

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Technische und klinische Validierung einer mobilen
Allergenexpositions-kammer

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Dietmar Bölke

aus Potsdam

Datum der Promotion: 07. Dezember 2018

Inhaltsverzeichnis

Abstract in English.....	3
Abstrakt auf Deutsch	4
1. Einführung.....	5
2. Methodik	6
2.1 Technisches Design der Expositions-kammer.....	6
2.2 Klinische Validierung	8
2.3 Tests	9
2.4 Statistik.....	10
3. Ergebnisse.....	11
3.1 Technische Validierung	11
3.2 Probanden.....	12
3.3 Klinische Validierung mit Gräserpollen.....	12
3.4 Evaluierung des PNIF	13
3.4.1 Gräserpollen	13
3.4.2 Birkenpollen	14
3.4.3 Hausstaubmilben	15
3.4.4 Korrelationen.....	15
3.5 Sicherheit	16
4. Diskussion	16
5. Literaturverzeichnis	20
Abkürzungsverzeichnis.....	23
Eidesstattliche Versicherung einschließlich ausführlicher Anteilserklärung.....	24
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	27
Lebenslauf.....	30
Publikationsliste.....	32
Danksagung	33

Abstract in English

Background: Clinical allergy trials conducted in nature are affected by several independent factors such as pollen season, lifestyle or atmospheric variations, thus making it impossible to predict individual allergen exposure of the patients. Allergen exposure chambers (AEC) were developed to overcome these limitations by providing a standardized environment. Currently only a few chambers exist globally complicating the need to perform demanded multicenter trials. The Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) chamber was built as a cost-effective mobile exposure chamber allowing to conduct standardized expositions at every location. Besides using subjective symptom scores for allergy trials, objective parameters are favored in modern allergy trials. Despite its practicability peak nasal inspiratory flow (PNIF) has been rarely used in the setting of AECs. This study aims to both technically and clinically evaluate the GA²LEN chamber, and assess PNIF as outcome parameter in the chamber.

Methods: Subjects suffering from allergic rhinitis were exposed to grass pollen (*Phleum pratense*), birch pollen (*Betula pendula*), house dust mite material and/or placebo. Different allergen concentrations and exposure time intervals were used to evaluate differences in symptom severity. Patients assessed their nasal, ocular and bronchial symptoms subjectively every 10 minutes from start to finish of exposure. Additionally, peak nasal inspiratory flow, peak expiratory flow (PEF) and general well-being using a visual analogue scale (VAS) were recorded every 30 min during the test.

Results: 86 allergic subjects (54.7 % female) participated in overall 203 challenges. Clinical evaluation runs confirmed reproducibility, sensitivity (significantly less symptoms when patients were exposed to placebo) and specificity, with 4 nonatopic patients who developed no allergic symptoms when exposed. Provocations with house dust mite caused the greatest reduction in PNIF followed by grass and birch pollen. Every allergen and concentration led at least once to a significant decrease ($p < .01$) in PNIF compared to baseline. Moreover, in challenges with grass pollen and house dust mite a significant decline in PNIF ($p < .05$) compared to placebo was observed. Positive correlations were obtained between PNIF and PEF, height and weight, and inverse correlations between PNIF and subjective symptom scoring and the VAS. No severe adverse events were reported during and 24 hours after the test runs.

Conclusion: The mobility of the GA²LEN chamber, together with PNIF as helpful and portable tool, provides a safe and potentially effective approach to conduct standardized multicenter provocation trials in the field of allergy.

Abstrakt auf Deutsch

Einführung: In der Natur durchgeführte klinische Studien auf dem Feld der Allergologie sind von unabhängigen Faktoren wie der Pollensaison, dem Lebensstil der Probanden oder den klimatischen Bedingungen beeinflusst, was die Vorhersage der individuellen Allergenexposition nahezu unmöglich macht. Allergenexpositionskammern (AEC) wurden entwickelt, um diese Limitationen zu umgehen und jederzeit unter standardisierten Bedingungen mit Allergenen provozieren zu können. Momentan existieren nur wenige Kammern weltweit, was die Durchführung multizentrischer Studien erschwert. Deshalb wurde die Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) – Kammer entwickelt, eine kosteneffektive mobile Expositions-kammer, die die Durchführung standardisierter Provokationen vielerorts erlaubt. Zusätzlich zur Nutzung subjektiver Symptombewertungen fordern moderne Studien objektive Parameter als Endpunkte. Trotz seiner Praktikabilität wurde der „Peak Nasal Inspiratory Flow“ (PNIF), die maximale Flussgeschwindigkeit bei nasaler Inspiration, bislang kaum für Studien in AECs genutzt. Diese Studie dient sowohl der technischen und klinischen Evaluierung der GA²LEN-Kammer als auch der Etablierung des PNIF als objektivem Parameter für Provokationstests in der Kammer.

Methodik: Probanden mit allergischer Rhinitis wurden mit Gräserpollen (*Phleum pratense*), Birkenpollen (*Betula pendula*), Hausstaubmilbenmaterial und Placebo provoziert. Sowohl Allergenkonzentration als auch Expositionsdauer wurden variiert, um Unterschiede in der Symptomschwere zu evaluieren. Die Probanden selbst beurteilten vor und alle 10 min während der Provokationen ihre nasalen, okularen und bronchialen Symptome. Zusätzlich wurden alle 30 min während der Tests PNIF, Spitzenfluss bei Expiration (PEF) und das generelle Wohlempfinden mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) aufgezeichnet.

Ergebnisse: An insgesamt 203 Provokationen nahmen 86 allergische Probanden (davon 54,7 % weiblich) teil. Die Testläufe zur klinischen Evaluation bestätigten die Reproduzierbarkeit, die Sensitivität (signifikant geringere Symptome bei Expositionen mit Placebo) und die Spezifität. Provokationen mit Hausstaubmilben führten zur größten Reduktion des PNIF, gefolgt von Gräser- und Birkenpollen. Jedes Allergen mit jeder Konzentration führte an mindestens einem Messzeitpunkt zu einem signifikanten Rückgang des PNIF ($p < 0,01$) im Vergleich zum Ausgangswert. Zudem konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) im PNIF bei Tests mit Gräserpollen und Hausstaubmilben im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Positive Korrelationen

zwischen PNIF und PEF sowie Körpergröße und Körpergewicht und inverse Korrelationen zwischen PNIF und subjektiven nasalen Symptomen sowie der VAS wurden berechnet. Während und 24 Stunden nach den Testläufen wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Mobilität der GA²LEN-Kammer bietet zusammen mit der einfach handhabbaren Bestimmung des PNIF ein sicheres und potentiell effektives Konzept zur Durchführung multizentrischer klinischer Studien im Bereich der Allergologie.

1. Einführung

Abhängig von geographischer Lage und Lebensalter leiden 10–40 % der Weltbevölkerung an allergischer Rhinitis (AR).¹⁻³ Noch höhere Werte werden bei der Prävalenz der Sensibilisierungen mit aerogenen und häuslichen Allergenen erreicht.^{4,5} Klinisch präsentiert sich die AR mit nasalen Symptomen wie Obstruktion, Niesen, Jucken und Rhinorrhoe, sowie okularen Symptomen wie Jucken, Augenrötung, Epiphora und Fremdkörpergefühl.⁶ Die Hauptallergene für die saisonale allergische Rhinitis in Europa sind Gräserpollen sowie Birkenpollen für Nord-, Zentral- und Osteuropa beziehungsweise Olivenpollen in mediterranen Regionen.⁷ Typische Auslöser der ganzjährigen bzw. perennialen allergischen Rhinitis sind vor allem die in häuslicher Umgebung zu findenden Hausstaubmilben (HSM) und Haare bzw. Hautschuppen von Hund, Katze oder Pferd.⁸ Durch die AR hervorgerufene gesundheitliche Einschränkungen bewirken eine verminderte Lebensqualität, Schlafstörungen, Fehltag am Arbeitsplatz und in der Schule, Rückgang der Leistungsfähigkeit, und somit direkte und indirekte Kosten in Milliardenhöhe.^{9,10} Daher besteht ein großer Bedarf zur Entwicklung neuer Therapien und Medikamente auf dem Feld der Allergologie. Problematisch ist jedoch die Durchführung allergologischer Studien, da diese stark abhängig von der Pollensaison und sehr zeitintensiv sind. Zudem wird die individuelle Pollenmenge, welcher ein Proband ausgesetzt ist, von kaum beeinflussbaren Faktoren wie Klima und Lebensstil bestimmt.¹¹ Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die tatsächliche Menge an Pollen starken regionalen und tageszeitabhängigen Schwankungen unterliegt, so dass selbst bei Studien in nur einer Stadt kaum vergleichbare Werte erzielt werden können.¹² Um diese Schwierigkeiten zu überwinden, wurden Allergenexpositionskammern (AEC) entwickelt, die seit Jahren in Europa, Nordamerika und Asien im Einsatz sind.¹³ Diese Kammern bieten kontrollierte, stabile und jederzeit reproduzierbare Umweltbedingungen, um

