Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Einfluß des Kirby®-Reinigungssystems auf die Innenraumallergenkonzentration in Teppich- und Matratzenstaub

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Su-Yun Szegedi, geb. Kim,
aus Seoul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Lau

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Kleine-Tebbe

3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Vogelberg

Datum der Promotion: 19. November 2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Fragestellung	11
3. Material und Methoden	13
4. Ergebnisse	20
5. Diskussion	34
6. Zusammenfassung	39
7. Literaturverzeichnis	41
8. Anhang	50
8.1 Abkürzungsverzeichnis	50
8.3 Publikationsliste	51
8.4 Danksagung	52
8.2 Lebenslauf	
8.5 Selbständigkeitserklärung	54

1 Einleitung

Allergische Erkrankungen nehmen in westlichen Industrienationen seit einigen Jahrzehnten stetig zu (Burr 1989, Ninan 1992, Platt-Mills 1997, Rönmark 2009).

Dies stellt nicht nur eine wachsende volkswirtschaftliche und gesundheitsökonomische Belastung dar, sondern ist auch von erheblicher medizinischer Relevanz und großem wissenschaftlichem Interesse.

Das allergische Asthma bronchiale gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter (Sennhauser 2005), in der Bundesrepublik Deutschland sind ca. 10% aller Kinder betroffen (von Mutius 1994, Steering Committee 1998). Auf die Manifestation der Erkrankung haben sowohl genetische als auch Umweltfaktoren wesentlichen Einfluss; das exakte Zusammenwirken zwischen genetischer Prädisposition und weiteren prädisponierenden Faktoren in den ersten Lebensjahren ist noch nicht erschöpfend verstanden. Für den steigenden Trend in den letzten Jahrzehnten weltweit jedenfalls ist die Ursache wahrscheinlich nicht in den genetischen Faktoren, sondern eher in den Umweltfaktoren anzunehmen, die wiederum auf die Epigenetik wie beispielsweise die Methylierung der DNA und der damit verbundenen Genexpression wirken können (Prescott 2003).

Zahlreiche Studienergebnisse weisen darauf hin, dass zu den wichtigsten Risikofaktoren für die spätere Entwicklung von Asthma die Exposition und Sensibilisierung gegenüber den Allergenen der Hausstaubmilbe zählen sowie auch in zumindest einigen wissenschaftlichen Arbeiten gegenüber Haustierallergenen, wie (Epidermisbestandteilen) vom Hund oder (Speichelproteinen) von der Katze (Peat 1996, Sporik 1990, Kühr 1994, Wahn 1997, Custovic 2000). So scheint es etwa eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu geben zwischen der Milbenallergenkonzentration im häuslichen Umfeld von Kindern mit Atopie und dem Risiko für Sensibilisierung und Entwicklung einer Hausstaubmilbenallergie (Lau 1989, Kühr 1994). Wenn auch in anderen Studien kein zwingender Zusammenhang

zwischen früher Milben- und Tierallergenexpositon und späterem allergischem Asthma gefunden werden konnte (Lau 2000), so sind dennoch die Allergenbelastungen direkt wirksam auf die Ausprägung von allergischen Symptomen bzw. Lungenfunktion, also Krankheitsaktivität und medizinischen Behandlungsbedarf des Asthma (Lau 2000, Custovic 2000, Illi 2006), und eine größtmögliche Allergenkarenz wird in aktuellen pädiatrischallergologischen Therapieleitlinien zur Sekundärprävention empfohlen (Wu 2007).

Der Großteil aller kindlichen Asthmatiker weist eine Allergie gegen Milben- und Tierallergene auf (Wahn 1997); gerade die Hausstaubmilbenallergie ist häufig mit einem schwereren Verlauf des Asthma assoziiert (Sporik 1992).

Milben- und Tierallergene zählen (wie auch Pollen oder Schimmelpilzallergene) zu den Inhalationsallergenen. Da sie darüber hinaus im häuslichen Milieu zu finden sind, werden sie im folgenden auch als Innenraumallergene zusammengefasst.

Die Bedeutung von Innenraumallergenen für allergische Atemwegserkrankungen wird neben ihrer Rolle als auslösende Risikofaktoren auch im Rahmen der Sekundärprävention ersichtlich. Durch ausreichende Allergenreduktion, oder noch besser Allergenelimination, kann ein dramatischer Rückgang der Krankheitsaktivität von Inhalationsallergien und Asthma erreicht (Spieksma 1971, van der Heide 1994) bzw. eine Abnahme der bronchialen Hyperreaktivität beobachtet werden (Ehnert 1992).

Besonders deutlich wird die anhaltende Bedeutung von allergenmindernden Maßnahmen im häuslichen Innenraum-Milieu, wenn man bedenkt, dass Menschen in der heutigen Zeit bis 90% ihrer Zeit in Gebäuden verbringen, fast zwei Drittel davon in der eigenen Wohnung (Leech 2002).

Im Hausstaub, der sich aus u.a. menschlichen Hautschuppen, fibrösem Material von Zellulosefasern, verschiedenen Mineralpartikeln aus Baustoffen, festen Teilen von Schaumstoff und aus Plastik wie auch aus Nahrungsmittelbestandteilen zusammensetzt, sind zahlreiche Fremdproteine, etwa von Milben, Tierhaaren oder -epithelien und Schimmelpilzen, zu finden, unter denen die Milbenallergene den wichtigsten Teil ausmachen, denen wir dauerhaft in der häuslichen Umgebung ausgesetzt sind (Platts-Mills

1987). Matratzen gelten als Hauptreservoir der Hausstaubmilben mit den höchsten Allergenkonzentrationen, gefolgt von Teppichen, und Polstermöbeln (Colloff 1998).

Milben sind 170-500 µm große Arthropoden und gehören zur Familie der Spinnentiere. Haupteinflusskriterien auf Wachstum und Lebenszyklus von Milben sind Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Nahrungsquellen (Spieksma 1997, Hart 1998). Die Temperatur ist für die poikilotherme Milbe von entscheidender Bedeutung; ihre metabolischen Prozesse sind abhängig von der Umgebungstemperatur, das Optimum liegt zwischen 20°C und 30°C (Larson et al. 1969, Voorhorst 1969, Colloff 1987). Ebenfalls entscheidend für den Organismus der Milbe ist ihr Wasserhaushalt: ihr Körper besteht zu 75% aus Wasser. Der Wasserhaushalt wird durch aktive und passive Aufnahme aus der Umgebung reguliert und ist auf eine hohe relative Luftfeuchtigkeit angewiesen (>70%) (Larson et al. 1969, Collof 1987, Spieksma 1997, Hart 1998). Nahrung ist praktisch kein limitierender Faktor, da ein ausreichender Vorrat ubiquitär in allen Wohnungen zu finden ist: Milben ernähren sich hauptsächlich aus Hautschuppen von Menschen, desweiteren von Pollen, Bakterien, Pilzen und pflanzlichen Fasern. In den Ausscheidungen der Milbe schließlich befinden sich jene Proteine, die für Sensibilisierungen und allergische Reaktionen beim Menschen verantwortlich sind. Diese allergenen Fäcespartikel der Milben finden sich überall im häuslichen Milieu und reichern sich besonders in Matratzen, Teppichen und Polstermöbeln, im Reservoirstaub, an (Tovey 1981). Durch normale häusliche Aktivitäten gelangen sie in die Luft und werden vom Menschen eingeatmet. Das Hauptallergen der Dermatophagoides species ist das Gruppe 1 Allergen (Der p1, Der f1), das eine Cysteinprotease, also ein Verdauungsenzym, ist und durch proteolytische Zerstörung der tight junctions durch das Lungenepithel eindringen kann zu antigenpräsentierenden Zellen (Thomas 2002). Gruppe 2 Allergene spielen ebenfalls bei

Milben bevorzugen also eine Luftfeuchtigkeit von >70% und eine Temperatur etwa um die 25°C. Das Milbenwachstum wird durch die niedrigen Luftaustauschraten begünstigt, wie sie in vielen Neubauten mit isolierender und energiesparender Bauweise zu finden sind (Korsgaard 1982 und 1998, Wickman 1991, Fahlbusch 1999, Hirsch 2000). Saisonal

der Allergie bzw. Sensibilisierung eine Rolle und entstammen dem Körper der Milbe.

scheinen sich Schwankungen der Milbenkonzentration positiv proportional zur relativen Luftfeuchtigkeit (also Temperatur und Luftfeuchtigkeit) zu finden, mit Höchstkonzentrationen im Spätsommer (Korsgaard 1983, Arlian 1982). Die Milbenallergenkonzentration in den Wohnungen jedoch scheinen sich insgesamt nicht signifikant zu verändern (Kühr 1994).

Die Milben-Spezies, die in Mittel- und Südeuropa, den USA, weiten Teilen Asiens und in Südamerika vorwiegend gefunden werden, sind Dermatophagoides pteronyssinus und farinae (van Bronswijk 1971, Arlian 1991).

In Berlin sind beide Arten in ähnlichen Konzentrationen gefunden worden, dabei überwiegt in den meisten Wohnungen eine der beiden Arten deutlich (Lau 1989). Bei gleichem Außenklima scheint also das Innenklima der Wohnungen verantwortlich dafür zu sein, welche der beiden Arten überwiegt (Groß 2000). Dermatophagoides farinae ist etwa gegen Wasserverlust resistenter als Dermatophagoides pteronyssinus (Arlian 1982, Lau 1989), d.h. in geringerem Masse von der Luftfeuchtigkeit der Umgebung abhängig.

