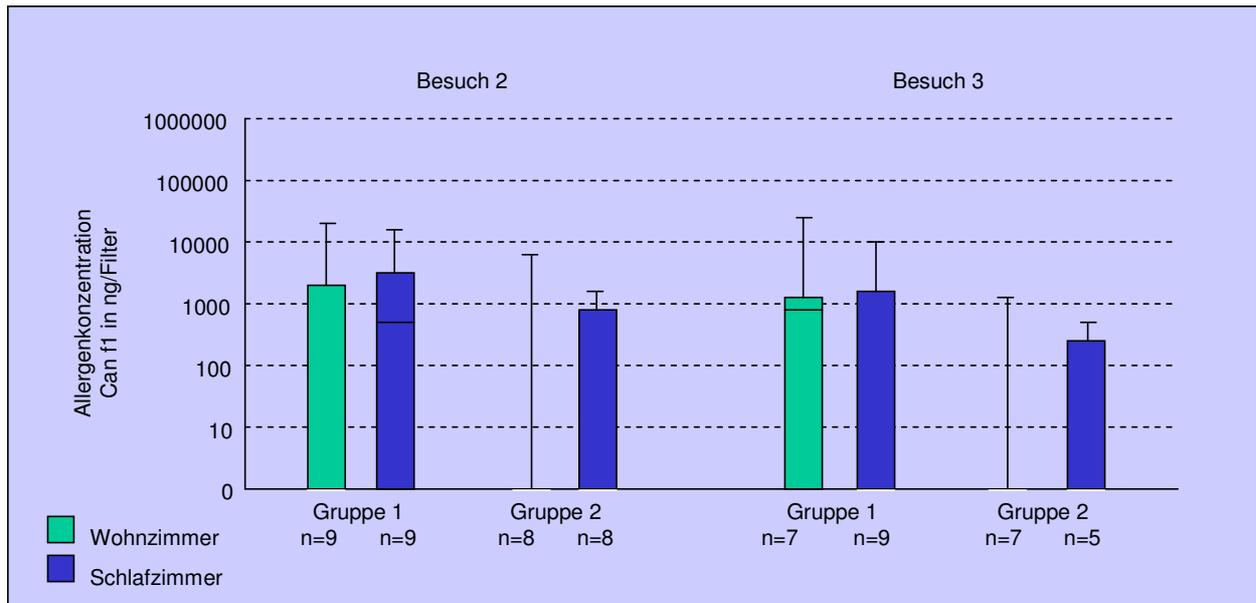


Abbildung 25: Allergenkonzentrationen von Can f1 in den Hauptfiltern der Luftfilterverumgruppe: Encasing-Verumgruppe (Gruppe 1) gegenüber Encasing-Placebogruppe (Gruppe 2)

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion eigener Ergebnisse

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Luftreinigungsgeräte dazu beitragen können, die allergene Belastung durch Tierallergene, in Haushalten von Familien mit asthmakranken Kindern, zu reduzieren und den klinischen Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen.

Zu den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen sei an dieser Stelle auf die Promotionsarbeit von Herrn Georg Winkler verwiesen, der diese Untersuchungen durchgeführt und ausgewertet hat. Er konnte in der Gruppe der Probanden mit den Verum-Luftfiltergeräten einen Trend in der Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität im Beobachtungszeitraum zeigen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe. Auch die Untersuchung immunologischer Parameter, wie dem unspezifischen Inflammationsmarker ECP (eosinophiles cationisches Protein) und dem Gesamt-IgE, zeigten keine signifikanten Veränderungen und blieben im zeitlichen Verlauf konstant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen der Tierallergenkonzentrationen in den Feststaubproben, den Filtern und die entsprechenden Korrelationen diskutiert.

4.1.1 Allergenkonzentrationen in den Luftfiltern

Die Filter der Luftfiltergeräte wurden auf die von ihnen gefilterten Tierallergenmengen untersucht.

In den Hauptfiltern der Verumlüftergeräte konnten signifikante Mengen der Haupttierallergene Fel d1 und Can f1 im Vergleich zu den Hauptfiltern der Placebogruppe nachgewiesen werden (siehe Abbildungen 15 und 16). Somit kann die Funktionalität der HEPA-Luftfiltergeräte bestätigt werden, Tierallergene aus der Luft zu filtern.

Es wurden aber auch in den Vorfiltern der Luftfiltergeräte deutliche Mengen der Haupttierallergene nachgewiesen und es zeigte sich hierbei kein Unterschied zwischen der Verum- und der Placeboluftfiltergruppe (siehe Abbildungen 17 und 18). Da die Vorfilter laut Beschreibung des Herstellers dazu dienen, gröbere Partikel wie Haare, Fasern oder schwereren Staub zu filtern, zeigen unsere Ergebnisse, dass ein beträchtlicher Anteil der Tierallergene auch auf diesen größeren Partikeln gebunden sein muss. Da sowohl in den Vor- als auch den Hauptfiltern Tierallergene nachgewiesen werden konnten, scheint die Kombination von beiden Filtertypen in den Geräten sehr sinnvoll, um die größtmögliche Menge von Allergenen filtern zu können.

4.1.2 Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben

Während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie von einem Jahr, wurden zu drei Zeitpunkten die Allergenkonzentrationen der Haupttierallergene Fel d1 und Can f1 in den Feststaubproben aus Wohn- und Schlafzimmer untersucht. Durch den Einsatz der Luftfiltergeräte, die die Allergene aus der Luft herausfiltern sollen, würde man im zeitlichen Verlauf eine Reduktion der Allergenkonzentrationen auch in den Feststaubreservoirs erwarten, da durch verminderte Allergenmengen in der Luft auch weniger Allergene mit der Zeit sedimentieren können. Dies konnte für keine der vier Untergruppen gezeigt werden. Es gab keine signifikante Änderung der Allergenkonzentrationen im zeitlichen Verlauf (siehe Abbildungen 11-14) und keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe.