allergologische Studien unabhängig von der Pollensaison durchführen zu können. Die Vergleichbarkeit der Kammern untereinander ist jedoch schlecht untersucht, da keine technischen Standards definiert sind.¹³ Zusätzlich existieren nur einige wenige Kammern weltweit, was die Durchführung multizentrischer Studien erschwert. Zur Überwindung dieser Probleme wurde die Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) – Kammer entwickelt, eine mobile Expositions-kammer, die eine völlig neuartige Form der individuellen Allergenexposition ermöglicht. Analog zur subjektiven Beschreibung evozierter nasaler Symptome durch den Probanden selbst, besteht ein Bedarf zur objektiven Verifizierung. Von den drei verschiedenen am häufigsten genutzten Methoden zur Messung der Nasendurchgängigkeit, namentlich Rhinomanometrie, akustische Rhinometrie und „Peak Nasal Inspiratory Flow“ (PNIF), die Spitzenflussgeschwindigkeit bei nasaler Inspiration, ist letztgenannte in Studien, welche mithilfe von AECs durchgeführt wurden, bisher kaum angewendet worden. Dabei sprechen die geringen Kosten, die Platzersparnis durch die geringe Größe des PNIF-Meters, die Portabilität, eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die bestätigte Korrelation mit subjektivem Empfinden der verstopften Nase und die schnell und einfach zu erlernende Anwendung für den Gebrauch.¹⁴⁻¹⁶ Das Ziel dieser Arbeit ist die technische und klinische Evaluierung der GA²LEN-Kammer. Besonderes Augenmerk wurde auf die Untersuchung des PNIF als geeignetem klinischen Parameter für Allergenexpositionen in einer AEC gelegt. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.¹⁷⁻¹⁹

2. Methodik

2.1 Technisches Design der Expositions-kammer

Die GA²LEN-Kammer besteht aus zwei standardisierten 24 Fuß Containern, welche als Einheit nebeneinandergestellt eine Fläche von 7,45 x 4,90 x 2,86 m einnehmen. Ein Container enthält neben dem Beobachtungsraum noch eine Umkleide mit Schließfächern, der andere Container beinhaltet den Expositionsraum und den Technikraum, in welchem unter anderem die Klimaanlage installiert ist (*Abbildung 1*). Die Kammer benötigt drei Stromanschlüsse, Frisch- und Abwasserversorgung werden von der Kammer entweder selbst übernommen oder über lokale Anschlüsse geregelt. Der Expositionsraum kann bis zu 9 Probanden gleichzeitig beherbergen. Die Temperatur in der Kammer ist zwischen 15°C und 38°C, die Luftfeuchtigkeit zwischen 30 % und 80 % frei steuerbar. Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Kohlenstoffmonoxid und Ozon werden

konstant überwacht und gemessen. Die Außenluft wird beim Eintritt in die Kammer mittels eines mehrstufigen Filtersystems gereinigt und von Feinstaub gesäubert. Die Verteilung der Allergenpartikel erfolgt individuell für jeden Sitzplatz. Dies ermöglicht einerseits eine individuelle Exposition eines jeden einzelnen Probanden mit einer individuellen Allergenkonzentration bzw. Placebo, andererseits ermöglicht es geringe Reinigungszeiten zwischen den Expositionen, da die Partikel nur am jeweiligen Sitzplatz verteilt werden. Der Luftstrom in der Kammer ist so gestaltet, dass nur der Proband selbst von den Partikeln erreicht wird, jedoch gleichzeitig auf keinem Sitzplatz bemerkbar ist und somit keine unerwünschten Wirkungen wie Augenrötung oder Nasenverstopfung auslösen kann. Einwegoveralls verhindern nicht nur eine möglichst geringfügige Kontamination der Kammer mit Allergen von außerhalb, sondern reduzieren auch die Menge an Partikeln, welche am Probanden nach erfolgreicher Exposition kleben bleiben, auf ein Minimum. Der Fußboden besteht aus einem oberen Metallgitter, durch welches die Partikel fallen, und einem unteren Boden, an dem die Partikel entweder anhaften oder durch einen der zehn vorhandenen Abluftfilter abgesaugt werden. Ein Wiedereintreten der Partikel in die Luft der Kammer kann somit verhindert werden, sogar wenn sich die Probanden in der Kammer frei bewegen.

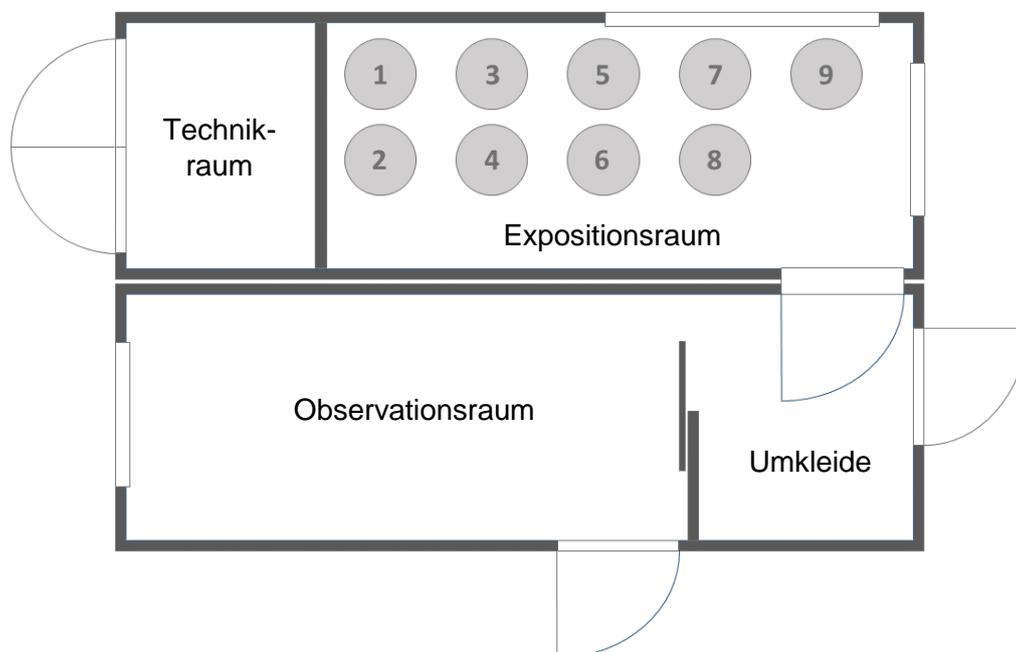


Abbildung 1 - Schematischer Aufbau der Expositions-kammer

Das Partikelverteilungssystem besteht aus neun einzelnen, über jedem Sitzplatz angebrachten, und unabhängig voneinander arbeitenden sogenannten „Particle Disperse Units“ (PDU). Die Steuerung jeder einzelnen PDU erfolgt über eine zentrale

Kontrollsoftware. Jede PDU hat ihre eigene Partikelquelle, das sogenannte „Particle Containment Tape“ (PCT). Jedes PCT wird nur für eine einzige Exposition genutzt, so dass jeder Partikelinhalt zum jeweils exponierten Probanden zurückverfolgt werden kann. PCTs sind zwei zusammengeschweißte Klebebänder, welche in der Mitte eine Linie aus Partikeln enthalten. Zwei Mikroskopkameras überwachen die Partikelplatzierung und validieren Qualität und Dichte der Partikel. Die Freisetzung der Partikel aus einer PDU erfolgt mit einer Düse, welche sich über dem Probanden befindet und in zwei Dimensionen bewegt werden kann. Direkt vor der Freisetzung der Partikel führt die PDU das PCT durch eine weitere Mikroskopkamera, mit welcher die Anzahl der Partikel bzw. die Linienbreite und Partikeldichte gemessen wird, um die Freisetzungsmenge zu errechnen. Nach der Kamera werden die beiden Bänder des PCT voneinander gelöst und die Partikel in einer Niederdruck-Atmosphäre vom Klebeband gelöst und über die bereits beschriebene Düse freigesetzt. Die Verteilung der Partikel wurde sowohl mit als auch ohne Probanden mithilfe von Sedimentationsbändern und einem Laserpartikelzähler getestet. Bei jeder Messung und auf jedem Sitzplatz wurden in Summe 21 Sedimentationsbänder (12 x 20 mm) verwendet, der Bestätigungstest per Laserpartikelzähler erfolgte auf jedem Sitzplatz. Die Sedimentationsbänder für die Validierung der Pollendistribution wurden unter einem Mikroskop mittels Pollenzählung ausgewertet, während die Bänder für die Validierung der HSM-Partikel mittels Multiplex Arrays für Innenraumallergene analysiert wurden. Die Validierung der Partikelverteilung erfolgte für Pollen mit den Zielkonzentrationen 4000 und 8000 Pollen/m³, für HSM-Partikel mit 250 µg/m³ (entsprechend 400 ng/m³ Dermatophagoides pteronyssinus Peptidase 1 (Der p 1)) zu den Zeitpunkten 0, 90 min und 240 min nach Start.