In dieser Arbeit wurden jeweils die Majorallergene der Gruppe 1 dieser beiden Milbenarten berücksichtigt, Der p1 und Der f1. Es ließen sich in der Vergangenheit neben Allergenen der Gruppe 1 und Gruppe 2 weitere Allergen-Gruppen finden, die jedoch klinisch weniger relevant sind (Platt-Mills 1987, Platt-Mills 1997, Chapman 2000). Die meisten Studien zu Milbenallergenen und deren medizinische Bedeutung beziehen sich auf diese Majorallergene der Gruppe 1 Der p1 und Der f1.

Im Vergleich zu den größeren Milbenallergenen sind Tierallergene (Katze: allergen hochpotentes Protein aus Speichel, Hund: Haar- und Epithelbestandteile) sehr klein und bleiben zum großen Teil (etwa 60%) in der Luft, gebunden an Schwebeartikel von 2 bis 10 µm Durchmesser (De Blay 1991, Custovic 1998). Aber auch im Feststaub können hohe Allergenkonzentrationen gefunden werden.

Tierallergene werden durch Personen und Luftaustausch auch in öffentliche Gebäude und beliebige Wohnungen getragen, sodass auch Haushalte ohne Haustierkontakt hohe Belastungen aufweisen können (Lowenstein 1986, Wood 1988, Custovic 1998).

Die medizinischen Leitlinien (Nationale Versorgungsleitlinien in Deutschland, Internationale Pädiatrische Konsensusgruppe (Warner 1998)) empfehlen Allergikern Maßnahmen zur Allergenkarenz (Hausstaubmilbe, Tierallergene) im häuslichen Umfeld zur Sekundärprävention. Evaluierte und effektive Eliminationsverfahren sind jedoch, trotz zunehmender Werbung für vielfältige Mittel wie Filter, Staubsauger oder chemische Mittel, weiterhin eher rar.

Einige Studien zu HEPA-Luftfiltern haben gute Effektivität zur Reduktion von Tierallergenkonzentrationen in der Luft gezeigt (Custovic 1998, Green 1999); jedoch keine relevante Entfernung der Tierallergene aus dem Reservoirstaub (Teppich, Matratze) (Wood 1998, Sulser 2009). Allgemein werden weiterhin haustierfreier Lebensstil in den Wohnungen und Häusern empfohlen und ggfs. zusätzlicher regelmäßiger Einsatz von HEPA-Filtern.

Die Datenlage zur effektiven Senkung der Milbenallergenkonzentrationen im häuslichen Milieu ist ebenfalls unbefriedigend. Fast alle Studien fokussieren hierbei auf die Hauptreservoire der Hausstaubmilbe, Matratze und Teppich.

Schei et al. haben zeigen können, dass die Matratzensorte deutliche Auswirkungen auf die Milbenallergenkonzentration hat; dabei zeigte sich, dass Federkernmatratzen im Vergleich zu Schaumstoffmatratzen viermal weniger Milbenallergenbelastung aufwiesen (Schei 2002). Dort wurde auch ersichtlich, dass zudem ein Standard-Matratzenbezug aus Baumwolle, der nicht einmal gezielt undurchlässig für Allergene gebaut worden war, die Milbenallergenkonzentration in den Schaumstoffmatratzen drastisch senken konnte. Für die Effektivität von Matratzen-Encasings gibt es mittlerweile zahlreiche positive Daten. Am effektivsten scheinen Matratzen-Encasings in Kombination mit der Eliminierung von Teppich- und Polstermöblierung die Allergenbelastung im Haus zu senken (Hill 1996).

In einer Studie über Encasings versus Plazebo wie auch versus Akarizid-Behandlung (Acarosan) zeigte sich, dass am stärksten Matratzen-Encasings eine mindernde Wirkung auf Der p1-Konzentrationen hatten und, im Gegensatz zu Akarizid-Behandlung und Plazebo, darüberhinaus sogar deutlich signifikante Besserung von allergischen Symptomen bzw. bronchialer Hyperreaktivität brachten (Ehnert 1992, van der Heide 1997). Auch eine weitere plazebo-kontrollierte Studie (Halken 2003) konnte zeigen, das der Einsatz von Encasings für Matratze und Kissen effektiv sowohl die Milbenallergenkonzentration senken konnte wie auch den Bedarf an Inhalationssteroiden zur Behandlung allergischer Symptome sigifikant reduzierte.

Zeigte sich in der o.g. Studie von van der Heide et al. die Akarizid-Behandlung zwar auch erfolgreich (wenn auch weniger deutlich als Encasings, und nicht bezüglich der klinischen Symptomatik), sind die Ergebnisse für Akarizide und chemische Mittel insgesamt gemischt. Tovey et al. haben in einer anderen Studie gefunden, dass der Einsatz von Gerbsäure in Hersteller-empfohlener Dosierung Allergenkonzentrationen von Der p1 nicht ausreichend senken kann (Tovey 1992, Lau 2002); der Einsatz von Benzylbenzoat zeigte signifikante spätere Reduktionen der Milbenallergenkonzentrationen in Teppich, aber nicht in den behandelten Matratzen (Lau 1991).

Wenig befriedigend fielen auch die Ergebnisse von Studien zu mechanischer oder physikalischer Milbenallergenreduktion in Teppichen und Matratze bisher aus. Überlegungen, allein durch erhöhte Luft- und Wärmeaustauschraten in Häusern mit vorhandener hoher Belastung an Der p1 diese senken zu können, haben sich beispielsweise in Neuseeland nicht als erfolgreich erwiesen (Crane 1998). In einer anderen Studie in Großbritannien wiederum hat die Kombination von mechanischer Ventilation mit intensivem Staubsaugen inklusive HEPA-Filtern am deutlichsten zu einer sigifikanten Reduktion von Der p1-Konzentrationen geführt (Warner 2000).

Die Ergebnisse zum Einsatz von Staubsaugern als mechanische häusliche Maßnahme sind sehr gemischt und insgesamt nicht vielversprechend. Die produzierenden Firmen werben häufig mit besonderer allergeneliminierender Wirkung ihrer Staubsaugermodelle durch speziellen Bautyp oder zusätzliche Filter. Jedoch haben sich diese Annahmen bisher

oft nicht in Studien nachweisen lassen, wenn auch z.B. verschiedene Baumodelle von Staubsaugern durchaus unterschiedliche Effekte zu zeigen scheinen (Hegarty 1995). Einige Studien konnten keine Verbindung zwischen Milbenzahl oder Milbenallergenkonzentration und Staubsaugen bzw. Intensität von Staubsaugen zeigen (Arlian 1982, van der Hoeven 1992). Auch Sercombe et al. haben gefunden, dass Staubsaugen bei Teppichen keine Reduktion der Gesamt-Milbenallergenkonzentration herbeiführt (Sercombe 2007). Vielmehr führe Staubsaugen zu einer Redistribution und Umverteilung des Staubs in den verschiedenen Schichten des Teppichs; dabei scheinen die tieferen Schichten die größten Allergenmengen aufzuweisen und vom Staubsaugen am wenigsten beeinflusst zu sein. Ebenso kamen Popplewell et al. zu dem Schluss, dass der Einsatz von verschiedenen untersuchten Staubsaugern keine Reduktion der Der p1-Konzentration in den Teppichen bewirkte (Popplewell 2000). Für Staubsauger mit HEPA-Filtern gab es jedoch eine signifikante Reduktion der Fel d1-Konzentration in Teppich und Matratze sowie signifikant verminderte Konzentration von Can f1 in der Matratze, was auch mit Besserung der klinischen Symtomatik einherging (nicht bei den übrigen Staubsaugern). Unter Laborbedingungen ließ sich zeigen, dass der Einsatz von kombinierten Dampfstaubsaugern (mit Temperaturen von 150°C) die Milbenbelastung und Konzentration von Der p1 in Teppich im Labor drastisch senken konnte (Colloff 1995). In einer weiteren Studie, die Dampfbehandlung von Teppich im Vergleich zu Nassreinigung und konventionellem Staubsaugen untersuchte, fand sich, dass normales Staubsaugen weniger effektiv war, und dabei arbeitsintensiver, als Dampfbehandlung (de Boer 1990).

2 Fragestellung

Die Staubsauger-Geräte der Firma Kirby erfreuen sich trotz ihrer vergleichsweise sehr hohen Anschaffungskosten (500-1000 Euro und höher) seit vielen Jahrzehnten bei einem Kreis von Kunden weltweit großer Beliebtheit. Die aufrecht stehenden Staubsauger gelten als außerordentlich saugkräftig. Dies wird von Vertretern der Firma damit erklärt, dass der Motor nicht wie bei anderen Geräten lediglich Luft und Staub ins Gerät ansauge, sondern aktiv größere Mengen Luft in den Boden ausstoße, um sie gleichzeitig wieder anzusaugen. Dies erfolgt im Bereich unter dem Saugkopf, der von der Umgebung mit Bürsten abgegrenzt ist. Bei dieser aktiven Umwälzung von Luftmengen werde sowohl das Gewebe in den tieferen Schichten aufgelockert und der Staub aufgewirbelt als auch jener Staub besonders effektiv eingesaugt und entfernt. Bei einer Demonstration eines solchen Kirby-Gerätes ist jedenfalls bei Augenschein auffällig, dass nach einer kurzen Teppichsaugung eine größere Menge Feststaub anfällt als üblicherweise.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob durch die Anwendung der Kirby-Geräte neben der größeren Staubmenge gegebenenfalls, wie von der Produktionsfirma beworben, tatsächlich eine größere Menge an Innenraumallergenen gewonnen bzw. eliminiert werden könne. Dabei interessierten im besonderen die Allergene der Hausstaubmilbe, die vorwiegend im Sedimentstaub in Teppich und Matratze zu finden sind, sowie die Sedimentbestände der (vorwiegend luftgebundenen) Allergene von Hund und Katze.