Da in den Hauptfiltern der Verumlüftergeräte und auch in den Vorfiltern wie oben beschrieben signifikante Mengen der Tierallergene nachgewiesen werden konnten, scheinen diese Mengen jedoch keinen Einfluß auf die Allergenkonzentrationen im Feststaubreservoir zu haben. Die Aufwirbelung des Feststaubreservoirs durch die

Saugleistung der Luftfiltergeräte ist damit zu gering, um zu Verminderungen der Allergenkonzentrationen im Feststaub zu führen.

4.1.3 Korrelationen zwischen Allergengehalt in den Filtern und in den Feststaubproben

Die untersuchten Tierallergene sind auf verschiedenen großen Partikeln gebunden, die nach Aufwirbelung in Abhängigkeit von ihrer Größe entweder schnell wieder sedimentieren oder über einen längeren Zeitraum in der Luft verweilen. Zum Teil sind diese Partikel von sehr kleiner Größe, so dass sie nur durch Spezialfilter wie den HEPA-Filter aus der Luft gefiltert werden können. Sind die Partikel größer können sie auch von den Filtern für gröbere Partikel abgefiltert werden.

Zur Überprüfung der Effektivität der HEPA-Filter wurden die gefilterten Allergenmengen mit den Allergenkonzentrationen im Feststaub verglichen. Wir konnten hier deutliche positive Korrelationen zwischen diesen Werten zeigen. Je höher die Allergenkonzentrationen im Feststaub waren, umso mehr Allergene wurden durch die HEPA-Filter gefiltert. Für die Placebofilter konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden, da von den Placebofiltern für Fel d1 nur minimale Allergenmengen gefiltert wurden, für Can f1 gar keine. Der HEPA-Filter ist also notwendig, um die auf den kleinen Staubpartikeln gebundenen Tierallergene, die über einen längeren Zeitraum in der Luft verweilen, aus dieser zu filtern.

Auch für die Vorfilter konnten diese positiven Korrelationen gezeigt werden. Je höher die Allergenkonzentrationen im Feststaub waren, umso höher waren auch die gemessenen Allergenkonzentrationen in den Vorfiltern. Dies war dabei unabhängig davon, ob der Vorfilter ein Verum- oder ein Placebofilter war. Für die größeren Staubpartikel scheinen daher einfache Filtersysteme ausreichend, um deutliche Allergenmengen zu filtern.

4.1.4 Encasing-Wirkung

Die zusätzliche Ausstattung der Probanden mit Matratzenencasings zeigte keinerlei Einfluss auf die Tierallergenkonzentrationen, weder in den Feststaubreservoirs noch in den Filtern der Luftfiltergeräte. Matratzenencasings haben daher in der Behandlung des tierallergischen Asthmas keine zusätzliche Effektivität zur Verminderung der Allergenexposition.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

In einer Studie von van der Heide et al. (van der Heide et al. 1997) wurden die Effekte von Luftfiltergeräten mit HEPA-Filtern und impermeablen Matratzenbezügen auf die Allergenreduktion von Fel d1 und Der p1, sowie die klinischen Parameter von asthmatischen Kindern (sensibilisiert auf Hausstaubmilben, Pollen, Tiere) untersucht. Die Studie umfasste drei Interventionsgruppen mit insgesamt 45 Patienten und wurde doppelblind und placebokontrolliert über sechs Monate durchgeführt. Gruppe eins erhielt Verum-Luftfiltergeräte, Gruppe zwei Placebo-Luftfiltergeräte und Matratzenencasings und Gruppe drei Verum-Luftfiltergeräte und Matratzenencasings.

In dieser Studie konnten ebenfalls beträchtliche Mengen von Fel d1-Allergenen in den HEPA-Filtern nachgewiesen werden, die gefilterten Allergenmengen variierten ähnlich wie in unserer Studie sehr zwischen den einzelnen Haushalten. Es wurden Allergenkonzentrationen von 0 bis 20000 µg/Filter in den Filtern der Wohnzimmergeräte und 0 bis 6248 µg/Filter in den Filtern der Schlafzimmergeräte gemessen. Die im Vergleich dazu von uns gemessenen Werte lagen fast doppelt so hoch: 0 µg/Filter bis 40900 µg/Filter in den Filtern der Wohnzimmergeräte und 0 µg/Filter bis 12144 µg/Filter in den Filtern der Schlafzimmergeräte. Dieser Unterschied könnte auf unterschiedlich hohe Allergenlevel im Feststaub zurückzuführen sein, da die Filtersysteme in beiden Studien für einen Zeitraum von 6 Monaten eingesetzt wurden.

Auch in den Vorfiltern und in den Placebofiltern der in dieser Studie eingesetzten Luftfiltergeräte konnten Allergenmengen nachgewiesen werden, es wurden aber keine genauen Angaben zu den Mengen gemacht.

Für die Gruppe, in der Verum-Luftfiltergeräte und Matratzenencasings eingesetzt wurden, konnte eine leichte Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen werden. Da in dieser Studie alle Probanden eine Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben aufwiesen, kann diese Verbesserung durch die Kombination von allergenreduzierenden Maßnahmen erklärt werden. Bei tierallergischen Asthmatikern ist eine verminderte Allergenexposition durch die zusätzliche Verwendung von Encasings jedoch nicht zu erwarten, dies wurde durch unsere Studienergebnisse bestätigt.

In einer weiteren Studie von van der Heide et al. aus dem Jahr 1999 (van der Heide et al. 1999) wurden die klinischen Effekte von Luftfiltergeräten mit HEPA-Filtern untersucht. Die Studie wurde über drei Monate, doppelblind, placebokontrolliert und mit 20 asthmatischen Kindern (sensibilisiert auf Katzen- oder Hundeallergene und Hausstaubmilben) durchgeführt.

Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in unseren Untersuchungen. In den Filtern der Verum-Luftfiltergeräte konnten Fel d1- (zwischen 32,7 µg/Filter und 0,8 µg/Filter) und Can f1-Allergene (98,4 µg/Filter und 0,06 µg/Filter) nachgewiesen werden, in den Placebo-Luftfiltergeräten wurden ebenfalls geringe Allergenkonzentrationen nachgewiesen. Die hier gemessenen Konzentrationen lagen im Vergleich mit den Allergenmengen in den von uns untersuchten Filtern deutlich niedriger. Allein durch die kürzere Dauer der Intervention (drei Monate versus sechs Monate) lässt sich dieser Unterschied nicht erklären, am ehesten sind die Unterschiede daher durch niedrigere Allergenlevel in den Haushalten oder durch eine andere Art der Allergenextraktion zu erklären. Wie die Allergene in der Untersuchung von van der Heide aus den Filtern extrahiert wurden, wird in der Veröffentlichung nicht genau erklärt.

Die gemessenen Allergenkonzentrationen in den Filtern der Verum-Luftfiltergeräte korrelierten ebenfalls mit den Allergenkonzentrationen im Feststaub. Wie in unserer Studie gezeigt, konnten auch hier keine Veränderungen der Allergenkonzentrationen in den Feststaubreservoirs nachgewiesen werden.

Van der Heide konnte in dieser Untersuchung auch eine Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität und eine Verbesserung der Peak-Flow-Amplitude zeigen. Im Symptom-Score (pfeifende Atmung, Kurzatmigkeit) traten keine Änderungen auf.

Wood et al. befassten sich in ihrer Studie aus dem Jahr 1998 (Wood et al. 1998) ebenfalls mit dem Einsatz von HEPA-Luftfiltergeräten in der Behandlung von Patienten mit katzenallergischem Asthma und Rhinitis.

Der Effekt von HEPA-Luftfiltergeräten in Schlafzimmern wurde untersucht, die Studie umfasste 35 katzenallergische Erwachsene, dauerte drei Monate und wurde doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt. Zusätzlich wurden impermeable Matratzen- und Bettbezüge genutzt und die Katzen wurden aus den Schlafzimmern ausgeschlossen. Nach einer Interventionsdauer von drei Monaten zeigte sich eine signifikante Verminderung der Fel d1-Allergenkonzentrationen in Luftproben in der Verum-Luftfiltergruppe im Vergleich mit der Placebo-Luftfiltergruppe. In den Allergenkonzentrationen im Feststaub zeigte sich im Verlauf keine Veränderung, die klinische Symptomatik veränderte sich ebenfalls nicht. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Daten, die zeigen, dass mit Luftfiltergeräten Tierallergene aus der Luft gefiltert werden können, aber dass diese Maßnahme allein nicht zu einer signifikanten Besserung der klinischen Symptomatik führt. Unsere Ergebnisse und die Ergebnisse von van der Heide (van der Heide et al. 1997) zeigen, dass für Tierallergene die größere Exposition eher in Wohn- als in Schlafzimmern besteht, die Anwendung von Luftfiltergeräten sollte daher in beiden Räumen stattfinden, um eine Verbesserung der klinischen Symptomatik erzielen zu können.

In einer Studie von Francis et al. (Francis et al. 2003) wurden 30 asthmatische Erwachsene untersucht, die sensibilisiert und exponiert gegenüber Katzen oder Hunden waren. Der Studienzeitraum betrug 12 Monate. Die Verumgruppe wurde mit Luftfiltergeräten für Wohn- und Schlafzimmer sowie einem Staubsauger mit integriertem HEPA-Filter versorgt. Die Kontrollgruppe wurde nur mit dem Staubsauger ausgestattet.

In der Gruppe mit den Luftfiltergeräten konnte man eine Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, jedoch keine Veränderung in den Lungenfunktionsmessungen. Die Konzentration der luftständigen Allergene reduzierte sich in beiden Gruppen, die Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben veränderten sich, wie auch in unserer Untersuchung gezeigt, in beiden Gruppen nicht.

Die Verminderung der luftständigen Allergene in beiden Gruppen kann hierbei auch durch die Luftprobensammlung erfolgt sein. Für die Probengewinnung wurde die Luft durch Filter mit einer Porengröße von 0,3 µm gefiltert, so dass es hierbei auch zu einer Reinigung der Luft kam, die auch in der Gruppe ohne die Luftfiltergeräte stattfand. Die klinische Verbesserung in der Verumgruppe kann als Ergebnis eines Add-on-Effektes durch die Luftfiltergeräte interpretiert werden.

Gore et al. (Gore et al. 2003b) untersuchten in einer Studie die persönliche Exposition gegenüber Katzenallergenen während der Benutzung von Luftfiltergeräten. In den oben genannten Studien konnte zwar häufig eine Reduktion der luftständigen Tierallergene gezeigt werden, aber die Effekte durch die verminderte Allergenexposition im Sinne einer Besserung der klinischen Symptomatik fehlten. Daher wurden in dieser Studie nasale Luftproben gesammelt. Die Probanden trugen dafür Nasenfilter, auf denen Klebestreifen angebracht waren, an denen die inhalierten Partikel haften blieben. Die entsprechenden Allergene konnten mittels eines Immunoblot auf dem Filterpapier sichtbar gemacht werden.

In dieser Untersuchung reduzierte sich die Menge von inhaliertem Fel d1 knapp signifikant, wenn Luftfiltergeräte betrieben wurden und die Katze im Raum war. Wurden die Filtergeräte nicht benutzt, zeigte sich ebenfalls eine Reduktion. War die Katze in einem anderen Raum, zeigte sich erst nach drei Stunden eine marginale Reduktion der inhalierten Katzenallergene bei Benutzung der Luftfiltergeräte. Wenn die Katzen in einem anderen Raum waren, waren aber auch die Baseline-Werte der inhalierten Katzenallergene deutlich niedriger (29,3 Halo counts versus 12,4 Halo counts). Ähnlich den Ergebnissen unserer Studie zeigte auch hier der Einsatz von Luftfiltergeräten nur

einen geringen Effekt, der weitaus größere Effekt wurde durch das Entfernen der Katze aus dem Wohnbereich erzielt.