2.2 Klinische Validierung

Alle Expositionen wurden im Zeitraum zwischen Januar 2015 und Mai 2016, größtenteils außerhalb der Pollensaison, in Berlin, Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen in die Studie wurden männliche und weibliche Probanden zwischen 18 und 75 Jahren. Sie litten seit mindestens zwei Jahren an einer AR ausgelöst durch Gräser- und/oder Birkenpollen und/oder HSM. Im Pricktest waren sie positiv (Quaddeldurchmesser ≥ 3 mm) auf Gräsermix, Birke und/oder Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus und/oder Dermatophagoides farinae) oder wiesen im ImmunoCAP eine Klasse ≥ 2 für mindestens eines der untersuchten Allergene auf. Für die eingeschlossenen Nicht-Atopiker galt, dass sie auf keines der untersuchten Allergene im Pricktest positiv reagieren durften. Sowohl

Raucher als auch Nichtraucher wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, akute oder chronische Rhinosinusitis, schweres Asthma bronchiale, vorherige Immuntherapie und Behandlung mit nasalen Dekongestiva, nasalen Glukokortikoiden, oralen Antihistaminika oder oralen Chromonen innerhalb der letzten sieben Tage vor Exposition, bzw. systemischen Glukokortikoiden in den letzten 30 Tagen vor Exposition. Die Probanden wurden aus dem Patientenkollektiv der Ambulanz des Allergie-Zentrums Charité und mithilfe des studentischen E-Mail-Verteilers der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Jeder Proband gab vor der Exposition sein schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité bewilligt (Antragsnummer EA1/193/14 für Gräser/Birke und EA1/152/15 für HSM) und nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.3 Tests

Am Screening-Tag erhielten die Patienten einen Pricktest, sowie eine mündliche und schriftliche Erläuterung des Studienablaufes. Am Expositionstag wurden die Probanden für 90, 120 und 240 min mit Gräser-/ oder Birkenpollen und 60 und 90 min mit HSM exponiert. Die Probanden wussten weder ob sie tatsächlich Verum-exponiert wurden, noch kannten sie die Menge des verwendeten Allergens. Für die Grasexpositionen wurden 4000 und 8000 Pollen/m³ Phleum pratense (Allergon AB, Ängelholm, Sweden) genutzt, für Birkenexpositionen 4000, 8000 und 16000 Pollen/m³ Betula pendula (Allergon AB, Ängelholm, Sweden), und für HSM-Expositionen 250 µg/m³ Rohmaterial (errechnete Menge, Rohmaterial aus ganzen Körpern, Körperteilen und Kot, GMP Material) entsprechend einer Menge an 400 ng/m³ Der p 1. Die klimatischen Bedingungen wurden während aller Studien auf 21°C Raumtemperatur und 55 % Luftfeuchtigkeit eingestellt. Vor Beginn jeder Exposition mussten die Probanden mindestens 15 min auf ihren zufällig ermittelten Sitzplätzen im Expositionsraum Platz nehmen, um sich zu akklimatisieren. Vor und alle 10 min während der Provokation beurteilten die Probanden ihre nasalen (Jucken, Niesen, Nasenverstopfung, Nasenrinnen), okularen (Jucken, Rötung, Fremdkörpergefühl, Tränen) und bronchialen Symptome (Kurzatmigkei, Husten, Giemen, Asthma) auf einem Symptomfragebogen mittels einer Punkteskala zwischen null (keine Symptome, keine Behinderung im Alltag) und drei Punkten (stärkste Symptome, schwerste Behinderung im Alltag). Alle vier nasalen Symptome zusammen ergaben den „Totalen Nasalen Symptom Score“ (TNSS) mit einer maximalen Punktzahl von 12 Punkten. Der „Totale Symptom Score“ (TSS) beschreibt die Addition aller Einzelsymptome aus den drei verschiedenen Organsystemen und hat eine

Maximalpunktzahl von 36 Punkten. Zusätzlich maßen die Probanden sowohl vor als auch alle 30 min während einer Exposition ihren PNIF mit einem portablen PNIF-Meter (In-check, Inspiratory flow meter, Clement Clarke International, Essex, United Kingdom), und ihren PEF mit einem portablen PEF-Meter (PFM20, Omron Healthcare Europe, Hoofddorp, Netherlands). Vor der Bestimmung der Ausgangswerte absolvierten die Probanden mehrere Probeversuche unter professioneller Anleitung, um einen Trainingseffekt zu vermeiden. Die Messungen für PNIF und PEF wurden jeweils im Sitzen vorgenommen, der jeweils höchste Wert von mindestens zwei Versuchen wurde pro Messung notiert. Außerdem evaluierten die Probanden sowohl vor als auch alle 30 min während der Exposition ihr allgemeines Wohlbefinden auf einer 10 Zentimeter langen visuellen Analogskala (VAS). Vor und nach jeder Exposition führte jeder Proband eine Spirometrie durch. Die Probanden konnten mehrmals teilnehmen, sofern sie für das jeweilige Allergen und dessen Konzentration auch geeignet waren. Für die Auswertungen des PNIF wurde nur die jeweils letzte Teilnahme pro Allergen und -konzentration verwendet, um Duplikate zu vermeiden.

2.4 Statistik

Ein p -Level $< 0,05$ war das Signifikanzniveau für alle Tests. Aufgrund der unterschiedlichen PNIF-Ausgangswerte in den einzelnen Gruppen wurde der relative PNIF in Prozent (PNIF%) berechnet, um die Gruppen vergleichen zu können. Dafür wurde der Ausgangswert des PNIF eines jeden Probanden pro Exposition als 100 % bestimmt. Absolute PNIF-Werte werden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD), PNIF%-Werte als Mediane mit Bias korrigierten und verstärkten Bootstrap 95 % Konfidenzintervallen des Medians (95 % BCa KI) angegeben. Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test wurden für Vergleiche zwischen unverbundenen Gruppen genutzt, der Friedman Test wurde für Vergleiche innerhalb einer Gruppe angewendet. Paarweise Vergleiche als Post-Hoc-Tests wurden mithilfe der Dunn-Bonferroni Annäherung berechnet. Für Korrelationsanalysen wurden Rangkorrelationen nach Spearman berechnet. Dabei wurde für Korrelationen mit dem PNIF-Ausgangswert jeder Proband nur einmal mit seinem jeweils besten Wert eingeschlossen, für Korrelationen zwischen PNIF und den subjektiven Symptomen jedoch jede Exposition mit den Mittelwerten von PNIF%, Nasenverstopfung und TNSS von Beginn bis Ende der Exposition bzw. dem Mittelwert der VAS abzüglich des Ausgangswertes.

3. Ergebnisse

3.1 Technische Validierung

Die GA²LEN-Kammer hat über 330 Validierungstests absolviert, mehr als 400 PCTs wurden dafür verwendet. Mehr als 10.000 km Transportstrecke beeinträchtigten die Funktion nicht. Die Variation der Zielkonzentration war bei Pollen sowohl in der Atemluft, als auch innerhalb eines Sitzplatzes und verglichen mit anderen Sitzplätzen geringer als bei Expositionen mit Hausstaubmilbenpartikeln (*Tabelle 1*).

	Pollen	HSM-Partikel
Atemluft	±12,2 %	±30 %
Innerhalb eines Sitzplatzes	±13 %	+100 %/-50 %
Zwischen den Sitzplätzen	±7 %	±36,5%

Tabelle 1 – Variation der Zielkonzentration von Pollen bzw. Hausstaubmilbenpartikeln in der Atemluft, innerhalb eines Sitzplatzes und zwischen den Sitzplätzen.

Um zu überprüfen, dass kein Partikel von einem aktiv exponierten Sitzplatz in die Atemluft eines anderen Sitzplatzes gelangt, wurde ein Proband aktiv mit 8000 Pollen/m³ exponiert, während eine menschengroße Versuchspuppe, welcher sechs Sedimentationsbänder in der Nasenregion und vier Bänder auf den Knien angebracht wurden, auf dem Nachbarsitz positioniert wurde. Zusätzlich wurden weitere vier Sedimentationsbänder auf den umliegenden Sitzplätzen verteilt. Auf keinem der insgesamt 14 Bänder konnte ein Pollenpartikel nachgewiesen werden. Der gleiche Testaufbau wurde auch mit HSM-Partikeln durchgeführt, auf jedem der Bänder lag die Der p 1 Konzentration unter der Wahrnehmungsschwelle von 0,6 ng. Während aller Tests mit Probanden konnte der Luftstrom, der in der kalibrierten Expositionshöhe bei unter 3 cm/s liegt, nicht wahrgenommen werden, keine Irritationen in Auge und Nase sind während der Placebo-Tests oder bei einem der Nicht-Atopiker aufgetreten. Tests wurden bei Außentemperaturen zwischen -8 und +35°C und Luftfeuchtigkeit zwischen 27 und 91 % durchgeführt. Unabhängig von den äußeren klimatischen Bedingungen konnte die Standardtestumgebung von 21°C (+0,8/-0,5 K) bei 55 % (+5/-3 %) Luftfeuchtigkeit in weniger als 80 min hergestellt und sowohl mit als auch ohne Patienten für mehr als fünf Stunden stabil gehalten werden. Während aller durchgeführten Tests blieben die Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffkonzentrationen in physiologisch kompatiblen Bereichen, die Konzentrationen von Kohlenstoffmonoxid und Ozon blieben unverändert.