Abbildung 1:



Kirby G Ultimate (inkl. Zubehör, war für die Studie nicht im Gebrauch)

3 Material und Methoden

Geräte

- Staubsauger Kirby G Ultimate

- Feinwaage, AE 200 Mettler, D

- Grobwaage, PE 3000/9 Mettler, D

- Rotator, Modell 528 Labinco, NL

- Washer, Columbus Plus TECAN, D

- Elisa-Reader, DIAS Dynatech, D

Zubehör/Verbrauchsmaterialien

Allergen-Schnelltest auf Hausstaubmilben
 Bio-Check Allergen Control, Nr. 6400958
 Draeger, D

- Papierfilter zur Staubgewinnung von Kirby, Porendurchmesser 8-12 µm

- 12ml PS-Röhrchen, GLKL Greiner Labortechnik, D

- Serumstempel, Nr. 50053420 Sarstedt, D

- 10ml Injektionsspritze Braun, D

- Filter 1,2 µm Porendurchmesser, Minisart NML Sartorius, D

- 3,5ml RAST-Röhrchen Sarstedt, D

- Mikrowell Module U16 Maxisorb Loose und Rahmen Intermed Nunc, DK

- Bovines Serum Albumin, A-7030 Sigma Chemical Co., USA

- ABTS, A-1888 Sigma Chemical Co., USA

Reagenzien

- Extraktionspuffer: 0,125M Ammoniumhydrogencarbonat

0,1% Natriumazid

- coating buffer, pH 9,6: 1,59g Na₂CO3

2,93g NaHCO3 ad 1I aqua dest.

- PBS-Tween, pH 7,4: 8g NaCl

(Waschpuffer) 0,2g KH₂PO4

1,15g Na₂HPO4*2H₂O

0,2g KCl ad 1I agua dest.

und 500µm Tween 20

- Blocking solution, 1%: 1g BSA wird zu 100ml PBS-Tween dazugegeben

- Substratlösung, pH 4,2: für 500ml Substratlösung 147ml Lösung A und

103ml Lösung B vermischen und auf 500ml mit aqua

dest. auffüllen

(Lösung A: 19,21g $C_6H_8O_7*H_2O$ ad 1I aqua dest.)

(Lösung B: 53,65g NA₂HPO₄*12H₂O ad 1I aqua dest.).

Zu diesem Citrat-Phosphat-Puffer anschliessend 274mg ABTS hinzugeben.

Studiendesign

Es wurden 14 Haushalte (10 aktive Teilnehmer, 4 Plazebo) eingeschlossen. Die Fallzahlabschätzung wurde von dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Charité Mitte durchgeführt. Die Studie war als Pilotstudie angelegt, eine zufällige Randomisierung im Verhältnis 2:1 erfolgte dort. Voraussetzung waren vorwiegende Bodenmöblierung mit Teppich/Auslegware in der Wohnung und eine Allergenkonzentration von mindestens 2000ng/g Der p1+ Der f1 im Teppichstaub. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte sowohl aus der Ambulanz der Charité als auch extern.

Das Screening der Mindestbelastung der Teppiche an Der p1 und Der f1 erfolgte mittels eines Schnelltests zur Bestimmung der Milbenallergenkonzentration, dem Draeger Bio-Check Allergen Control Schnelltest. Einschlusskriterium war ein Ergebnis des Schnelltests von mindestens 2000 ng Milbenallergen (Der p1+Der f1) pro g Teppichstaub (Draeger-Ergebnis T=C oder T>C).

In der aktiven Behandlungsgruppe wurden an den Tagen 1-14 täglich Staubproben gewonnen, jeweils durch 1-minütiges Saugen eines 1m² grossen Areals sowohl auf dem Teppich wie auch auf der Matratzenoberfläche. Die Behandlung bestand darin, den gesamten Teppich und die gesamte Matratze an Tag 1-13 nach der Probengewinnung jeweils zusätzlich mit dem Kirby-Gerät zu saugen, 15 min für den Teppich und 5 min für die Matratze. Die Einsätze wurden täglich protokolliert. An Tag 14 erfolgte die letzte Probensammlung.

16

In der Plazebogruppe wurden nur an Tag 1 und Tag 14 Staubproben mit dem Kirby-Gerät gesammelt. Diese Teilnehmer waren angewiesen, Teppich und Matratze mit ihrem üblichen, hauseigenen Staubsauger 2 x pro Woche zu saugen.

Probengewinnung

Die Staubproben wurden mit zwei Kirby-Geräten der Serie G Ultimate gesammelt, die statt mit einem Staubsaugerbeutel mit Papierfiltern ausgestattet waren, die nach jedem Einsatz und für jede Probengewinnung neu ausgetauscht wurden. Es wurden die firmeneigenen Standard-Filter eingesetzt, die üblicherweise bei der Einweisung und dem Verkauf des Geräts zur Demonstrierung der gewonnenen Staubmenge dienen, mit einer Filterung für Partikel der Größe 8-12 µm.

Die Staubfilter mit dem gesammelten Feststaub wurden in luftdicht verschließbare Plastikbeutel verpackt und von den Probanden per Post ans Labor gesandt. Dort wurden die Staubproben sofort verarbeitet oder bei +4°C gelagert.

Staubaufbereitung

Die Staubproben wurden gewogen und dann in Reagenzröhrchen abgefüllt. Durch Zugabe von Extraktionspuffer wurden Verdünnungen hergestellt. Dabei wurden die Staubproben je nach Probemenge unterschiedlich verdünnt.

Beispiel: 1: 10 Verdünnung bei 0,4g Staubmenge (Zugabe von 4ml Puffer)

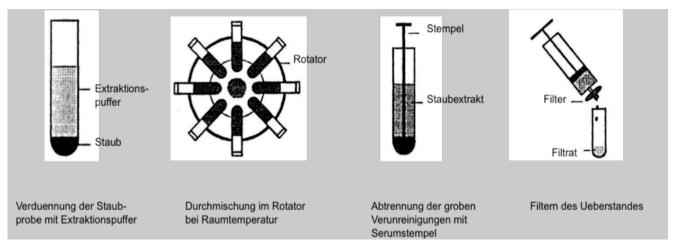
1 : 20 Verdünnung bei 0,3g Staubmenge (Zugabe von 6ml Puffer)

Die verschlossenen Reagenzröhrchen wurden für zwei Stunden in einen Rotator verbracht, um die Staublösungen bei Raumtemperatur gut zu durchmischen. Anschließend erfolgte die Abtrennung grober Verunreinigungen durch den Einsatz eines Serum-Stempels, durch den diese Partikel an den Boden des Röhrchens gedrückt wurden. Der Überstand wurde

erneut gefiltert, indem er mithilfe einer 10ml-Spritze durch einen nicht-proteinbindenden Filter mit einem Porendurchmesser von 220nm gedrückt wurde.

Dieses Filtrat wurde zur weiteren Bestimmung der Allergenkonzentrationen verwendet bzw. in RAST-Röhrchen bei -20°C gefroren gelagert.

Abbildung 2: Staubaufbereitung



Allergenquantifizierung

Allgemeine Erläuterung:

Die Messung der Allergenkonzentrationen (Der p1, Der f1, Fel d1, Can f1) erfolgte mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent Assay) nach M.D. Chapman.

Dabei wird eine Mikrotiterplatte zunächst mit einem Antikörper beschichtet, der spezifisch gegen das zu bestimmende Antigen gerichtet ist. Darauf wird die das Antigen enthaltende Probe aufgetragen sowie ebenfalls ein Standard, der das zu messende Antigen in definierten Konzentrationen enthält. Anschließend bindet ein weiterer Antikörper, der zusätzlich enzymgekoppelt ist, spezifisch an das an den primären Antikörper gebundene Antigen. Bei Zugabe einer Substratlösung wird dann das Enzym aktiviert, welches daraufhin zu einer Umwandlungsreaktion der Lösung führt. Dies kann durch Zugabe einer Entwicklungslösung farblich markiert werden. Aus der photometrisch gemessenen Extinktion schließlich lässt sich mithilfe einer Standardkurve die Konzentration des Antigens bestimmen.

Spezielle Durchführung:

Die Mikrotiterplatten wurden mit 100µl/well der entsprechenden Antikörperlösung beschichtet (jeweils 10 µl Stocklösung des primären Antikörper (Ak)- gegen Der p1, Ak gegen Der f1, Ak gegen Fel d1, Ak gegen Can f1 – auf 10ml coating buffer). Die Platten wurden mit Folie verschlossen und bei +4°C inkubiert.

Nach der Inkubation wurden überschüssige Antikörper durch dreimaliges Waschen mit PBS-Tween-Lösung entfernt. Dann erfolgte durch Zugabe von 200µl/well Blocking Solution die Sättigung unspezifischer Bindungen für 1-2 Stunden. Die Platten wurden erneut dreimalig mit PBS-Tween-Lösung gewaschen.

Dann wurden zu je 100µl/well sowohl die zu bestimmenden Proben auf die Platten aufgetragen als auch die Standards in Doppelbestimmungen.

Die Proben wurden jeweils unverdünnt, in einer Verdünnung von 1:10 und zusätzlich in der Verdünnung 1:100 aufgetragen. (Zur Herstellung dieser Verdünnungen wurde Blocking Solution verwendet. Beispiel: für 1:10 Verdünnung 50 µl Staubprobe + 450 µl Blockpuffer.) Für die Standardreihen wurden die Antigen-Standard-Stocklösungen ebenfalls mit Blocking Solution verdünnt, dabei erfolgten die Verdünnungen entsprechend des Protokolls in linearer Verdünnungsreihe mit jeweils zehn Verdünnungsstufen, beginnend mit Verdünnung 1:10. (Beispiel: Konzentrationen für Der p1 und Der f1 von 250 ng/ml in erster Verdünnung bis 0,48ng/ml in letzter Verdünnung. Fel d1: 20mU/ml bis 0,04mU/ml. Can f1: 500IU/ml bis 0,9IU/ml.)