Green et al. (Green et al. 1999) untersuchten in einer Studie den Effekt von Luftfiltergeräten auf Hundeallergene in der Luft. Es wurden in neun Haushalten, in denen Hunde lebten, jeweils zwei Räume (ein Raum mit Hund, ein Raum ohne Hund) untersucht. Luftproben wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen untersucht, am ersten Tag waren die Luftfiltergeräte in Betrieb, am zweiten Tag waren sie ausgestellt. In den Räumen, wo die Hunde anwesend waren, waren die Allergenkonzentrationen von Can f1 3,8-fach höher als in den Räumen ohne Hund. War der Hund nicht anwesend, verringerten sich die Allergenkonzentrationen von Can f1 in der Luft an den aktiven sowie an den Kontroll-Tagen, an den aktiven Tagen war die Reduktion jedoch signifikant größer. War der Hund anwesend, konnte nur an den aktiven Tagen eine Reduktion der Allergenkonzentration nachgewiesen werden. Auch in dieser Studie konnte eine Reduktion der luftständigen Allergene gezeigt werden. Das Entfernen der Hunde und damit der Allergenquelle führte aber zu einer deutlicheren Verminderung der Allergenkonzentrationen.

In einer Studie von de Blay et al. (de Blay et al. 1991b) konnte eine Reduktion der Katzenallergenkonzentration in der Luft durch den Einsatz von Luftfiltergeräten gezeigt werden, dies jedoch nur, wenn gleichzeitig noch weitere allergenreduzierende Maßnahmen wie das Entfernen des Teppichs oder häufiges Lüften durchgeführt wurden. Auch hier ließ sich nachweisen, dass die Anwesenheit der Katze im Raum zu einer starken Erhöhung der luftständigen Allergenkonzentrationen führte und somit das Entfernen der Katze zu einer Verminderung der Allergenexposition führt.

Es bleibt zu beachten, dass es auch nach dem Entfernen der Tiere (besonders Katzen) z. T. Monate dauern kann, bis sich der Allergengehalt im Feststaub wieder auf das Niveau eines Haushaltes ohne Katzen reduziert (Wood et al. 1989).

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die eine Korrelation zwischen den Allergenkonzentrationen von Fel d1 und Can f1 in den Luftproben und den Konzentrationen in den Feststaubproben zeigen konnten (Custis et al. 2003) (Munir et al. 2003). Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie bestätigen.

In einer Studie von Custovic et al. (Custovic et al. 1999b) konnte diese Korrelation zwar für Can f1 gezeigt werden, für Fel d1 jedoch nur für Haushalte, in denen keine Katzen anwesend waren.

Die Unterschiede zu den von uns gefundenen Ergebnissen können auf der verschiedenen langen Zeit der Probensammlung beruhen. In der Untersuchung von Custovic wurden die Luftproben mit einer High-Volume-Pumpe innerhalb einer Stunde gesammelt. Im Gegensatz dazu waren die Luftfiltergeräte in unserer Untersuchung über sechs Monate im Gebrauch und spiegeln somit sicher ein genaueres Bild der Allergenverteilung wieder, als wenn die Luftfiltergeräte nur für einige Tage benutzt werden. Munir et al. (Munir et al. 2003) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die gemessenen Allergenkonzentrationen von Fel d1 in der Luft innerhalb eines Tages, aber auch innerhalb von mehreren Tagen deutlich variierten.

Es gibt einige Studien, die belegen, dass nicht nur die Allergenexposition in der häuslichen Umgebung eine große Rolle in der Allergieentwicklung und –unterhaltung spielt, sondern dass auch die außerhäusliche Allergenexposition zu Sensibilisierung und klinischer Symptomatik beitragen kann. Arbes et al. (Arbes et al. 2005) und Instanes et al. (Instanes et al. 2005) konnten zeigen, dass in Kindertagesstätten und Klassenräumen deutliche Konzentrationen von Tierallergenen nachgewiesen werden

konnten, die als Quelle für eine klinisch relevante Exposition angesehen werden können. In Schweden wurden daher von Karlsson et al. Studien zur Tierallergenreduktion in Schulen durchgeführt (Karlsson et al. 2004). Hierbei zeigte sich, dass allgemeine allergenreduzierende Maßnahmen wie das Entfernen von Polstermöbeln, Vorhängen und Pflanzen und das Ersetzen von Regalen durch Schränke sowie häufigeres Reinigen der Räume nicht zu einer Reduktion der Katzenallergenkonzentrationen in der Luft beitrugen. Durch das Tragen von Schulkleidung bzw. durch das Einrichten von Klassen, in die nur Kinder eingeschlossen wurden, die zu Hause keine Haustiere hatten, konnte eine deutliche Reduktion der Katzenallergene in der Luft gezeigt werden.

Pereira et al. (Pereira et al. 2004) zeigten in ihren Untersuchungen, dass in öffentlichen Verkehrsmitteln (Busse, Taxis) ebenfalls deutliche Konzentrationen von Tierallergenen nachweisbar sind, die zu einer Sensibilisierung führen können und ein wichtiges Allergenreservoir darstellen.

Auch in Haushalten, in denen keine Tiere leben, lassen sich z. T. hohe Konzentrationen der Allergene von Katze und Hund nachweisen. Arbes et al. (Arbes et al. 2004) und Chan-Yeung et al. (Chan-Yueng et al. 1999) konnten das in ihren Studien bestätigen. Dies belegt, dass die Tierallergene über den Menschen in andere Umgebungen verteilt werden können.