3.2 Probanden

Insgesamt wurden 86 atopische Probanden eingeschlossen, 47 davon waren weiblich (54,7 %). Detaillierte Informationen sind in tabellarischer Form aufgelistet (*Tabelle 2*). Zudem wurden vier Kontrollprobanden exponiert, die nachweislich Nicht-Atopiker waren.

Parameter	Männlich	Weiblich
Anzahl (Prozent)	39 (45,3 %)	47 (54,7 %)
Alter in Jahren, Mittelwert (Bereich)	29,3 (19 – 74)	26,4 (19 – 47)
Größe in m, Mittelwert (Bereich)	1,83 (1,72 – 1,96)	1,69 (1,55 – 1,80)
Gewicht in kg, Mittelwert (Bereich)	78,5 (54 – 96)	62,9 (47 – 88)
Aktive Raucher (%)	6 (15,4 %)	4 (8,5 %)
Sensibilisierung auf Gräser (%)	32 (82,1 %)	39 (83 %)
Sensibilisierung auf Birke (%)	29 (74,4 %)	38 (80,9 %)
Sensibilisierung auf HSM (%)	23 (59 %)	32 (68,1 %)
PNIF in l/min, Mittelwert (\pm SD)	174,2 (\pm 59,9)	126,3 (\pm 31,0)
PEF in l/min, Mittelwert (\pm SD)	588,3 (\pm 83,8)	401,3 (\pm 75,0)
FEV1%, Mittelwert (\pm SD)	92,2 (\pm 11,5)	89,6 (\pm 12,0)

Tabelle 2 – Demographische Daten der Probanden. PNIF – Spitzenflussgeschwindigkeit bei nasaler Inspiration, PEF – Spitzenflussgeschwindigkeit bei oraler Expiration, FEV1% - Einsekundenkapazität in %, SD - Standardabweichung

3.3 Klinische Validierung mit Gräserpollen

Hierfür wurden 77 Expositionen mit 4000 Gräserpollen/m³ über 120 min und 24 Testläufe mit Placebo über 120 min verglichen. In den Verumtests wurde nach 70 min Exposition ein TSS von 5,2 \pm 0,4 (Mittelwert \pm Standardfehler) und ein TNSS von 3,8 \pm 0,2 erreicht. Im Vergleich wurde bei den Placebo-Expositionen ein TSS von 2,7 \pm 0,4 bzw. ein TNSS 1,9 \pm 0,3 nach 70 min erreicht (*Abbildung 2*). Auch die Unterschiede zwischen TSS und TNSS nach 120 min Exposition zwischen beiden Gruppen waren hoch signifikant ($p < 0,001$). 17 Probanden wurden einer langen Exposition über 240 min ausgesetzt. Nach 70 min erreichten TSS und TNSS ein Symptomstärkenplateau, welches bis zum Ende der Exposition aufrechterhalten wurde. Das Maximum wurde im Mittelwert bei Minute 90 erreicht mit einem TSS von 5,4 (Minimum – Maximum, 1 – 14) bzw. TNSS von 4,1 (1 – 8). Sechs allergische Probanden wurden über 5 aufeinanderfolgende Tage für jeweils 120 min mit 4000 Gräserpollen/m³ getestet. Weder in den Mittelwerten der TSS noch in

den VAS-Werten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 gefunden werden.

Vier Probanden mit ausgeschlossener Gräserpollensensibilisierung wurden über 120 min mit 4000 Gräserpollen/m³ (n = 3) bzw. 8000 Gräserpollen/m³ (n = 1) exponiert. Keiner dieser Probanden erreichte einen TSS > 1 während der gesamten Exposition.

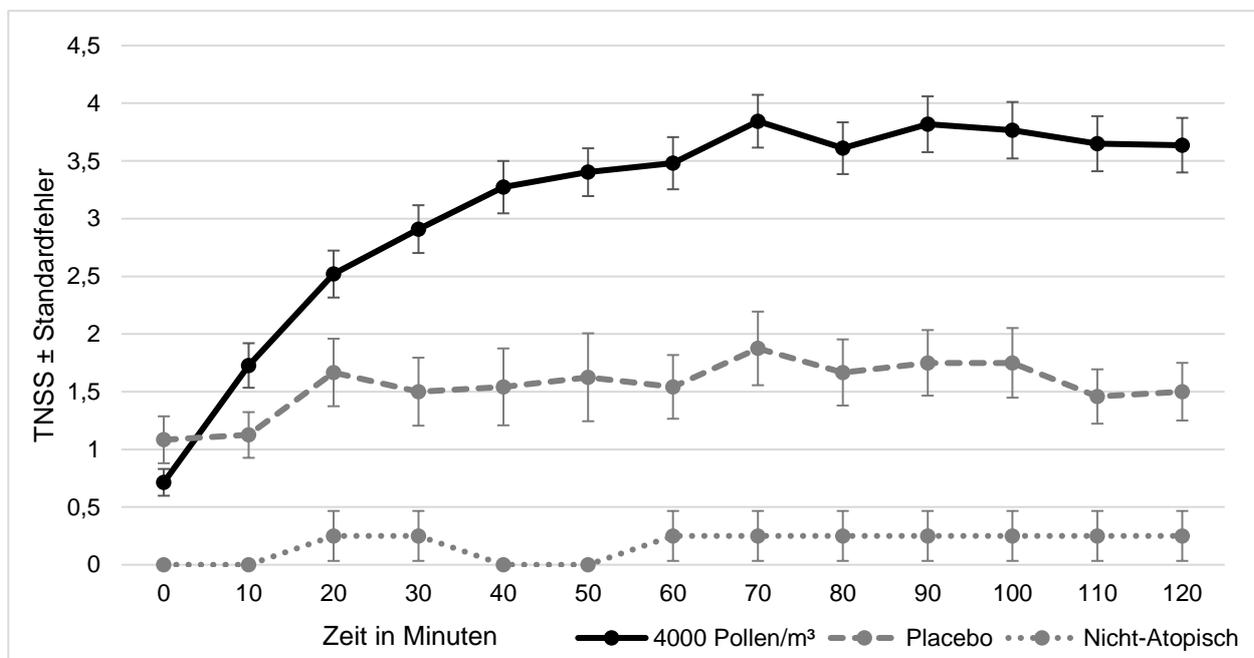


Abbildung 2 - Verlauf des Totalen Nasalen Symptom Score (TNSS) während Provokationen allergischer Probanden mit 4000 Pollen/m³ (n = 77) und mit Placebo (n = 24), sowie nicht-allergischer Probanden mit Gräserpollen (n = 3 mit 4000 Pollen/m³ und n = 1 mit 8000 Pollen/m³). Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardfehler.

3.4 Evaluierung des PNIF

3.4.1 Gräserpollen

34 Probanden wurden mit 4000 Pollen/m³, 22 Probanden mit 8000 Pollen/m³ und 22 Probanden mit Placebo über jeweils 120 min exponiert. Die stärkste Reduktion des PNIF wurde bei der Exposition mit 8000 Pollen/m³ provoziert (Tabelle 3). Die absoluten PNIF-Werte wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Jedoch unterschieden sich die PNIF%-Werte der Gruppen sowohl nach 30 min ($\chi^2 = 10,357$, $p = 0,006$), als auch nach 60 min ($\chi^2 = 22,390$, $p < 0,001$), 90 min ($\chi^2 = 26,829$, $p < 0,001$) und 120 min ($\chi^2 = 20,789$, $p < 0,001$) signifikant voneinander (Abbildung 3). Post-Hoc-Tests zeigten signifikante Unterschiede für PNIF% für beide Verum-Konzentrationen im Vergleich zu Placebo zu jedem Messzeitpunkt während der Exposition. Zudem konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verum-Konzentrationen bei 60 min erkannt werden ($z = 15,004$, $p = 0,046$). Beide aktiv-exponierten Gruppen hatten zu

jedem Zeitpunkt während der Exposition signifikant erniedrigte PNIF%-Werte im Vergleich zum Ausgangswert, während dies für die Placebo-Gruppe zu keinem Zeitpunkt zutraf.