Desweiteren wurden zur Negativkontrolle zwei wells blank gelassen.

Nach der Inkubationszeit von 24 Stunden bei +4°C erfolgte dreimaliges Waschen der Platten, um überschüssige Antigene und ungebundene Probenreste zu entfernen. Zum Auftragen des zweiten Antikörpers wurden die jeweiligen Ak-Stocklösungen durch Zugabe von Blocking Solution zu 1:1000 verdünnt. Diese Ak-Verdünnungen wurden dann mit 100µl/well aufgetragen.

Nach einstündiger Inkubation erfolgte dreimaliges Waschen der Platten mit PBS-Tween-Lösung. Anschließend wurde das Substrat in Verdünnung von 1:1000 zu 100µl/well aufgetragen. (POD für Der p1, Der f1, Fel d1 von Sigma S 5512 – Lyophilisat 0,1mg mit 200µl Aqua dest. und 200 µl Ethylenglycol aufgelöst und bei -20°C gelagert; POD für Can f1 Goat Anti-Rabbit)

Die Platten wurden für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend sechsmal gewaschen.

Zur Entwicklung der Reaktion wurde je 100µl/well ABTS-Lösung aufgetragen (unmittelbar zuvor wurde die ABTS-Lösung mit Wasserstoffperoxid versetzt, im Volumen-Verhältnis 1:1000). Dann wurde die Reaktion nach 5-10 Minuten Reaktionszeit in Dunkelheit bei Raumtemperatur gestoppt, durch Zugabe von 2mM Natriumazid je 100 µl/well.

Die Photometrische Extinktionsmessung erfolgte in einem ELISA-Reader bei 405 nm. Die Ergebniswerte (Konzentrationen) wurden in einem Koordinatensystem aufgetragen, in welchem die Konzentrationen der Standards eine Standardkurve darstellten, mit den Standardkonzentrationen auf der x-Achse und den Extinktionswerten auf der y-Achse. An der Standardkurve ließen sich dann anhand der gemessenen Extinktionen die Konzentrationen der Antigene (Allergene) ablesen und, nach jeweiliger Berücksichtigung von Verdünnungsfaktor der Proben und Verdünnung bei der Staubprobenaufbereitung, ausrechnen.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS. Wegen der kleinen Zahl an Studienteilnehmern wurde als Grundlage für statistische Vergleiche der Wilcoxontest und der Mann-Whitney-U-Test gewählt. Werte von p = 0,05 oder p < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse / Results

Es wurden die Staubproben von Teppich und Matratze von 10 Familien in der Behandlungsgruppe an den Tagen 1, 3, 6, 10 und Tag 14 sowie von 4 Familien in der Plazebogruppe an den Tagen 1 und 14 gesammelt und auf die Konzentration von Der f1, Der p1, Fel d1und Can f1 untersucht.

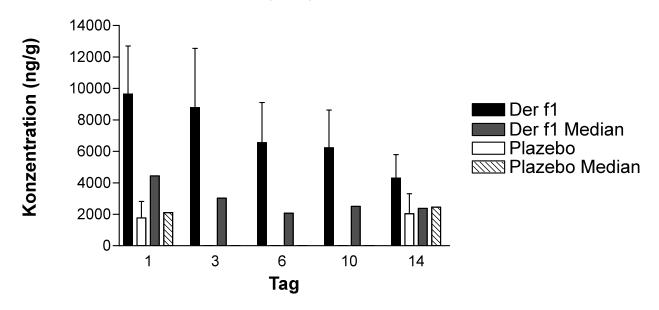
Wie aus dem Vorscreening der teilnehmenden Haushalte erwartet, wiesen sämtliche Probandenfamilien Milbenallergen-Konzentrationen (Der f1 + Der p1) in Teppich und Matratze auf; vorherrschend war das Allergen Der f 1. Dagegen war Der p 1 allein in 4 Fällen in Teppich und in drei Fällen in der Matratze in nachweisbaren Konzentrationen zu finden, und auch die Tierallergene Fel d1 und Can f1 wurden, da ohne Vorscreening, daher zufällig und in kleineren Probandenfallzahlen gefunden.

Lediglich in einer Familie war die makroskopische Menge der Staubproben an Tag 3, 6 und 10 so gering, dass auf die Allergenkonzentrationsbestimmung an diesen Verlaufstagen verzichtet wurde. Ansonsten konnten alle Proben dem Studienprotokoll gemäß in ausreichenden Mengen gesammelt und untersucht werden.

Folgend werden die erhobenen Mittelwerte mit Standardabweichung und Mediane der Konzentrationen im Zeitverlauf graphisch dargestellt, sowohl für die Interventionsgruppe wie für die Kontrollgruppe, nach einzelnen Allergenen in je Teppich und Matratze.

Danach werden Anfangs- und Endkonzentrationen (Mediane) aller untersuchten Allergene in Teppich und Matratze verglichen.

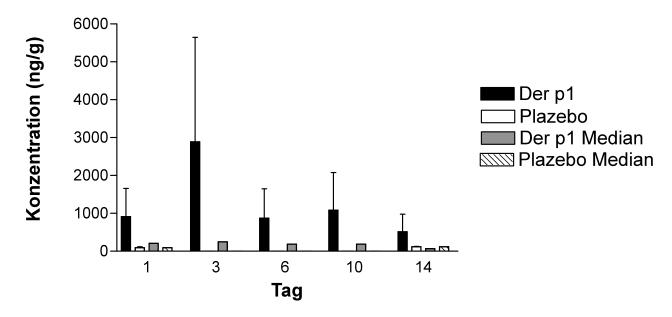
Der f1 - Verlauf Allergenkonzentration Teppich Mittelwerte (SEM)/ Median



Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	10	9	9	9	10
Minimum	364	444	254	411	159
Maximum	29850	34250	22354	22474	14446

Plazebogruppe	Tag1	Tag14
N	4	4
Minimum	225	251
Maximum	2625	2983

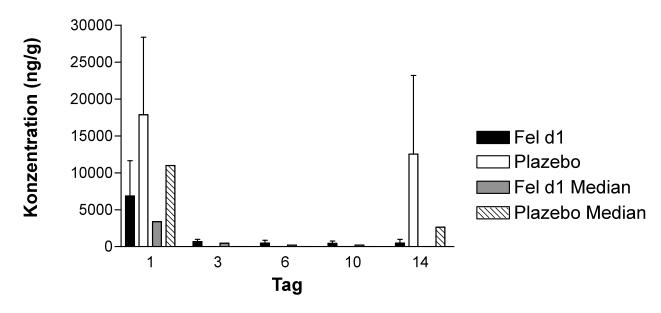
Der p1 - Verlauf Allergenkonzentration Teppich Mittelwerte (SEM)/ Median



Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	4	3	3	3	4
Minimum	82	0	0	0	0
Maximum	3145	8411	2422	3064	1908

Plazebogruppe	Tag1	Tag14
N	2	2
Minimum	76	110
Maximum	110	126

Fel d1- Verlauf/ Plazebo Allergenkonzentration Teppich Mittelwerte (SEM)/ Median

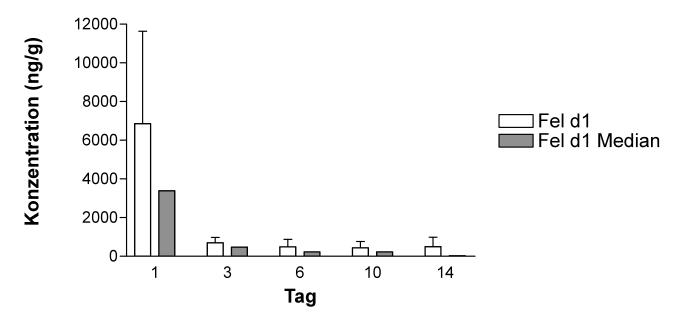


Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	4	3	3	3	4
Minimum	96	363	0	0	0
Maximum	20536	1251	1241	1077	1949

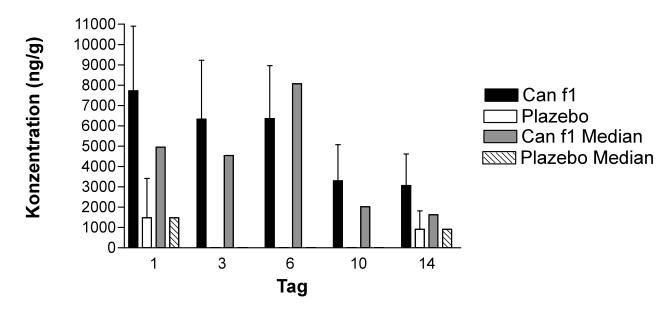
Plazebogruppe	Tag1	Tag14
N	4	4
Minimum	1225	402
Maximum	48296	44424

Die Fallzahlen der Fel d1-Ergebnisse erklären sich wie zuvor beschrieben bei Der p1. In diesem Verlauf zeigt sich der größte Konzentrationsabfall deutlich in den ersten Tagen. Um die Allergenreduktion von Fel d1 in der Interventionsgruppe klarer zu zeigen, wurde im folgenden Diagramm auf die Plazebogruppe verzichtet:

Fel d1- Verlauf Allergenkonzentration Teppich Mittelwerte (SEM)/ Median



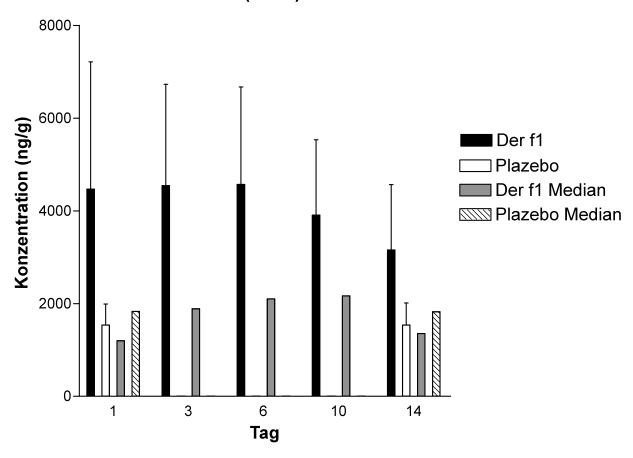
Can f1 - Verlauf Allergenkonzentration Teppich Mittelwerte (SEM)/ Median



Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	6	5	5	5	6
Minimum	113	166	203	0	0
Maximum	18044	15550	13422	9422	9108

Plazebogruppe	Tag1	Tag14
N	2	2
Minimum	122	137
Maximum	2847	1684

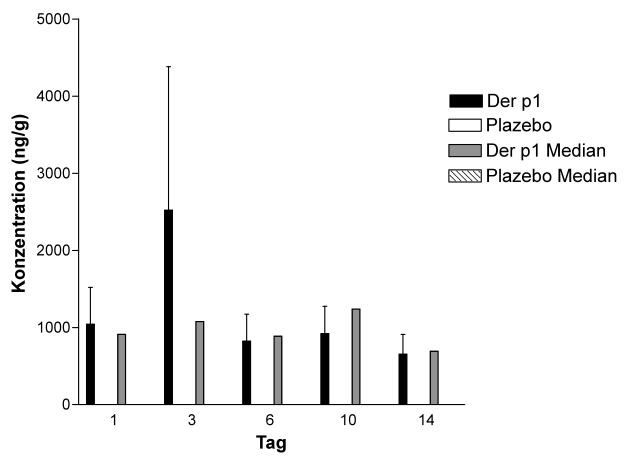
Der f1 - Verlauf Allergenkonzentration Matratze Mittelwert (SEM)/ Median



Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	10	9	9	9	10
Minimum	200	235	214	117	0
Maximum	28124	19674	18770	12718	11398

Plazebogruppe	Tag1	Tag14
N	4	4
Minimum	231	184
Maximum	2262	2313

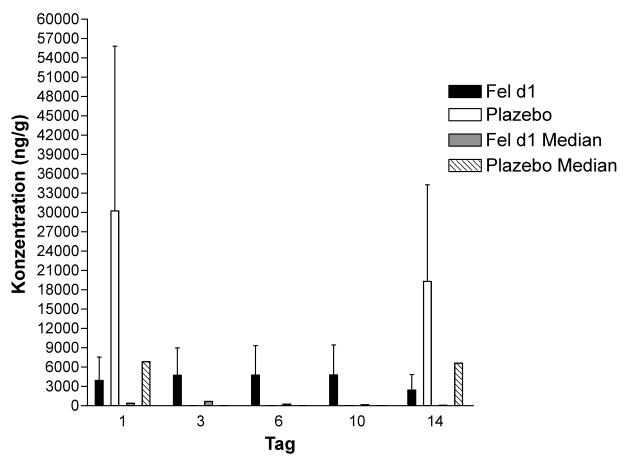
Der p1- Verlauf Allergenkonzentration Matratze Mittelwert (SEM)/ Median



Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	3	3	3	3	3
Minimum	285	267	186	212	189
Maximum	1928	6216	1395	1309	1079

Plazebogruppe	Tag1	Tag14
N	0	0
Minimum		
Maximum		

Fel d1- Verlauf Allergenkonzentration Matratze Mittelwert (SEM)/ Median

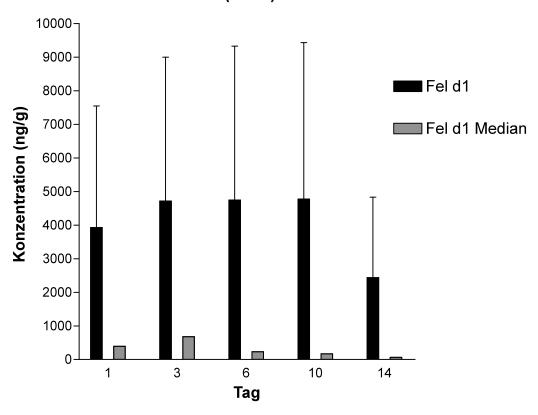


Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	4	3	3	3	4
Minimum	147	203	108	69	0
Maximum	14776	13272	13904	14088	9624

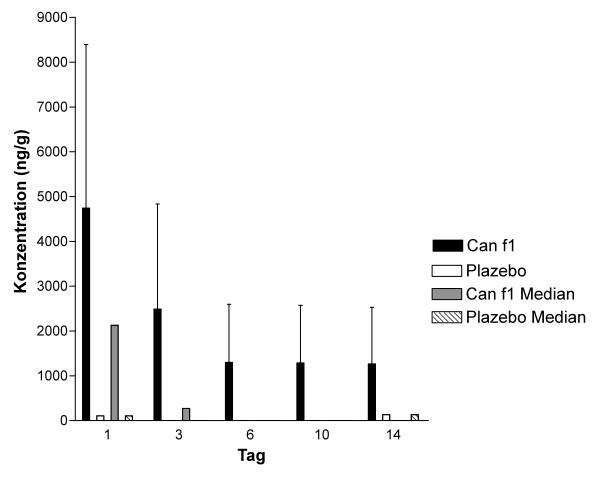
Kontrollgruppe	Tag1	Tag14
N	4	4
Minimum	441	502
Maximum	106792	63496

Es folgt ein Diagramm ohne Plazebodaten, um die Interventionsergebnisse besser darzustellen:

Fel d1- Verlauf Allergenkonzentration Matratze Mittelwert (SEM)/ Median



Can f1- Verlauf Allergenkonzentration Matratze Mittelwert (SEM) / Median

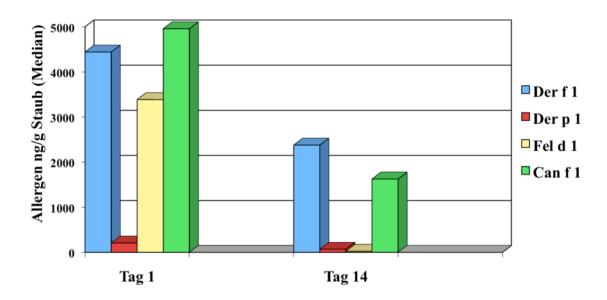


Interventionsgruppe	Tag1	Tag3	Tag6	Tag10	Tag14
N	4	3	3	3	4
Minimum	149	0	0	0	0
Maximum	11954	7186	3894	3863	3796

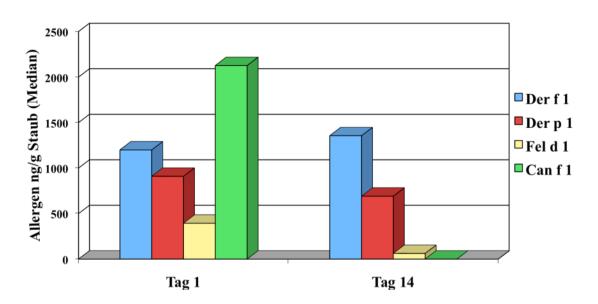
Kontrollgruppe	Tag1	Tag14
N	1	1
Minimum	108	133
Maximum	108	133

Reduktion der Allergenkonzentrationen (Median) von Start- bis Endpunkt der Intervention:

Allergenreduktion Tag 1 vs. Tag 14 Teppich



Allergenreduktion Tag 1 vs. Tag 14 Matratze



Es folgt die statistische Analyse anhand des (nichtparametrischen) Wilcoxon-Tests.

Betrachtet wurden die Differenzen zwischen Allergenkonzentrationen an Tag1 und Tag14, es wurden die Behandlungshaushalte (Intervention) und die unbehandelten Kontrollhaushalte (Plazebo) verglichen.

Für das Milbenallergen Der dp1 und die Tierallergene wurden nur die Fälle analysiert, die nachweisbare Allergenkonzentrationen an Tag1 aufwiesen, daher reduzieren sich die Fallzahlen entsprechend.

Ergebnisse Teppich:

	Teppich	Milbe Der f1 Differenz zw. Tag1-14	Milbe Der p1 Differenz zw. Tag1-14	Katze Fel d1 Differenz zw. Tag1-14	Hund Can f1 Differenz zw. Tag1-14
Intervention	N	10	4	4	6
	Median	3020	138	3365	3438
	Mittelwert	5346	399	6353	4659
Plazebo	N	4	2	4	2
	Median	-146	-25	3861	573
	Mittelwert	-270	-25	5343	573
Exakte Signifikanz (= p)		0,024	0,133	0,886	0,143

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der Milbenallergenkonzentration auf Teppichen nach 14tägiger Behandlung für Der f 1.

Bei den übrigen Allergenen zeigte sich tendenziell eine Reduktion, das Signifikanzniveau von p=0,05 wurde jedoch verfehlt.