Der außerhäusliche Kontakt mit Mitmenschen, z. B. bei der Arbeit, in der Schule, in öffentlichen Verkehrsmitteln, in Krankenhäusern und andere äußere Einflussfaktoren (Klima, Jahreszeit, Rauchgewohnheiten) (Weiland et al. 2004) tragen wie oben beschrieben zu einer ständigen Allergenexposition bei, die das Krankheitsgeschehen weiterhin fördern und somit eine klinische Besserung allein durch häusliche Expositionsreduktion verhindern können.

Für eine erfolgreiche Prävention und Therapie muss auch immer die Compliance der Patienten berücksichtigt werden. In einer Studie von Schonberger et al. (Schonberger et al. 2004) konnte gezeigt werden, dass mit der Kombination von verschiedenen Präventionsmaßnahmen eine signifikante Verminderung der allergenen Belastung durch Milben- und Tierallergene erzielt werden konnte. Entscheidend war dabei, dass diese Maßnahmen gut in den Alltag einzubauen waren. So wurden Matratzenencasings und hypoallergene Nahrung als Prävention gut akzeptiert, das Abschaffen des Haustieres oder die Sanierung der Wohnräume (abwischbare Bodenbeläge) jedoch nicht. Luftfiltergeräte könnten somit als zusätzliche Maßnahme bei relativ geringem Aufwand für den Benutzer im Rahmen der Prävention eine Rolle spielen.

Insgesamt konnten in den bisherigen Untersuchungen zu Luftfiltergeräten unterschiedliche Ergebnisse gezeigt werden. In einigen Studien zeigte sich eine Reduktion der luftständigen Tierallergene, in einigen Untersuchungen konnte auch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik gezeigt werden. Die Allergenkonzentrationen in den Feststaubreservoirs blieben jedoch in allen Studien im zeitlichen Verlauf konstant.

Zusammen mit den Ergebnissen unserer Studie sollte bei tierallergischen Kindern weiterhin eine Verminderung der häuslichen Allergenexposition angestrebt werden. Diese wird am effektivsten durch die Abschaffung des Haustieres erzielt. Die Verwendung von Luftfiltergeräten kann als zusätzliche Maßnahme zur Allergenreduktion in Betracht gezogen werden, als alleinige Maßnahme ist ihr Einsatz sicher nicht ausreichend. Es sollten alle möglichen Formen der Allergenreduktion in Betracht gezogen werden, um eine möglichst effektive Form der Prävention und Therapie erzielen zu können.

4.3 Fehlermöglichkeiten

Da in dieser Studie der Effekt von Luftfiltergeräten zur Allergenreduktion untersucht werden sollte, musste eine Methode zur Extraktion der Tierallergene aus den Filtern der Luftreinigungsgeräte etabliert werden. In den oben beschriebenen Studien wurden keine genauen Angaben gemacht, wie die Autoren die Allergene aus den Filtern extrahierten. Wir entwickelten daher eine eigenständige Methode, die sich von der etablierten Allergenextraktion und -messung aus Feststaubproben ableitete. Die gefilterten Allergene wurden zunächst mit Pufferlösung aus den Filtern gelöst, die Flüssigkeit wurde dann mit Hilfe eines Filtrationssystem reduziert. Anschließend wurden mittels eines ELISA die Allergenkonzentrationen gemessen.

Es ist nicht auszuschließen, dass während dieses Prozesses Allergene bei der Zerkleinerung der Filter oder durch die Filtration verloren gegangen sind. Da die von uns gemessenen Allergenkonzentrationen z. T. deutlich über den Werten anderer Studien lagen und zusätzlich gute Korrelationen mit den Allergenkonzentrationen im Feststaub gezeigt werden konnten, scheint die von uns gewählte Methode jedoch gut geeignet zur Extraktion und Bestimmung von Tierallergenkonzentrationen aus den Filtern der Luftreinigungsgeräte.

Die Ergebnisse einer Studie sind immer von der Compliance der Studienteilnehmer abhängig. In der vorliegenden Studie können vor allem die zeitlich lange Interventionsdauer und der durch die Luftfiltergeräte verursachte Lärm für eine verminderte Compliance in Betracht gezogen werden. Auch die subjektiv und objektiv fehlende klinische Besserung kann zu einer verminderten Nutzung der Geräte geführt haben. In den untersuchten Filtern wurden jedoch deutliche Mengen der Tierallergene nachgewiesen, so dass davon auszugehen ist, dass die meisten Probanden die Geräte, wie es ihnen zum Anfang der Studie erklärt wurde, auch nutzten. Eine Kontrolle der Laufzeiten z. B. durch einen versteckt installierten Zähler könnte diese Störgröße objektivieren.

Wie im Vergleich mit anderen Studien beschrieben, muss die außerhäusliche Allergenexposition bei der Untersuchung der klinischen Parameter mit berücksichtigt werden. So kann die fehlende klinische Verbesserung trotz der nachweislich effizienten Filtergeräte durch die Umweltexposition gegenüber Allergenen erklärt werden. Diesen zusätzlichen Allergenkontakt wird man bei einer Studie, die nicht unter Versuchsbedingungen wie z.B. einem künstlichen Raum, sondern unter normalen Lebensbedingungen durchgeführt wird, nicht vermeiden können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Allergische Erkrankungen haben in den letzten Jahren in den industrialisierten Ländern kontinuierlich zugenommen, Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Über die Rolle von Luftfiltergeräten, die durch Reduktion von Tierallergenen zur Prävention und Therapie von tierallergischem Asthma bronchiale beitragen sollen, gibt es bisher unterschiedliche Daten.

In dieser Studie wurden daher 33 asthmakranke Kinder (Alter 6-17Jahre) mit einer Sensibilisierung gegen Katzen- und/ oder Hundeallergene eingeschlossen und für 12 Monate mit Luftfiltergeräten ausgestattet, die HEPA-Filter (High Efficacy Particle Arrest) oder Placebofilter enthielten. Zusätzlich wurden die Kinder nach 6 Monaten mit Matratzenencasings (Verum oder Placebo) versorgt. Es ergaben sich vier Untergruppen: Gruppe 1: Filter Verum, Encasing Verum; Gruppe 2: Filter Verum, Encasing Placebo; Gruppe 3: Filter Placebo, Encasing Placebo; Gruppe 4: Filter Placebo, Encasing Verum.