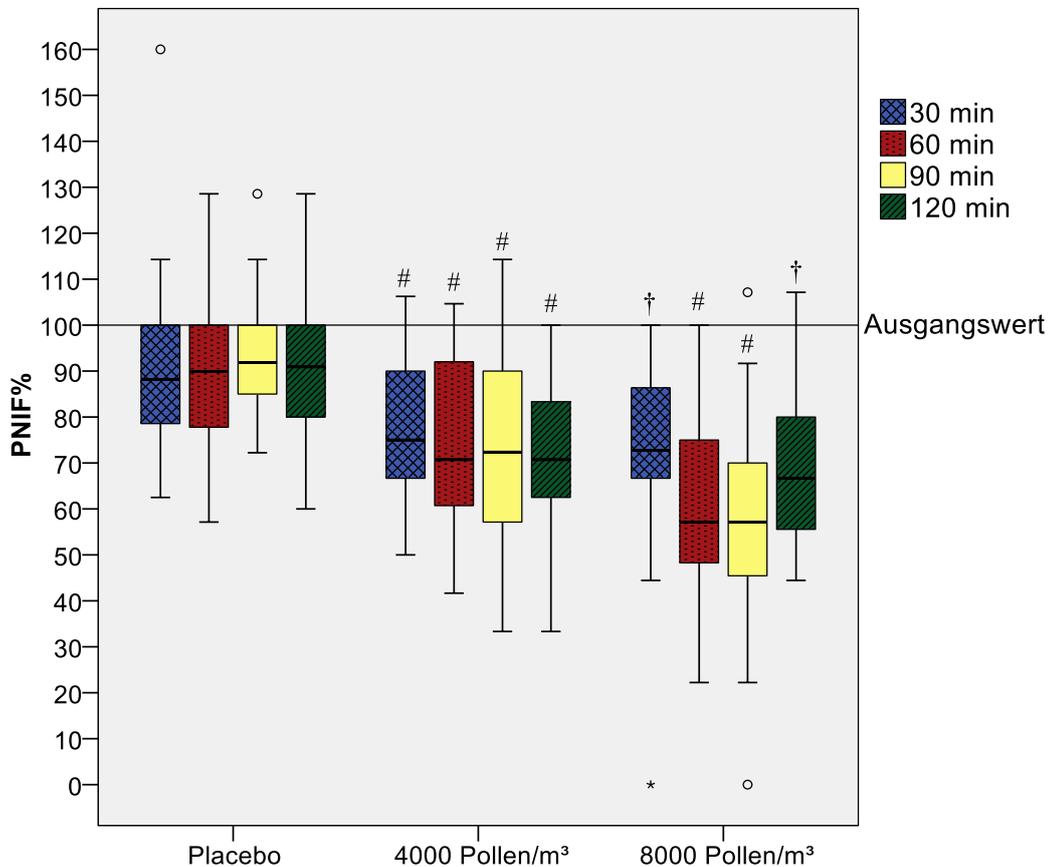


Abbildung 3 – Reduktion des PNIF bei Provokationen mit Gräserpollen (*Phleum pratense*) in der GA²LEN-Kammer. Die Raute (#) markiert eine Reduktion des PNIF im Vergleich zum Ausgangswert mit $p < 0,001$, ein Kreuz (†) mit $p < 0,01$. Dargestellt sind PNIF%-Werte als Boxplots, Ausreißer als Grad (°), und extreme Ausreißer als Stern (*). Beide aktiv exponierten Gruppen (4000 und 8000 Pollen/m³) weisen zu jedem Zeitpunkt signifikant niedrigere PNIF%-Werte auf als die Placebo-Gruppe ($p < 0,05$).

3.4.2 Birkenpollen

Expositionen über 120 min erfolgten für 28 Probanden mit 4000 Birkenpollen/m³, 33 Probanden mit 8000 Birkenpollen/m³, 11 Probanden mit 16000 Birkenpollen/m³ und 22 Probanden mit Placebo. Alle aktiv exponierten Gruppen zeigten signifikante Reduktionen ihrer PNIF%-Werte im Vergleich zu ihren Ausgangswerten, wobei nur die Gruppe mit 8000 Pollen/m³ signifikante Unterschiede an jedem Messzeitpunkt aufwies, während dies bei 4000 und 16000 Pollen/m³ erst ab Minute 60 und den darauffolgenden Zeitpunkten zutraf. In der Placebo-Gruppe wurde bei Minute 90 eine signifikante Reduktion errechnet. Weder in den absoluten noch den relativen PNIF-Werten unterschieden sich die Gruppen statistisch signifikant voneinander, auch wenn ein klarer Trend erkennbar war. Die

durchschnittlich stärkste PNIF-Reduktion wurde bei Provokationen mit 16000 Pollen/m³ erreicht (*Tabelle 3*).

3.4.3 Hausstaubmilben

24 Probanden nahmen bei Testläufen über 90 min mit 250 µg/m³ Hausstaub-Rohmaterial teil, 18 Probanden erhielten über den gleichen Zeitraum Placebo (*Tabelle 3*). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den PNIF%-Werten den Gruppen konnten nach 30 min ($z = -2,975$, $p = 0,003$), nach 60 min ($z = -2,328$, $p = 0,02$) und nach 90 min ($z = -2,327$, $p = 0,02$) gefunden werden. Jeder PNIF%-Wert während der Exposition unterschied sich signifikant vom Ausgangswert in der Verum-Gruppe. Jedoch fanden sich auch für die Placebo-Gruppe signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert für die Messzeitpunkte 60 und 90 min.

Allergen	Konzentration	Reduktion PNIF	Reduktion PNIF%
		± SD in l/min	[95 % BCa KI]
Gräser	Placebo	12,0 ± 14,9	8,9 % [1,3; 15,7]
	4000 Pollen/m ³	32,4 ± 20,9	29,7 % [20,1; 32,8]
	8000 Pollen/m ³	45,3 ± 23,8	36,8 % [27,8; 43,8]
Birke	Placebo	16,2 ± 22,7	8,5 % [1,3; 17,1]
	4000 Pollen/m ³	22,8 ± 25,3	15,4 % [8,8; 20,5]
	8000 Pollen/m ³	21,5 ± 23,6	12,0 % [9,4; 21,7]
	16000 Pollen/m ³	30,7 ± 21,9	19,6 % [12,5; 28,4]
HSM	Placebo	26,1 ± 28,7	20,7 % [6,1; 33,3]
	250 µg/m ³	53,8 ± 33,9	40,1 % [25,8; 44,4]

Tabelle 3 - Durchschnittliche Reduktion des PNIF in absoluten und relativen Werten während Expositionen mit Gräser-, Birkenpollen und Hausstaubmilben (HSM). PNIF – Spitzenflussgeschwindigkeit bei nasaler Inspiration; SD – Standardabweichung; 95% BCa KI - Bias korrigierte und verstärkte Bootstrap 95 % Konfidenzintervalle.

3.4.4 Korrelationen

Positive schwache bis moderate Korrelationen wurden zwischen PNIF und PEF ($r_s = 0,499$, $p < 0,001$), PNIF und Körpergröße ($r_s = 0,404$, $p < 0,001$), und PNIF und Körpergewicht ($r_s = 0,308$, $p < 0,001$) errechnet. Eine Korrelation zwischen PNIF und Alter des Probanden ($r_s = 0,005$, $p = 0,96$) konnte nicht dargestellt werden. Inverse moderate bis starke Korrelationen lagen zwischen PNIF% und TNSS ($r_s = -0,585$, $p < 0,001$), sowie schwache bis moderate Korrelationen zwischen PNIF% und Nasenverstopfung ($r_s = -0,415$, $p < 0,001$), und PNIF% und der Einschätzung des generellen Wohlempfindens mithilfe der VAS ($r_s = -0,361$, $p < 0,001$) vor.

3.5 Sicherheit

Während aller Expositionen wurden keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet, die Notfallmedikation musste nicht eingesetzt werden. Abgesehen von anhaltender Rhinitis wurden keine Spätphasenreaktionen nach 24 Stunden berichtet.

4. Diskussion

Neben der „Natural Exposure Chamber“ (NEC) in Nordamerika²⁰, ist die GA²LEN-Kammer die erste mobile Allergenexpositions-kammer in Europa. In der technischen Validierung zeigten sich bei Versuchen mit Pollen eine durchschnittliche Variation der Zielkonzentration in der Atemluft von $\pm 12,2$ %. Diese ist vergleichbar mit bereits publizierten Ergebnissen von beispielsweise Krug et al. und Hamasaki et al., welche von Variationen von ± 10 % bzw. ± 12 % während der Expositionen berichteten.^{21,22} Die erhöhte Variation bei HSM kann durch die inhomogene Größe und Dichte der HSM-Partikel erklärt werden. Die klinischen Tests in der GA²LEN-Kammer zeigten hohe Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit. Allergische Probanden reagierten signifikant stärker auf Verum-Expositionen als auf Placebo, Nicht-Atopiker zeigten keine signifikanten Reaktionen in ihren subjektiven Symptomeinschätzungen. Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit denen von Hohlfeld et al., welche 59 Patienten mit Gräserpollenallergie in der Fraunhofer Expositions-kammer bei einer Konzentration von 4000 Pollen/m³ für jeweils vier Stunden an zwei Terminen außerhalb der Pollensaison provozierten.²³ Vergleicht man die erhobenen VAS-Werte nach vierstündiger Exposition mit denen unserer Studie, zeigt sich, dass sie sich im höchsten Maße ähneln. In einer anderen in der Fraunhofer Expositions-kammer durchgeführten Studie von Krug et al. wurden 24 Probanden an fünf aufeinanderfolgenden Expositionen mit 8000 Gräserpollen/m³ für jeweils vier Stunden getestet. Während TNSS, PEF, die Nasendurchgängigkeit und die nasale Sekretion sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Expositionen unterschieden, wurde bei der Einsekundenkapazität (FEV1) eine statistisch signifikante, jedoch klinisch vernachlässigbare Reduktion beobachtet.²¹ Daraus wurde geschlossen, dass ein Priming-Effekt bestehen würde. In Kontrast zu dieser in zahlreichen anderen Studien festgestellten Beobachtung^{24,25}, konnte kein Priming-Effekt bei der Exposition der sechs Probanden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in unserer Kammer beobachtet werden. Dies könnte an der geringen