Ergebnisse Matratze:

	Matratze	Milbe Der f1 Differenz zw. Tag1-14	Milbe Der p1 Differenz zw. Tag1-14	Katze Fel d1 Differenz zw. Tag1-14	Hund Can f1 Differenz zw. Tag1-14
Intervention	N	10	3	4	3
	Median	56	97	331	2126
	Mittelwert	1308	388	1490	3477
Plazebo	N	4	0	4	1
	Median	-2		1505	-24
	Mittelwert	3		10925	-24
Exakte Signifikanz (= p)		0,839		0,886	0,500

Die Analyse von Der p 1 entfiel wegen fehlender Fallzahl in der Plazebogruppe.

5 Diskussion

Diskussion des Studiendesigns:

Das Studienobjekt Kirby behauptet von sich, durch seine spezielle Arbeitsweise besonders effizient und auch aus tieferen Schichten des Teppichs Staub aufzusammeln. Diese Studie sollte nachweisen, ob durch regelmäßigen Einsatz des Kirby Reinigungssystem tatsächlich die Innenraumallergenkonzentrationen in Teppich und Matratze signifikant gesenkt werden können.

Als Studiendesign wurde eine prospektive, kontrollierte Studie gewählt. Die Dauer der Intervention wurde auf zwei Wochen festgesetzt.

Schwierigkeiten bereiteten anfänglich die hohen Kosten eines solchen Gerätes. Die Firma konnte nur zwei Geräte zur Verfügung stellen, so dass die Probanden nur nacheinander eingeschlossen werden konnten.

Neben des erforderlichen positiven Screenings mit dem Draeger Schnelltest auf Milbenallergenbelastung war Bedingung, dass zu untersuchender Teppich und Matratze sich im selben Raum befanden. Um das Mikromilieu der Hausstaubmilbe darüber hinaus, bis auf unsere Intervention, konstant zu halten, sollte im Zeitraum der Studie sich die Möblierung des Raumes nicht verändern; außer dem Staubsaugen nach Studienprotokoll sollte keine weitere Intervention stattfinden (wie etwa zusätzliches Saugen, Akarizide, Nassreinigung o.a.). Außerdem sollte der Raum täglich genutzt werden wie gewohnt.

Es wurden zehn Familien zur aktiven täglichen Behandlung mit dem Kirby rekrutiert, des weiteren vier Familien für die Plazebogruppe, bei denen der hauseigene Staubsauger 2mal in der Woche zum Einsatz kam.

Von allen Familien konnten die Staubproben von Start- und Endpunkt der Intervention gemäß Studienprotokoll komplett gesammelt werden. Die Compliance für die Studienintervention war trotz der täglichen, insgesamt etwa halbstündigen Intervention und Probengewinnung, die besonders im Fall der Matratzenbehandlung einen moderaten Aufwand bedeutete, nicht zuletzt wegen der auf zwei Wochen befristeten Dauer der Studie

sehr gut und zuverlässig. Lediglich in einem Haushalt erwies sich die gesammelte Staubmenge an Tag 3, 6 und 10 als zu gering für die weitere Analyse, so dass hier, im Gegensatz zu allen anderen aktiven Studienhaushalten, Verlaufsresultate fehlen.

Der Schwerpunkt der Betrachtung lag in der Bestimmung der Allergenkonzentration der Hausstaubmilbe im Teppich, über einen Zeitraum von zwei Wochen.

Durch das Vorscreening mit dem Draeger Schnelltest auf Milbenallergene wurde sichergestellt, dass alle teilnehmenden Haushalte im Teppich klinisch relevante Belastungen von Der p1 + Der f1 aufwiesen. Weltweite epidemiologische Studien haben aufgezeigt, dass Exposition auf Milbenallergenkonzentrationen von 2000ng/g oder 10000ng/g im Sedimentstaub relevant sind für die Sensibilisierung bzw. Entwicklung von Asthma (Lau 1989, Platts-Mills 1992). Dies sind Werte, auf deren Relevanz man sich international geeinigt hat. Wahn et al. haben jedoch nachgewiesen, dass bereits Konzentrationen von weit unter 200ng/g Milbenallergen im Teppichstaub eine Sensibilisierung auslösen können (Wahn 1997, Dreborg 1998).

Auch wurden die entsprechenden Milbenkonzentrationen im Matratzenstaub bestimmt. Und ebenfalls wurden die in der Bevölkerung weit verbreiteten Tierallergene, Can 1 und Fel d1, sowohl in Teppich als auch Matratze mitbestimmt und, sofern an Tag 1 nachweisbar, im Verlauf der Studie ebenfalls kontrolliert und aufgezeichnet. Dass bezüglich dieser Allergene Der p1, Can 1 und Fel d1 die Fallzahlen teilweise sehr klein ausgefallen sind, schränkt die Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse auf die entsprechenden Fragestellungen sicherlich relativ ein.

Die Bestimmung des Allergengehalts im gesammelten Staub erfolgte dann je per Immunoassay (ELISA). Mittlerweile wird dieses Verfahren weltweit am ehesten zur Identifikation und Quantifizierung der Milben- und Tierallergene eingesetzt, wegen der Spezifität für je ein einzelnes Allergen und der guten Empfindlichkeit (Luczynska 1998).

Diskussion der Ergebnisse im einzelnen:

Für das Milbenallergen Der f1 konnten alle Daten der 10 Interventionsfamilien und 4 Placebo-Familien erhoben werden.

Tatsächlich beobachteten wir nach der Behandlungsphase mit täglicher Reinigung durch den Kirby eine signifikante Abnahme von Milbenallergen Der f1 im Teppichstaub gegenüber Plazebo (p=0,024). Auch wenn man aufgrund der geringen Stichprobengröße und des Pilotcharakters dieser Studie die Ergebnisse nur mit gewissen Vorbehalten verallgemeinern kann, so stellt doch dieses Ergebnis perspektivisch eine interessante Beobachtung dar. Könnten die Ergebnisse in einer nachfolgenden konfirmatorischen Studie in der Tendenz und der Effektstärke bestätigt werden, so wären sie möglicherweise von großer praktischer Relevanz, insbesondere, wenn auch klinische Endpunkte eingeschlossen würden. Die Tatsache, dass das Milbenallergen Der f1 einen bedeutsamen Faktor bei der Pathogenese und der Krankheitsschwere von allergischem Asthma darstellt, und dass eine relative simple und kurzfristige Intervention wie der tägliche Einsatz eines leistungsfähigen Staubsaugegeräts zu einer signifkanten und relevanten Reduzierung des Milbenallergens Der f1 führte, könnte zur Etablierung dieser einfachen Präventionsmaßmahme zur Behandlung allergischen Asthmas führen.

Die übrigen Allergenkonzentrationen im Teppich verfehlten mit Werten p>0,05 eine signifikante Abnahme gegenüber der Plazebogruppe, jedoch lässt sich mit p=0,133 bzw. p=0,143 ein klarer abnehmender Trend erkennen für Der p1 respektive Can f1. Lässt man auch den Vergleich zur Plazebogruppe außer Acht, lässt sich auf jeden Fall eine deutliche Abnahme der Allergenkonzentrationen für Der p1, Fel d1 und Can f1 erkennen: Die Reduktion des Median der Der p1-Konzentration lag bei 76%, der Median der Fel d1-Konzentration reduzierte sich um 99% und die Reduktion für Can f1 lag bei 77%.

Hinsichtlich der Allergenkonzentrationen in den Matratzen konnten keine signikanten Resultate gefunden werden. Die Signifikanz lag bei p=0,839 für Der f1, für Fel d1 war p=0,886, für Can f1 war p=0,5; bei Der p1 entfiel diese Analyse, da es keine Plazebodaten

gab. Die einfachen Werte zur Allergenreduktion Tag 1 versus Tag 14 fallen gemischt aus. Der Median der Der f1-Konzentration zeigt sich sogar leicht angestiegen um 13%. Der Median von Der p1 nahm um 24% ab, die Reduktion des Fel d1-Median lag immerhin bei 84% und für Can f1 lag die Reduktion sogar bei praktisch 100%.

In Matratzen gibt es in den Tiefen sehr grosse Allergenmengen, so dass oberflaechliche Massnahmen praktisch keine Erfolge aufweisen koennen. Hier weist die bisherige Datenlage zur Allergenreduktion auf die sehr effektiven Matratzen-Encasings als Mittel der Wahl hin, die sowohl praktisch einfach zu handhaben sind als auch überschaubare Anschaffungskosten bedeuten. Von vornherein war der erhoffte Erkenntnisgewinn diesbezüglich geringer als bei den Teppichen in dieser Studie.

Unsere Ergebnisse zeigten, in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Studien (Wood 1988, Custovic 1998), zum Teil sehr hohe, Konzentrationen an Tierallergenen in Proben, auch wenn keine Haustiere im Haushalt lebten.

In vier aktiven Familien konnte Fel d1 nachgewiesen werden, sowohl in Teppich und Matratze, wobei nur zwei dieser Familien tatsächlich Katzen im Haushalt hatten. Alle vier Plazebo-Fälle wiesen ebenfalls hohe Fel d1-Konzentrationen auf, wobei lediglich in einem von diesen Haushalten tatsächlich eine Katze lebte.

Für Can f1 waren sechs Interventionsfamilien positiv für Teppich, vier davon auch für Can f1-Belastung in der Matratze; in nur einem dieser Fälle lebte ein Hund wirklich im Haushalt. Auch in zwei Plazebo-Haushalten konnte Can f1 gefunden werden, obwohl diese keine Hunde als Haustiere hielten.