In den Verumluftfiltern (Vor- und Hauptfilter) konnten beträchtliche Tierallergenmengen nachgewiesen werden, ebenso in den Vorfiltern der Placeboluftfiltergeräte, in den Hauptfiltern der Placebogruppe nur sehr geringe Mengen. Die in den Filtern (Vor- und Hauptfiltern) der Verumgruppe gemessenen Allergenkonzentrationen korrelierten mit den im Feststaubreservoir gemessenen Allergenkonzentrationen. In der Placebogruppe zeigte sich zwischen den Allergenkonzentrationen im Feststaub und den Allergenkonzentrationen in den Vorfiltern eine positive Korrelation. Der Allergengehalt der Hauptfilter korrelierte nicht mit den Allergenkonzentrationen in den Feststaubproben.

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich in den vier Untergruppen keine Veränderung der Tierallergenkonzentrationen im Feststaubreservoir, auch im Vergleich zwischen Verum-

und Placebogruppe zeigte sich kein Unterschied. Die zusätzliche Installation von Matratzenencasings führte weder im Feststaub noch in den Luftfiltern zu Veränderungen der Tierallergenkonzentrationen.

Luftfiltergeräte mit HEPA-Filtern sind in der Lage Tierallergene aus der Luft zu filtern, führen jedoch nicht zu einer Reduktion der Allergenkonzentrationen im Feststaubreservoir und tragen nur zu einer leichten, nicht signifikanten Besserung der bronchialen Hyperreagibilität des Bronchialsystems bei. Sie sind als zusätzliche Maßnahme im Sinne der Prävention und begleitenden Therapie von tierallergischem Asthma bronchiale bei Kindern einsetzbar, führen jedoch als alleinige Maßnahme zu keiner ausreichenden Verminderung der Allergenexposition.

Literaturverzeichnis

Almquist C, Egmar AC, Hedlin G, et al. Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1190-1197.

Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 455-460.

Arbes SJ, Cohn RD, Yin M, et al. Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1): 111-7.

Arbes SJ, Sever M, Mehta J, et al. Exposure to indoor allergens in day-care facilities: results from 2 North Carolina counties. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(1): 133-9.

Arlan LG, Neal JS, Morgan MS, et al. Distribution and removal of cat, dog and mite allergens on smooth surfaces in homes with and without pets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(4): 296-302.

Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, et al. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(3): 307-12.

Berge M, Munir AK, Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d1), dog (Can f1) and mite (Der f1 and Der p1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(1): 25-30.

Bjorksten B. The environmental influence on childhood asthma. *Allergy* 1999; 54 Suppl 49: 17-23.

Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998; 12(2): 432-7.

Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, et al. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2): 189-94.

Borish L. Genetics of allergy and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(5): 413-24.

Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 869-77.

Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300(6735): 1306-10.

Carswell F, Oliver J, Weeks J. Do mite avoidance measures affect mite and cat airborne allergens? *Clin Exp Allergy* 1999; 29(2): 193-200.

Chan-Yueng M, McClean PA, Sandell PR, et al. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(6): 762-5.

Chapman MD, Wood RA. The role and remediation of animal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3Suppl): 414-21.

Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999; 402(6760 Suppl): B5-11.

Custis NJ, Woodfolk JA, Vaughan JW, et al. Quantitative measurement of airborne allergens from dust mites, dogs, and cats using an ion-charging device. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(7): 986-91.

Custovic A, Fletcher A, Pickering CA, et al. Domestic allergens in public places III: house dust mite, cat, dog and cockroach allergens in British hospitals. *Clin Exp Allergy* 1998b; 28(1): 53-9.

Custovic A, Green R, Fletcher A, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 94-8.

Custovic A, Green R, Taggart SC, et al. Domestic allergens in public places II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(11): 1246-52.

Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, et al. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001b; 108(4): 537-9.

Custovic A, Simpson A, Pahdi H, et al. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998a; 53(1): 33-8.

Custovic A, Simpson B, Simpson A, et al. Relationship between mite, cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air. *Allergy* 1999b; 54(6): 612-6.

Custovic A, Woodcock A. Exposure and sensitization in infants and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001a; 1(2): 133-8.

Custovic A, Woodcock H, Craven M, et al. Dust mite allergens are carried on not only large particles. *Pediatr Allergy Immunol* 1999a; 10(4): 258-60.

de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991b; 143: 1334-9.

de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, et al. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-Allergen Fel d I. *J Allergy Clin Immunol* 1991a; 88(6): 919-26.

de Groot H, van Swieten P, van Leeuwen J, et al. Monoclonal antibodies to the major feline allergen Fel d I. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 778-86.

Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, et al. Asthma and allergies among children in West and East Germany: A comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *Eur Respir J* 1998; 11(4): 840-7.

Dutau G. Asthma in children. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52(2): 111-6.

Eggleston PA. Methods and effectiveness of indoor environmental control. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(6 Suppl 3): 44-7.

Francis H, Fletcher G, Anthony C, et al. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 101-105.

Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117(1): 34-42.

Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 4: 643-51.

Gore RB, Bishop S, Durrell B, et al. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? *Clin Exp Allergy* 2003b; 33: 765-769.

Gore RB, Durrell B, Bishop S, et al. High-efficiency particulate arrest-filter vacuum cleaners increase personal cat allergen exposure in homes with cats. *J Allergy Clin Immunol* 2003a; 111(4): 784-7.

Green R, Simpson A, Custovic A, et al. The effect of air filtration on airborne dog allergen. *Allergy* 1999; 54(5): 484-8.

Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 Suppl 16: 4-5, 9-32.

Heinzmann A, Deichmann KA. Genes for atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(5): 387-92.

Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, et al. Asthma in children: prevalence, treatment, and sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(2): 74-9.

Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29(5): 611-7.

Hodson T, Custovic A, Simpson A, et al. Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(4): 581-5.

Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368(9537): 763-70.

Instanes C, Hetland G, Berntsen S, et al. Allergens and endotoxin in settled dust from day-care centres and schools in Oslo, Norway. *Indoor Air* 2005; 15(5): 356-62.

ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema:ISAAC. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.

Karlsson AS, Andersson B, Renstrom A, et al. Airborne cat allergen reduction in classrooms that use special school clothing or ban pet ownership. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6): 1172-7.

Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas DB, et al. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology* 1997; 92(4): 577-86.

Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 2004; 150(1): 111-8.

Kuhlig M, Luck W, Lau S, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999; 54(3): 220-8.

Lannero E, Wickman M, Pershagen G, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 5: 7:3.

Lau S, Falkenhorst G, Weber A, et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(5 Pt 1): 718-25.

- Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Pediatr Respir Rev* 2002; 3(3): 265-72.
- Leitermann K, Ohman JL. Cat allergen 1: Biochemical, antigenic, and allergenic properties. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 147-53.
- Liccardi G, Cazzola M, D'Amato M, et al. Pets and cockroaches: two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies. *Respir Med* 2000; 94(11): 1109-18.
- Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, et al. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(4 Pt 1): 755-62.
- Liu AH. Allergy and asthma prevention: the cup half full. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22(6): 333-6.
- Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Atopic disease and breast-feeding--cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 682-7.
- Lowenstein H. Quantitative immunoelectrophoresis methods as a tool for the isolation of allergens. *Prog Allergy* 1978; 25: 62.
- Lozano P, Sullivan SD, Smith DH, et al. The economic burden of asthma in US children: estimates from the National Medical Expenditure Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(5): 957-63.
- Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, et al. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(2): 361-7.
- Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 2: 3-10.

Melen E, Wickman M, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001; 56(7): 646-52.

Moira CY, Ferguson A, Dimich-Ward H, et al. Effectiveness of and compliance to intervention measures in reducing house dust and cat allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(1): 52-8.

Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Vacuum cleaning decreases the levels of mite allergens in house dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1993b; 4(3): 136-43.

Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Indirect contact with pets can confound the effect of cleaning procedures for reduction of animal allergen levels in house dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5(1): 32-9.

Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Variability of airborne cat allergen, Fel d1, in a public place. *Indoor Air* 2003; 13(4): 353-8.

Munir AK, Einarsson R, Schou C, et al. Allergens in school dust I. The amount of the major cat (Fel d I) and dog (Can f I) allergens in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. *J Allergy Clin Immunol* 1993a; 91(5): 1067-74.

Murray CS, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(5): 407-12.

Nickel R, Lau S, Niggemann B, et al. Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl. 15): 7-10.

Nolte H, Backer V, Porsbjerg C. Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(6 Suppl 3): 7-11.

Nowak D, Volmer T, Wettengel R. Bronchial asthma--a cost of illness analysis. *Pneumologie* 1996; 50(5): 364-71.

Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev* 2000; 8(1): 5-11.

Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288(8): 963-72.

Pereira FL, Silva DA, MC Sopolete, et al. Mite and cat allergen exposure in Brazilian public transport vehicles. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(2): 179-84.

Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA, et al. Effect of cat ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 696-702.

Phipatanakul W. Animal allergens and their control. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(5): 461-5.

Platts-Mills TA, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified TH2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357(9258): 752-6.

Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, et al. The effect of high-efficiency and standard vacuum-cleaners on mite, cat and dog allergen levels and clinical progress. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(3): 142-8.

Quirce S, Dimich-Ward H, Chan H, et al. Major cat allergen (Fel d I) levels in the homes of patients with asthma and their relationship to sensitization to cat dander. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75(4): 325-30.

Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 509-15.

Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, et al. Clinical evaluation of the effect of anti-allergic mattress covers in patients with moderate to severe asthma and house dust mite allergy: a randomised, double blind placebo controlled study. *Thorax* 2002; 57(9): 784-90.

Schonberger HJ, Maas T, Dompeling E, et al. Compliance of asthmatic families with a primary prevention programme of asthma and effectiveness of measures to reduce inhalant allergens--a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(7): 1024-31.

Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, et al. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(3): 262-9.

Smith DH, Malone DC, Lawson KA, et al. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1): 787-93.

Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(4): 161-76.

Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 587-93.

van der Heide S, van Aalderen WM, Kauffmann HF, et al. Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 447-51.

van der Heide S, Kauffmann HF, Dubois AE, et al. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air-cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1217-23.

von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(2): 187-93.

von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 45-9; discussion 50-1.

von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 Suppl 2: 112-5.

von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6 Suppl): 525-32.

von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2Pt1): 358-64.

von Mutius E, Weiland SK, Fritzsch C, et al. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351(9106): 862-6.

Wahn U, Bergmann R, Kuhlig M, et al. The natural course of sensitization and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997b; 8(10 Suppl): 16-20.

Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997a; 99(6 Pt 1): 763-9.

Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, et al. Mechanical ventilation and high-efficiency vacuum cleaning: A combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 1): 75-82.

Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(6): 929-37.

Weiland SK, Husing A, Strachan DP, et al. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004; 61(7): 609-15.

Wickman M, Egmar A, Emenius G, et al. Fel d 1 and Can f 1 in settled dust and airborne Fel d 1 in allergen avoidance day-care centres for atopic children in relation to number of pet-owners, ventilation and general cleaning. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(5): 626-32.

Wjst M, Dold S, Reitmeier P, et al. Does breast feeding prevent asthma and allergies? Results of the Munich asthma and allergy study. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140(10): 769-74.

Wood RA, Chapman MD, NF Adkinson, et al. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 730-4.

Wood RA, Johnson EF, van Natta ML, et al. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 115-20.