Probandenanzahl oder der kürzeren Expositionsdauer liegen. Möglich wäre auch der fehlende Einfluss der saisonalen Allergenexposition, wobei in einer Studie von Badorrek et al. kein Unterschied in den Behandlungseffekten einer etablierten antiallergischen Therapie zwischen inner- bzw. außerhalb der Pollensaison durchgeführten Expositionen gefunden werden konnte.²⁶ Eine der wichtigsten Fragestellungen der AECs ist, ob die Symptome, welche in einer Expositionskammer erhoben werden, mit denen während der natürlichen Pollensaison auftretenden vergleichbar sind. Zwei Studien haben sich explizit dieser Fragestellung angenommen. Jacobs et al. fanden eine starke Korrelation bei Untersuchungen mit Ragweed-Pollen zwischen den in der Pollensaison auftretenden Symptomstärken mit den artifiziell in der Kammer evozierten.²⁷ Im Gegensatz dazu konnten Hohlfeld et al. keinen Zusammenhang zwischen dem TNSS, welcher nach vierstündiger Exposition in der AEC erzeugt werden konnte, mit dem während der Pollensaison vorhandenen nachweisen.²³

PNIF wurde bereits erfolgreich in klinischen Studien als primärer objektiver Parameter eingesetzt^{28,29} und eignet sich zudem zur Beurteilung der Nasendurchgängigkeit bei Erwachsenen^{30,31} und Kindern³². Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie zur Evaluation des PNIF als objektiven Parameter für Provokationsstudien in einer Expositionskammer. Zusammenfassend wurden 86 Probanden eingeschlossen, die an 203 individuellen Expositionen mit Gräser-, Birkenpollen, Hausstaubmaterial und/oder Placebo teilnahmen. Männliche Probanden erzielten als Ausgangswert einen PNIF von $174,2 \pm 59,9$ l/min, weibliche Probanden erreichten $126,3 \pm 31,0$ l/min. Die Messungen wurden allesamt im Sitzen durchgeführt, da das Aufstehen der Probanden zu vermehrten Luftverwirbelungen führen würde und kein signifikanter Unterschied zwischen Messungen im Stehen und Sitzen existiert.³³ Von mindestens zwei erfolgreichen Messungen wurde der höchste Wert notiert, ein zusätzlicher Nutzen eines dritten Versuches konnte in früheren Studien nicht gezeigt werden.^{14,34} Vergleicht man diese Ergebnisse mit bereits veröffentlichten normativen Daten, liegen sie im Bereich einer Studie von Bouzgarou et al., welche mit PNIF-Werten von 174 ± 54 l/min für Männer und 126 ± 33 l/min für Frauen annähernd die gleichen Referenzwerte innerhalb einer gesunden nordafrikanischen Population erheben konnten.³⁵ Innerhalb Europas erhobene normative Daten zeigen eine große Spannbreite. Während Åkerlund et al. höhere Werte vor allem unter den weiblichen Probanden als die in der vorliegenden Arbeit beobachteten³⁶, fanden Klossek et al. deutlich niedrigere Normalwerte innerhalb einer französischen Population.³⁷ Die größte Reduktion des PNIF wurde in der hier vorgelegten

Studie bei Provokationen mit HSM evoziert, gefolgt von Gräser- und Birkenpollen. Auch die Exposition mit Placebo rief eine leichte Reduktion des PNIF hervor, selbst wenn kein einziger Proband in der Kammer mit Pollen oder HSM exponiert wurde. Ob diese Reduktion von nachlassender Anstrengung der Probanden, erhöhter Osmolarität des nasalen Sekrets durch vermehrte nasale Ventilation während der Versuche, zu niedriger Luftfeuchtigkeit, oder dem Placeboeffekt selbst bedingt wurde, bedarf weiterer Untersuchungen. Eine eingeschränkte Nasendurchgängigkeit, und dementsprechend auch ein erniedrigter PNIF, ist eines der prominenten Symptome bei Personen mit Hausstaubmilbenallergie, welche besonders morgens an einer verstopften Nase leiden.³⁸ Wenig ist jedoch über die Unterschiede der durch saisonale luftgetragene Allergene ausgelösten Symptome bekannt. Bei in der GA²LEN-Kammer durchgeführten Tests evozierten Gräserpollen eine stärkere Reduktion sowohl der absoluten als auch der relativen PNIF-Werte als Birkenpollen. Beide Pollenarten vereinte, dass eine Erhöhung der Pollenkonzentration zu einer vermehrten PNIF-Reduktion führte. Diese Ergebnisse imitieren die Bedingungen in der Natur wie von Caillaud et al. beschrieben, welche einen linearen Zusammenhang zwischen Birkenpollenkonzentration und Symptomstärke bis zu einer Schwellenkonzentration fanden, ab welcher ein Symptomplateau erreicht war.³⁹ Eine Studie von Karatzas et al. korrelierte die in der Luft vorkommende Pollenkonzentration mit Daten eines elektronischen von Patienten geführten Heuschnupfen-Tagebuchs.⁴⁰ Auch dort konnte ein Zusammenhang zwischen steigender Pollenzahl und subjektiver Symptomschwere erstellt werden.

Wie von einem Positionspaper der „European Academy of Allergy and Clinical Immunology“ (EAACI) gefordert, ist es wichtig, die in einer Kammer erhobenen Ergebnisse mit denen anderer AECs zu vergleichen.⁴¹ Zwei weitere Studien, welche in der „Environmental Exposure Chamber“ (EEU) in Kingston, Ontario durchgeführt wurden, haben PNIF als objektiven Parameter für Provokationsstudien genutzt.^{42,43} Beide Studien waren klinische Evaluierungen der EEU für den Einsatz von Gräser- bzw. Birkenpollen. Im Mittel konnte der PNIF nach 180-minütiger Exposition mit entweder 2500 oder 3500 Gräserpollen/m³ (*Lolium perenne*) im Vergleich zum Ausgangswert um 29,8 l/min bzw. 42,9 l/min in absoluten Zahlen, und 30,4 % bzw. 34,2 % in relativen Zahlen gesenkt werden. In der Studie mit 3500 Birkenpollen/m³ berichteten Ellis et al. eine maximale durchschnittliche Reduktion von 28,6 % nach 210 min Exposition, die durchschnittliche Reduktion lag nach 120 min im Bereich zwischen 20 und 25 %. Die in der GA²LEN-Kammer erhobenen Werte bei 4000 Gräserpollen/m³ waren mit einer durchschnittlichen

Reduktion nach 120 min Exposition von 35,2 l/min bzw. 29,3 % mit denen in der EEU beobachteten vergleichbar. Bei Provokationen mit Birkenpollen mit der vergleichbaren Konzentration von 4000 Pollen/m³ wurde eine Reduktion von 23,4 l/min bzw. 19,1 % nach 120-minütiger Exposition beobachtet. Allerdings wurden in der EEU keine allergischen Probanden zu Placebo exponiert, die symptomerzeugende Wirkung der Expositions-kammer selbst auf Allergiker ist dementsprechend unbekannt. Zudem ist die Methode der Pollendistribution in beiden AECs völlig unterschiedlich. Während in der EEU, wie auch in vielen der anderen existierenden Kammern, die Partikel mithilfe von Ventilatoren im Raum verteilt werden, stellt die GA²LEN-Kammer eine individuelle Exposition für jeden einzelnen Probanden bereit und gibt somit genaue Auskunft über die exakte Menge an Allergenpartikeln, denen der Proband ausgesetzt wurde. Daher lassen sich die Ergebnisse möglicherweise nicht direkt vergleichen, selbst wenn gleiche Allergenkonzentrationen genutzt wurden. Sowohl in der EEU als auch in der GA²LEN-Kammer wurden geringere Reduktionen des PNIF bei Provokationen mit Birkenpollen erzielt als bei der Nutzung anderer Allergene. Dies unterstützt die Vermutung, dass Birkenpollen tatsächlich weniger die nasale Durchgängigkeit beeinträchtigen als eher andere Symptome hervorrufen. In der vorliegenden Studie konnten positive Korrelationen zwischen PNIF und Gewicht, Körpergröße und PEF berechnet werden. Auch wenn einige Studien eine Korrelation des PNIF zu Gewicht³⁶ oder Körpergröße⁴⁴ abstritten, bestätigten andere Studien diese Vermutungen, insbesondere zwischen PNIF und PEF.^{45,46} Eine von Åkerlund et al. berichtete Korrelation zwischen PNIF und Lebensalter³⁶ konnte in der GA²LEN-Kammer nicht bestätigt werden, wobei dies vermutlich an der ungleichmäßigen Altersverteilung der Population lag. Studien mit gleicher Berechnung des TNSS wie in der GA²LEN-Kammer berechneten Korrelationen von -0,50 bis -0,62 zwischen PNIF und TNSS^{47,48}, und stimmen somit nicht nur mit der Analyse der vorliegenden Arbeit überein, sondern bestätigten die Nutzbarkeit von PNIF-Messungen als objektiven Kontrollparameter der subjektiven Symptome. Ellis et al. beobachteten eine schwach bis mäßige Korrelation von -0,32 bis -0,37 zwischen PNIF und subjektiver Bewertung der Nasenverstopfung, welche mit den Ergebnissen aus der GA²LEN-Kammer bestätigt und sogar verstärkt werden kann.⁴² Zwischen PNIF und der VAS des allgemeinen Wohlbefindens konnte eine moderate Korrelation gefunden werden, welche im Bereich bereits veröffentlichter Ergebnisse zwischen -0,39 und -0,48 liegt.^{15,30,31} Jedoch untersuchten diese Studien nur die VAS in Bezug auf nasale Obstruktion. Daher liefern die vorliegenden Ergebnisse zusätzliche Informationen über die Beziehung von

PNIF und der tatsächlichen Wahrnehmung der allgemeinen Symptombelastung durch den Patienten selbst, was die Realität möglicherweise akkurater widerspiegelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die GA²LEN-Kammer eine neuartige und innovative Lösung für die Durchführung multizentrischer klinischer Studien in der Allergologie bietet. Der PNIF stellt durch seine Portabilität, einfache Anwendung und gute bis moderate Korrelationen zu subjektiven Symptomen eine Option als objektiver Parameter für Provokationen in AECs dar, welche durch vergleichende Studien in anderen AECs weiter untersucht werden sollte.

5. Literaturverzeichnis

1. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Balkissou AD, Boulleys-Nana JR, Efe-de-Melingui NR, Ndjeutcheu-Moualeu PI, Mbele-Onana CL, Kenmegne-Noumsi EC, Kolontchang-Yomi BL, Theubo-Kamgang BJ, Ebouki ER, Djuikam-Kamga CK, Magne-Fotso CG, Amougou F, Mboumtou L, Ngo-Yonga M, Petchou-Talla EL, Afane-Ze E, Kuaban C, (RGRDC) RGfRDIC. Prevalence of asthma and allergic rhinitis among adults in Yaounde, Cameroon. *PLoS One* 2015;10:e0123099.
2. Pols DH, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care* 2016;34:143-50.
3. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
4. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int* 2016;25:6-10.
5. Salo PM, Arbes SJ, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, Hoppin JA, Rose KM, Liu AH, Gergen PJ, Mitchell HE, Zeldin DC. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:350-9.
6. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
7. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, Liccardi G, Popov T, van Cauwenberge P. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62:976-90.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D, Organization WH, GA(2)LEN, AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
9. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:S12-6.

10. Small M, Piercy J, Demoly P, Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin Transl Allergy* 2013;3:33.
11. Day JH, Horak F, Briscoe MP, Canonica GW, Fineman SM, Krug N, Leynadier F, Lieberman P, Quirce S, Takenaka H, Cauwenberge P. The role of allergen challenge chambers in the evaluation of anti-allergic medication an international consensus paper, *Clinical & Experimental Allergy Reviews* Volume 6, Issue 2. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2006:31-59.
12. Werchan B, Werchan M, Mücke HG, Gauger U, Simoleit A, Zuberbier T, Bergmann KC. Spatial distribution of allergenic pollen through a large metropolitan area. *Environ Monit Assess* 2017;189:169.
13. Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:636-43.
14. Starling-Schwanz R, Peake HL, Salome CM, Toelle BG, Ng KW, Marks GB, Lean ML, Rimmer SJ. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. *Allergy* 2005;60:795-800.
15. Tsounis M, Swart KM, Georgalas C, Markou K, Menger DJ. The clinical value of peak nasal inspiratory flow, peak oral inspiratory flow, and the nasal patency index. *Laryngoscope* 2014;124:2665-9.
16. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy* 2016;71:162-74.
17. Zuberbier T, Abelson MB, Akdis CA, Bachert C, Berger U, Bindslev-Jensen C, Boelke G, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Jutel M, Kowalski ML, Madonini E, Papadopoulos NG, Pfaar O, Sehlinger T, Bergmann KC, Asthma GAaAENGLEUNoEiAa. Validation of the Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN) chamber for trials in allergy: Innovation of a mobile allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1158-66.
18. Boelke G, Berger U, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Gildemeister J, Jutel M, Pfaar O, Sehlinger T, Zuberbier T. Peak nasal inspiratory flow as outcome for provocation studies in allergen exposure chambers: a GA(2)LEN study. *Clin Transl Allergy* 2017;7:33.
19. Voegler T, Goergen F, Bergmann K-C, Boelke G, Salame J, Gildemeister J, Zuberbier T. Technical specifications of the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) chamber: a novel mobile allergen exposure chamber. *Allergo J Int* 2017;26:287-94.
20. Nandkeshore H, Shields K, Recker S, Patel P. Novel Natural Exposure Chamber Technology Mimics Environmental Allergen Levels Whilst Providing Well-Controlled Airborne Allergen Exposures with High Specificity to Allergic Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:Ab226-Ab.
21. Krug N, Hohlfeld JM, Larbig M, Buckendahl A, Badorrek P, Geldmacher H, Behnke W, Dunkhorst W, Windt H, Loedding B, Luettig B, Koch W. Validation of an environmental exposure unit for controlled human inhalation studies with grass pollen in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1667-74.
22. Hamasaki S, Okamoto Y, Yonekura S, Okuma Y, Sakurai T, Iinuma T, Yamamoto H, Sakurai D, Horiguchi S, Yokota M. Characteristics of the Chiba environmental challenge chamber. *Allergol Int* 2014;63:41-50.
23. Hohlfeld JM, Holland-Letz T, Larbig M, Lavae-Mokhtari M, Wierenga E, Kapsenberg M, van Ree R, Krug N, Bufe A. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010;40:998-1006.
24. Ito K, Terada T, Yuki A, Ichihara T, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Amano K, Ishiguro T, Ro T. Preliminary study of a challenge test to the patients with Japanese cedar pollinosis using an environmental exposure unit. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:694-9.
25. Couroux P, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:62-8.
26. Badorrek P, Dick M, Hecker H, Schaumann F, Sousa AR, Murdoch R, Hohlfeld JM, Krug N. Anti-allergic drug testing in an environmental challenge chamber is suitable both in and out of the relevant pollen season. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:336-41.
27. Jacobs RL, Harper N, He W, Andrews CP, Rather CG, Ramirez DA, Ahuja SK. Responses to ragweed pollen in a pollen challenge chamber versus seasonal exposure identify allergic rhinoconjunctivitis endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:122-7.e8.

28. Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E, Yan R, Switzer A, Phippard D, Togias A, Shamji MH, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy* 2015;70:689-96.
29. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, Jiao L, Wang L, Evans RR, Pirozzi G, Graham NM, Swanson B, Hamilton JD, Radin A, Gandhi NA, Stahl N, Yancopoulos GD, Sutherland ER. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:469-79.
30. Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010;48:426-32.
31. Teixeira RU, Zappellini CE, Alves FS, da Costa EA. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:473-80.
32. de Souza Campos Fernandes S, Ribeiro de Andrade C, da Cunha Ibiapina C. Application of Peak Nasal Inspiratory Flow reference values in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2014;52:133-6.
33. Ottaviano G, Scadding GK, Iacono V, Scarpa B, Martini A, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow and peak expiratory flow. Upright and sitting values in an adult population. *Rhinology* 2016;54:160-3.
34. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology* 2006;44:32-5.
35. Bouzgarou MD, Ben Saad H, Chouchane A, Cheikh IB, Zbidi A, Dessanges JF, Tabka Z. North African reference equation for peak nasal inspiratory flow. *J Laryngol Otol* 2011;125:595-602.
36. Akerlund A, Millqvist E, Oberg D, Bende M. Prevalence of upper and lower airway symptoms: the Skövde population-based study. *Acta Otolaryngol* 2006;126:483-8.
37. Klossek JM, Lebreton JP, Delagranda A, Dufour X. PNIF measurement in a healthy French population. A prospective study about 234 patients. *Rhinology* 2009;47:389-92.
38. Potter PC, Group S. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy* 2003;58:893-9.
39. Caillaud D, Martin S, Segala C, Besancenot JP, Clot B, Thibaudon M, Network FA. Effects of airborne birch pollen levels on clinical symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:43-50.
40. Karatzas K, Voukantsis D, Jaeger S, Berger U, Smith M, Brandt O, Zuberbier T, Bergmann KC. The patient's hay-fever diary: three years of results from Germany. *Aerobiologia* 2014;30:1-11.
41. Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC, Bønløkke JH, de Blay F, Devillier P, Ellis AK, Gerth van Wijk R, Hohlfeld JM, Horak F, Jacobs RL, Jacobsen L, Jutel M, Kaul S, Larché M, Larenas-Linnemann D, Mösges R, Nolte H, Patel P, Peoples L, Rabin RL, Rather C, Salapatek AM, Sigsgaard T, Thaarup S, Yang J, Zieglmayer P, Zuberbier T, Demoly P. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future - an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1035-42.
42. Ellis AK, Steacy LM, Hobsbawn B, Conway CE, Walker TJ. Clinical validation of controlled grass pollen challenge in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:5.
43. Ellis AK, Soliman M, Steacy LM, Adams DE, Hobsbawn B, Walker TJ. Clinical validation of controlled exposure to birch pollen in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:53.
44. Blomgren K, Simola M, Hytönen M, Pitkäranta A. Peak nasal inspiratory and expiratory flow measurements--practical tools in primary care? *Rhinology* 2003;41:206-10.
45. Chaves C, Ibiapina CaC, de Andrade CR, Godinho R, Alvim CG, Cruz Á. Correlation between peak nasal inspiratory flow and peak expiratory flow in children and adolescents. *Rhinology* 2012;50:381-5.
46. Ottaviano G, Lund VJ, Coles S, Staffieri A, Scadding GK. Does peak nasal inspiratory flow relate to peak expiratory flow? *Rhinology* 2008;46:200-3.
47. Wilson AM, Sims EJ, Orr LC, Coutie WJ, White PS, Gardiner Q, Lipworth BJ. Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:344-9.
48. Scadding GW, Calderon MA, Bellido V, Koed GK, Nielsen NC, Lund K, Togias A, Phippard D, Turka LA, Hansel TT, Durham SR, Wurtzen PA. Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *J Immunol Methods* 2012;384:25-32.