Wood RA, Laheri AN, Eggleston PA. The aerodynamic characteristics of cat allergen. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(9): 733-9.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakteristika der Studienteilnehmer.....	19
Abbildung 2: Hauptfilter der Luftfiltergeräte, links der Verum-HEPA-Filter, rechts der Placebofilter.....	21
Abbildung 3: Vorfilter der Luftfiltergeräte, links der Placebofilter, rechts der Verumfilter	21
Abbildung 4: Studiendesign	23
Abbildung 5: Staubaufbereitung der Feststaubproben	24
Abbildung 6: Nahaufnahme der Filter, links der Verumfilter, rechts der Placebofilter	25
Abbildung 7: Zerkleinerter Placebofilter mit Extraktionspuffer in Einweckglas.....	26
Abbildung 8: Durchmischung im Rotator	27
Abbildung 9: Abfilterung grober Verunreinigungen durch Vakuumfiltration, Vakuum hergestellt durch Wasserstrahlpumpe	28
Abbildung 10: Zwei-Kopf-Schlauchpumpensystem mit angeschlossenen Crossflowfilter-Einheiten zur Volumenreduktion der Proben	29
Abbildung 11: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 1	34
Abbildung 12: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 2.....	35
Abbildung 13: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 3.....	36
Abbildung 14: Allergenkonzentration im Feststaub Wohnzimmer Gruppe 4.....	37

Abbildung 15: Allergenkonzentration von Fel d1 in den Hauptfiltern: Luftfilterverumgruppe (HEPA-Filter, Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4).....	40
Abbildung 16: Allergenkonzentration von Can f1 in den Hauptfiltern: Luftfilterverumgruppe (HEPA-Filter, Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4).....	42
Abbildung 17: Allergenkonzentration von Fel d1 in den Vorfiltern: Luftfilterverumgruppe (Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4)	44
Abbildung 18: Allergenkonzentration von Can f1 in den Vorfiltern: Luftfilterverumgruppe (Gruppen 1 und 2) gegenüber Luftfilterplacebogruppe (Gruppen 3 und 4)	46
Abbildung 19: Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Filtern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Gruppe der Luftfilterverumgeräte (Gruppen 1 und 2)	48
Abbildung 20: Korrelation zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Hauptfiltern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Placebogruppe (Gruppen 3 und 4) zum Zeitpunkt Besuch 2.....	50
Abbildung 21: Korrelation zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Hauptfiltern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Placebogruppe (Gruppen 3 und 4) zum Zeitpunkt Besuch 3.....	50
Abbildung 22: Korrelation zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Vorfiltern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die Placebogruppe (Gruppen 3 und 4) zum Zeitpunkt Besuch 3.....	51

Abbildung 23: Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen der Menge an gefilterten Allergenen in den Filtern der Luftfiltergeräte Wohnzimmer und der Menge an gemessenen Allergenen in den Feststaubproben Wohnzimmer für die gesamte Gruppe (Gruppen 1, 2, 3 und 4)	52
Abbildung 24: Allergenkonzentrationen von Fel d1 in den Hauptfiltern der Luftfilterverumgruppe: Encasing-Verumgruppe (Gruppe 1) gegenüber Encasing-Placebogruppe (Gruppe 2)	54
Abbildung 25: Allergenkonzentrationen von Can f1 in den Hauptfiltern der Luftfilterverumgruppe: Encasing-Verumgruppe (Gruppe 1) gegenüber Encasing-Placebogruppe (Gruppe 2)	55

Publikationsliste

Abstact

Groth C, Winkler G, Schulz G, Rolfsjord L, Sommerfeld C, Wahn U, Dreborg S, Lau S. Effect of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. XXI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Naples, Italy, 01.-05.06.2002, Allergy 2002; 57(s73), 194-204.

Originalarbeit

Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of mild to moderate atopic dermatitis in infancy. Eingereicht bei Allergy am 1. September 2006.

Danksagung

Vielen Dank

Frau Priv-Doz. Dr. Susanne Lau für die ständige, zuverlässige und sorgfältige Betreuung und unermüdliche Unterstützung bei diesem Projekt sowie die positive, motivierende und fröhliche Zusammenarbeit,

Herrn Prof. Dr. Wahn für die Möglichkeit, an dieser und weiteren Studien an der Kinderklinik der Charité, Campus Virchow Klinikum mitarbeiten zu können,

Gabriele Schulz für die hervorragende Betreuung, Einarbeitung, Hilfe und Assistenz in der Laborarbeit, als auch für die immerwährende Motivation und freundschaftliche Begleitung meiner Arbeit,

Margret Oberreit, Petra Ellensohn, Julia Wahn, Sebastian Träger, Alexander Rohrbach und allen anderen Mitarbeitern des Allergielabors für die Unterstützung, die wunderbare Arbeitsatmosphäre und den Spaß bei der z.T. langwierigen Arbeit im Labor,

Frau Petra Wagner für die Organisation, Rekrutierung und Mitbetreuung der Probanden und die unerschöpfliche positive Energie,

Christine Sommerfeld und Andreas Reich für die Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten,

allen Teilnehmern der Studie, die weder Zeit noch Mühe scheuten, unser Projekt zu unterstützen, sowie der Firma INCEN AG, Schweiz für die geliehenen Filtergeräte,

Familie Falolle für die wunderbare freundschaftliche Unterstützung, Tipps und Anregungen und Hilfe in schwierigen Phasen,

meiner Schwester Cornelia und meinen gesamten Eltern für das positive Druck-Machen und die dauerhafte Unterstützung in jeglicher Hinsicht

und meinem Mann Christian Sulser für den Rückhalt, die unermüdliche Motivation und die Hilfe bei technischen, gestalterischen und statistischen Fragen.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung an Eides Statt

Ich, Claudia Sulser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Allergen-Rückhaltevermögen von Luftfiltergeräten mit HEPA-Filtern und Tierallergenexposition im Verlauf in Haushalten tierallergischer Kinder und Jugendlicher mit Asthma bronchiale“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den