Abkürzungsverzeichnis

95 % BCa KI	Bias korrigierte und verstärkte Bootstrap 95 % Konfidenzintervalle
AEC	Allergenexpositions-kammer
AR	Allergische Rhinitis
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
Der p 1	Dermatophagoides pteronyssinus Peptidase 1
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EEU	Environmental Exposure Unit
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second (Einsekundenkapazität)
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
HSM	Hausstaubmilbe
K	Kelvin
km	Kilometer
l	Liter
m	Meter
mm	Millimeter
min	Minuten
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
NEC	Natural Exposure Chamber
ng	Nanogramm
PCT	Particle Containment Tape
PDU	Particle Disperse Unit
PEF	Peak Expiratory Flow (Spitzenfluss bei oraler Expiration)
PNIF	Peak Nasal Inspiratory Flow (Spitzenfluss bei nasaler Inspiration)
r _s	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
TNSS	Totaler Nasaler Symptom Score
TSS	Totaler Symptom Score
VAS	Visuelle Analogskala

Eidesstattliche Versicherung einschließlich ausführlicher Anteilserklärung

„Ich, Georg Bölke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Technische und klinische Validierung einer mobilen Allergenexpositionskammer“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Georg Bölke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Zuberbier T, Abelson MB, Akdis CA, Bachert C, Berger U, Bindslev-Jensen C, **Boelke G**, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Jutel M, Kowalski ML, Madonini E, Papadopoulos NG, Pfaar O, Sehlinger T, Bergmann KC. *Validation of the Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN) chamber for trials in allergy: Innovation of a mobile allergen exposure chamber.* J Allergy Clin Immunol 2017;139:1158-66.

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Entwicklung der Studienunterlagen; Mithilfe bei der Rekrutierung der Probanden; Unterstützung bei der Screening-Untersuchung; Vor- und Nachbereitung des Expositionstages und der notwendigen Materialien; Betreuung der Probanden vor, während und nach der Exposition; Einweisung der Probanden in den Studienablauf; Entwicklung der Datenbank; Übertragen der papierbasierten Primärdaten in die Datenbank; Mitwirkung bei der Literaturrecherche; Mitwirkung bei der Erstellung der Diagramme; Erstellung der ersten Auswertungen; Mitwirkung bei der finalen Auswertung; Mitarbeit bei der Erstellung und Revision des Manuskripts.

Publikation 2: **Boelke G**, Berger U, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Gildemeister J, Jutel M, Pfaar O, Sehlinger T, Zuberbier T. *Peak nasal inspiratory flow as outcome for provocation studies in allergen exposure chambers: a GA(2)LEN study.* Clin Transl Allergy 2017;7:33.

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Entwicklung der Studienunterlagen; Mithilfe bei der Rekrutierung der Probanden; Unterstützung bei der Screening-Untersuchung; Vor- und Nachbereitung des Expositionstages und der notwendigen Materialien; Betreuung der Probanden vor, während und nach der Exposition; Einweisung der Probanden in den Studienablauf; Entwicklung der Datenbank; Übertragen der papierbasierten Primärdaten in die Datenbank; selbstständige Literaturrecherche; selbstständige statistische Auswertung; selbstständige Erstellung der Diagramme; Federführung beim Schreiben, sowie Korrektur und Revision des Manuskripts; korrespondierender Autor.

Publikation 3: Voegler T, Goergen F, Bergmann KC, **Boelke G**, Salame J, Gildemeister J, Zuberbier T. *Technical specifications of the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) chamber: a novel mobile allergen exposure chamber*. Allergo J Int 2017;26:287-94.

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Entwicklung der Studienunterlagen für die klinischen Untersuchungen; Mithilfe bei der Rekrutierung der Probanden; Unterstützung bei der Screening-Untersuchung; Vor- und Nachbereitung des Expositionstages und der notwendigen Materialien für die klinische Validierung; Betreuung der Probanden vor, während und nach der Exposition; Einweisung der Probanden in den Studienablauf; Übertragen der papierbasierten Primärdaten der klinischen Validierung in die Datenbank; Mitwirkung bei der Literaturrecherche; Mitwirkung bei der Erstellung der Diagramme; Mitwirkung beim Schreiben des Manuskripts; Mitarbeit bei der Korrektur und Revision des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Zuberbier T, Abelson MB, Akdis CA, Bachert C, Berger U, Bindslev-Jensen C, Boelke G, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Jutel M, Kowalski ML, Madonini E, Papadopoulos NG, Pfaar O, Sehlinger T, Bergmann KC. Validation of the Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN) chamber for trials in allergy: Innovation of a mobile allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1158-66.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.025>

Impact-Faktor 2016: 13,081

Boelke G, Berger U, Bergmann KC, Bindsløv-Jensen C, Bousquet J, Gildemeister J, Jutel M, Pfaar O, Sehlinger T, Zuberbier T. Peak nasal inspiratory flow as outcome for provocation studies in allergen exposure chambers: a GA(2)LEN study. *Clin Transl Allergy* 2017;7:33

<https://doi.org/10.1186/s13601-017-0169-4>

Impact-Faktor 2016: 3,239

Voegler T, Goergen F, Bergmann KC, Boelke G, Salame J, Gildemeister J, Zuberbier T. Technical specifications of the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) chamber: a novel mobile allergen exposure chamber. *Allergo J Int* 2017;26:287-94.

<https://doi.org/10.1007/s40629-017-0040-0>

Impact-Faktor 2016: Es liegt noch kein Impact-Faktor vor.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten

1. Zuberbier T, Abelson MB, Akdis CA, Bachert C, Berger U, Bindslev-Jensen C, **Boelke G**, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Jutel M, Kowalski ML, Madonini E, Papadopoulos NG, Pfaar O, Sehlinger T, Bergmann KC. *Validation of the Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN) chamber for trials in allergy: Innovation of a mobile allergen exposure chamber.* J Allergy Clin Immunol 2017;139:1158-66.
2. **Boelke G**, Berger U, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Gildemeister J, Jutel M, Pfaar O, Sehlinger T, Zuberbier T. *Peak nasal inspiratory flow as outcome for provocation studies in allergen exposure chambers: a GA(2)LEN study.* Clin Transl Allergy 2017;7:33.
3. Voegler T, Goergen F, Bergmann KC, **Boelke G**, Salame J, Gildemeister J, Zuberbier T. *Technical specifications of the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) chamber: a novel mobile allergen exposure chamber.* Allergo J Int 2017;26:287-94.

Poster

1. Bergmann KC, Sehlinger T, **Boelke G**, Zuberbier T. *Clinical validation of a mobile environmental allergen exposure chamber.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Congress 2015, Barcelona, Spain.
2. Bergmann KC, Zuberbier T, Salame J, Sehlinger T, **Bölke G**. *Technical and clinical validation of a mobile chamber for allergen exposure tests.* XXIV World Allergy Congress 2015, Seoul, Korea.
3. Bergmann KC, Sehlinger T, **Bölke G**, Berger U, Zuberbier T. *Pollen Exposure in a Mobile Exposure Chamber: Comparing Real-Life Symptoms with Exposure Symptoms.* XXIV World Allergy Congress 2015, Seoul, Korea.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Besonderer Dank geht an Professor Dr. med. Karl-Christian Bergmann für seine hervorragende Betreuung, das vorbildhafte Engagement, die vielen Ideen und Anregungen, das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten, und die umfassende Unterstützung von der Anmeldung bis zur Fertigstellung der Promotion.

Weiterhin bedanke ich mich bei Professor Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, das Vertrauen in die Arbeit, die wissenschaftliche Betreuung und nicht zuletzt die große Unterstützung durch seine wissenschaftliche Erfahrung.

Ich danke allen Mitarbeitern der Expositions-kammer, im besonderen Torsten Sehlinger für seine unermüdlichen technischen Entwicklungen und Julia Gildemeister für ihren Fleiß und ihr Durchhaltevermögen während der gesamten Studienzeit.

Mein herzlicher Dank geht an meine Mitdoktoranden Barbora Werchan und Matthias Werchan für die tatkräftige Unterstützung und den motivierenden Gedankenaustausch an langen gemeinsamen Arbeitstagen.

Außerdem geht ein ganz besonderer Dank an die vielen freiwilligen Probanden, ohne welche die Studie nicht durchgeführt hätte können.

Meiner gesamten Familie danke ich von ganzem Herzen für die kompromisslose Unterstützung während des gesamten Studiums.