Dass die untersuchten Haushalte bezüglich der Tierallergene in dieser Studie nicht nur in sehr kleiner Fallzahl bestehen, sondern auch aus Haushalten sowohl mit als auch ohne tatsächlichen Haustierbestand, lässt auch Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse aufkommen. Ob sich die erhobenen Ergebnisse von haustierlosen Haushalten und einer drastischen Reduzierung nach Intervention etwa auch ohne weiteres auf Haushalte mit Haustieren übertragen lassen, in denen weitere Allergene täglich dazukommen, wäre noch zu untersuchen. Der Unterschied wäre aber ggfs. als klein

anzunehmen, da hier der Sedimentstaub untersucht wurde, und der relevante Großteil der Tierallergene sich in der Luft befindet (Custovic 1998, 1999).

Hier ist insgesamt einschränkend anzumerken, dass die Aussagekraft unserer Ergebnisse auf diese Tierallergene auch daher unbestimmt ist, da die klinische Bedeutung für Fel d1 und Can f1 eher im Allergengehalt in der Luft und im aufgewirbeltem Staub besteht. In unserer Studie wurden dagegen die Tierallergenkonzentrationen im Sedimentstaub gemessen, die nicht das beste Maß für die tatsächliche Exposition auf diese Allergene sein mögen (De Blay 1991), allerdings ungefähr bis zu 60% der Gesamtallergenkonzentration reflektieren können (Sulser 2009).

Inwieweit sich diese Reduktionen also tatsächlich klinisch auswirken, könnte in weiteren Studien untersucht werden, auch mit Betrachtung und Evaluierung von klinischen Symptomen allergischer Erkrankungen unter / nach einer solchen Intervention.

Dies gilt selbstverständlich auch hinsichtlich der Hausstaubmilbenallergene. Von weiterem Interesse wäre in zusätzlichen Studien die Überprüfung, ob die hier gezeigte signifikante Reduktion von Der f1 im Teppichstaub unter regelmäßiger Anwendung des Kirby-Gerätes auch zu einer signifikanten Minderung von klinischen allergischen Symptomen führen würde. Desweiteren könnte etwa der allergenreduzierende Effekt des Kirby im Teppich bei seltenerem Einsatz geprüft werden. In unserer Studie könnte etwa der drastische Abfall der Fel-Konzentration in Teppich Tag1 vs. Tag3 vermuten lassen, dass die größte Allergenreduktion bereits nach den ersten Einsätzen erfolgt.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der Annahme, dass die Allergenbelastung in der unmittelbaren Umgebung eines Allergikers entscheidend sowohl zur Entwicklung als auch zur aktuellen Ausprägung von allergischen Erkrankungen beiträgt, gibt es zahlreiche Forschungsbemühungen, die Allergenkonzentrationen im Innenraummilieu zu kontrollieren und zu senken (Platts-Mills 1992 und 1997, Goetzsche 2008). Um die Einflussfaktoren auf allergisches Asthma im häuslichen Milieu nachhaltig zu kontrollieren, müssen die Methoden effektiv und auch einfach genug in den Alltag der Menschen implementierbar sein. Bisherige Ergebnisse zu wirksamen Maßnahmen im häuslichen Umfeld sind insgesamt leider immer noch sehr enttäuschend und daher sind weitere Studien auf diesem Gebiet erforderlich (Warner 2000). Es muss auch berücksichtigt werden, dass Asthma immer eine multifaktorielle Erkrankung ist.

Bei Matratzen hat sich der Einsatz von Encasings in einigen Studien als sehr erfolgreich erwiesen (Hill 1996, van der Heide 1997, Halken 2003). In Bezug auf das Allergenreservoir in Teppichen im häuslichen Umfeld fällt die bisherige Datenmenge weniger positiv aus. Hinsichtlich des Einsatzes von Akariziden sind bei herstellerempfohlenen Dosierungen die Ergebnisse gemischt ausgefallen (Tovey 1992, Mihrshahi 2003); auch sind die Wirkungen zeitlich limitiert. Dabei ist jedoch problematisch, dass diese Mittel im allgemeinen wegen befürchteter Nebenwirkungen ungern dauerhaft eingesetzt werden.

HEPA-Luftfilter können Tierallergene sehr effektiv aus der Luft entfernen, leider jedoch nicht aus dem Allergenreservoir in Teppich und Matratzen (Sulser 2009).

Da weiterhin allgemein in vielen Familien, auch Allergikern und mit Kindern, der Wohnraum mit Teppichboden bevorzugt wird, etwa wegen des wärmeren Wohngefühls oder wegen eines unattraktiven Unterbodens etc., wären evaluierte und effektive Maßnahmen zur Allergenreduktion von Teppichboden sehr wünschenswert. Trotz zunehmender Werbung und Versprechen von herstellenden Firmen, gibt es bisher keine vielversprechenden Ergebnisse dafür, dass herkömmliches Staubsaugen im privaten Gebrauch echte Wirkung zeigt (Warner 2000).

Das Studienobjekt Kirby behauptet von sich, durch seine spezielle Arbeitsweise besonders effizient und auch aus tieferen Schichten des Teppichs Staub aufzusammeln. Tatsächlich

ist bereits nach einmaligem Gebrauch eines Kirby-Gerätes bereits die Menge an gefördertem Feststaub so groß, dass wir in einer Studie weitere Evidenz dafür zu finden hofften, dass der regelmässige Einsatz dieses Staubsaugers zu einer signifikanten Abnahme der Innenraumallergenkonzentration führen könnte. Unsere Studie untersuchte die Wirkung des täglichen Einsatzes eines Kirby-Gerätes über zwei Wochen (täglich 15minütig Staubsaugen des Teppichs und 5minütig Saugen der Matratze). Die durch 1minütiges Saugen eines 1 m²-Areals gewonnenen Staubproben wurden an Tag1, Tag3, Tag6, Tag10 und Tag14 auf die Konzentrationen von Milbenallergen Der f1 und Der p1 und Tierallergen Fel d1 und Can f1 untersucht. An der Intervention nahmen zehn Haushalte teil. In einer Plazebogruppe, die aus vier Haushalten bestand, wurden die Konzentrationen an Tag1 und Tag14 auf gleiche Weise untersucht; dort wurde 2x pro Woche mit dem hauseigenen Staubsauger gesaugt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse zeigte mit p=0,024 eine signifikante Reduktion der Milbenallergenkonzentration Der f1 im Teppich. Dieses Ergebnis stellt ein vielversprechendes Signal dar, dessen Bestätigung in aufwändigeren Folgestudien untersucht werden könnte. Für die übrigen Allergene im Teppichstaub zeigte sich eine abnehmende Tendenz, das Signifikanzniveau von p=0,05 wurde jedoch verfehlt. Für die Matratze konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden.

Als limitierender Faktor für die Aussagekraft hat sich sicherlich erwiesen, dass die Fallzahlen besonders gering ausfielen für Der p1 und die Tierallergene, da sie nicht einzeln relevant waren für die Rekrutierung der Haushalte für diese Studie. In weiteren Studien mit höheren Fallzahlen könnte näher untersucht werden, ob sich der allergenreduzierende Trend in Teppich für die übrigen Allergene bei höheren Fallzahlen als signifikant erweisen könnte.

Inhalt weiterer Studien könnte desweiteren auch die Fragestellung sein, ob sich die hier gezeigte Reduktion von Der f1 unter täglichem/hochfrequentem Einsatz von Kirby-Staubsaugern auch durch weniger häufigen Einsatz beibehalten ließe.

Darüberhinaus wäre schließlich die Frage von Interesse, ob die Allergenreduktion von Der f1 im Teppich gleichzeitig mit einer Besserung von klinischen Symptomen einherginge bei entsprechend sensibilisierten asthmatischen Patienten.

7 Literaturverzeichnis

Arlian LG. House-dust-mite allergens: a review. Exp Appl Acarol. 1991 Feb;10(3-4):167-86.

Arlian LG, Bernstein IL, Gallagher JS. The prevalence of house dust mites, Dermatophagoides spp, and associated environmental conditions in homes in Ohio. J Allergy Clin Immunol. 1982 Jun;69(6):527-32.

Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. Clin Exp Allergy. 1998 Nov;28(5):52-66.

Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child 1989;64:1452-56.

Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2000 Sep;106(3):409-18.

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

Colloff MJ. Effects of temperature and relative humidity on development times and mortality of eggs from laboratory and wild populations of the European house-dust mite Dermatophagoides pteronyssinus (Acari: Pyroglyphidae). Exp Appl Acarol. 1987 Nov;3(4):279-89.

Colloff MJ. Differences in development time, mortality and water loss between eggs from laboratory and wild populations of Dermatophagoides pteronyssinus (Trouessart, 1897) (Acari: Pyroglyphidae). Exp Appl Acarol. 1987 Aug;3(3):191-200.

Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. Allergy 1998;53(Suppl

48):24-27.

Crane J, Ellis J, Siebers R, Grimmet D, Lewis S, Fitzharris P. A pilot study of the effect of mechanical ventilation and heat exchange on house-dust mites and Der p1 in New Zealand homes. Allergy 1998;53:755-762.

Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green R, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d1 in British homes. Thorax 1998; 53:33-38.

Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, Woodcock A. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jan;155(1):94-8.

Custovic A, Simpson B, Simpson A, Hallam C, Craven M, Woodcock A. Relationship between mite, cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air. Allergy 1999;54: 612-616.

Custovic A, Woodcock A. Clinical effects of allergen avoidance. Clin Rev Allergy Immunol 2000;18(3):397-419.

De Blay F, Heymann PW, Chapmann MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d I. J Allergy Clin Immunol. 1991 Dec;88(6):919-26.

De Boer R. The control of house dust mite allergens in rugs. J Allergy Clin Immunol. 1990 Nov;86(5):808-14.

Dreborg S. Mite allergens. Collection, determination, expression of results, and risk levels for sensitization and symptom induction. Allergy 1998;53(Suppl 48):88-91.

Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1992 Jul;90(1):135-8.

Fahlbusch B, Heinrich J, Gross I, Jaeger L, Richter K, Wichmann H-E. Allergens in house-dust samples in Germany: results of an East-West German comparison. Allergy 1999, 54, 1215-1222.

Green R., Simpson A., Custovic A., Faragher B., Chapman M., Woodcock A. The effect of air filtration on airborne dog allergen. Allergy 1999, 54, 484-488.

Gross I, Heinrich J, Fahlbusch B, Jäger L, Bischof W, Wichmann HE. Indoor determinants of Der p 1 and Der f 1 concentrations in house dust are different.

Clin Exp Allergy. 2000 Mar;30(3):376-82.

Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(1):169-76.

Hart BJ. Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. Allergy 1998;53 (Suppl 48):13-17.

Hegarty JM, Rouhbakhsh S, Warner JA, Warner JO. A comparison of the effect of conventional and filter vacuum cleaners on airborne house dust mite allergen. Respir Med 1995 Apr;89(4):279-84.

Hill DJ, Thompson PJ, Stewart GA, Carlin JB, Nolan TM, Kemp AS, Hosking CS. The Melbourne house dust mite study: eliminating house dust mites in the domestic environment. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:323-9.

Hirsch T, Hering M, Bürkner K, Hirsch D, Leupold W, Kerkmann ML, Kuhlisch E, Jatzwauk L. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. Allergy. 2000 Jan;55(1):79-83.

Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006 Aug 26;368(9537):763-70.

Korsgaard J. Preventive measures in house-dust allergy. Am Rev Respir Dis. 1982 Jan;125(1):80-4.

Korsgaard J. Mite asthma and residency. A case-control study on the impact of exposure to house-dust mites in dwellings. Am Rev Respir Dis. 1983 Aug;128(2):231-5.

Korsgaard J. Epidemiology of house-dust mites. Allergy 1998;53(Suppl 48):36-40.

Kühr J, Frischer T, Karmaus W, Meinert R, Barth R, Schraub S, Daschner A, Urbanek R, Forster J. Natural variation in mite antigen density in house dust and relationship to residential factors. Clin Exp Allergy. 1994 Mar;24(3):229-37.

Kühr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Forster J, Schraub S, Urbanek R, Karmaus W. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. J Allergy Clin Immunol. 1994 Jul;94(1):44-52.

Larson DG, Mitchell WF, Wharton GW. Preliminary studies on Dermatophagoides farinae Hughes, 1961 (Acari) and house dust allergy. J Med Entomol. 1969 Aug;6(3):295-9.

Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Büttner-Goetz P, Wahn U. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. J Allergy Clin Immunol. 1989 Nov;84(5 Pt 1):718-25.

Lau S, Rusche AF, Weber AK, Büttner-Goetz P, Wahn U. Short-term effect of solidified benzyl benzoate on mite-allergen concentrations in house dust. J Allergy Clin Immunol 1991;87:41-7.

Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to hose-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Lancet 2000;356:1392-97.

Leech JA, Nelson WC, Burnett RT, Aaron S, Raizenne ME. It's about time: a comparison of Canadian and American time-activity patterns. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2002 Nov;12(6):427-32.

Lowenstein H, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, et al. Immunotherapy with cat and dog dander extracts. J Allergy Clin Immunol 1986;77:497-505.

Mihrshahi S, Marks GB, Criss S, Tovey ER, Vanlaar CH, Pear CK. Effectiveness of an intervention to reduce house dust mite allergen levels in children's beds. Allergy 2003;58:784-789.

Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school children; evidence from two surveys 25 years apart. BMJ 1992;304:873-5.

Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Jan;153(1):141-6.

Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. Lancet 1982;2(8300):675-678.

Platts-Mills TA, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic disease, and environmental control. J Allergy Clin Immunol. 1987 Dec;80(6):755-75.

Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. J Allergy Clin Immunol. 1992 May;89(5):1046-60.

Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. J Allergy Clin Immunol. 1997 Dec;100(6 Pt 1):S2-24.

Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, Jenkins EL, Khdir K, Bryant TN, 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.

Prescott SL. The development of respiratory inflammation in children. Paediatr Respir Rev 2006 Jun;7 (2):89-96.

Rönmark E, Bjerg A, Perzanowski M, Platts-Mills T, Lundbäck B. Major increase in allergic sensitization in schoolchildren from 1996 to 2006 in northern Sweden. J Allergy Clin Immunol. 2009 Aug;124(2):357-63, 63.e1-15. Epub 2009 Jul 3.

Schei MA, Hessen JO, Lund E. House-dust mites and mattresses. Allergy 2002;57:538-542.

Sennhauser FH, Braun-Fahrländer C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. Paediatr Respir Rev. 2005 Mar;6(1):2-7.

Sercombe JK, Liu-Brennan D, Causer SM, Tovey ER. The vertical distribution of house dust mite allergen in carpet and the effect of dry vacuum cleaning. Int J Hyg Environ Health. 2007;210(1):43-50. Epub 2006 Aug 2.

Spieksma FT, Zuidema P, Leupen MJ. High altitude and house-dust mites. Br Med J. 1971 Jan 9;1(5740):82-4.

Spieksma FT. Domestic mites from an acarologic perspective. Allergy 1997 Apr;52(4):360-8.

Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. N Engl J Med 1990;323(8):502-507.

Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma. Clin Exp Allergy 1992;22:897-906.

Sulser C, Schulz G, Wagner P, Sommerfeld C, Keil T, Reich A, Wahn U, Lau S. Can the use of HEPA cleaners in homes of asthmatic children and adolescents sensitized to cat and dog allergens decrease bronchial hyperresponsiveness and allergen contents in solid dust? Int Arch Allergy Immunol. 2009;148(1):23-30.

Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. Int Arch Allergy Immunol 2002 Sep;129(1):1-18.

Tovey E, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergens. Nature, 1981 Feb 12;289(5798):592-3.

Tovey E, Marks G, Matthews M, Green W, Woolcock A. Changes in mite allergen Der p1 in house dust following spraying with a tannic acid/acaricide solution. Clin Exp Allergy 1992;22:67-74.

Van Bronswijk JE, Sinha RN. Pyroglyphid mites (Acari) and house dust allergy. J Allergy.

1971 Jan;47(1):31-52.

Van der Heide S, de Monchy J, de Vries K, Bruggink T, Kauffmann H. Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dst mite allergens in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1994;93:470-5.

Van der Heide S, Kauffmann HF, Dubois AEJ, de Monchy JGR. Allergen-avoidance measures in homes of house-dust-mite-allergic asthmatic patients: effects of acaricides and mattress encasings. Allergy 1997;52:921-927

Van der Hoeven WA, de Boer R, Bruin J. The colonisation of new houses by house dust mites (Acari: Pyroglyphidae). Exp Appl Acarol. 1992 Nov;16(1-2):75-84.

Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 1994;149(2 Pt 1):358-364.

Voorhorst R, Spieksma FTM, Varekamp H, Leupen MJ, Lyklema AW. The house-dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. J Allergy 1967;39:325-338.

Voorhorst R, Spieksma FTM, Varekamp H. House dust atopy and the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart 1897). Leiden, The Netherlands: Stafleu's Scientific Publishing Company; 1969.

Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer C-P, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol 1997;99:763-9.

Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, Welch C, Raw GJ, Hunter C, Stephen FR, McIntyre DA, Warner JO. 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 Immnol 2000;105(1 Pt 1):75-82.

Warner JA. Controlling indoor allergens. Pediatr Allergy Immunol. 2000; 11(4):208-219.

Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. Ped Pulmonol 1998;25(1):1-17.

Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Sundell J, Schwartz B. House dust mite sensitization in children and residential characteristics in a temperate region. J Allergy Clin Immunol. 1991 Jul;88(1):89-95.

Wood RA, Eggleston PA, Lind P, Ingemann L, Schwartz B, Graveson S, Terry D, Wheeler B, Adkinson NF. Antigenic analysis of household dust samples. Am Rev Respir Dis 1988;137:358-363.

Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(1):115-120.

Wu F, Takaro TK: Childhood asthma and environmental interventions. Environmental Health Perspectives 2007, 115:971-975.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Ag Antigen

Ak Antikörper

ABTS 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)

BSA Bovines Serumalbumin

Can f 1 Major Allergen 1 von Canis familiaris

Der f 1 / Df Major Allergen 1 von Dermatophagoides farinae

Der p 1 / Dpt Major Allergen 1 von Dermatophagoides pteronyssinus

D. farinae Dermatophagoides farinae

D. pteronyssinus Dermatophagoides pteronyssinus

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay

Fel d 1 Major Allergen 1 von Felis domesticus

n / N Anzahl der Beobachtungen
PBS phosphate buffered saline

POD Peroxidase

Tween Polyoxyethylene-sorbitan monolaurate

8.2 Publikationsliste

- Lau S, Kim S, Mahling H, Schulz G, Keil T, Wahn U. Reduktion von Innenraumallergenen im Hausstaub auf Teppichen durch 14-tägige Anwendung des Kirby-Reinigungssystem. Allergiekongress Aachen 15.9.-19.9.05 Allergojournal 2004 September S54
- 2. Lau S, Kim S, Schulz G, Keil T, Wahn U. Reduction of house dust mite allergen Der f 1 after cleaning with the Kirby cleaning system. American Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology San Antonio, 18.-22.3. 2005. J Allergy Clin Immunol March 2005v

8.3 Danksagung

Mein herzlicher Dank geht zuvorderst an Fr. Prof. Dr. med. Susanne Lau, wegen Ihrer zugleich sehr kompetenten und professionellen wie auch immer freundlichen Anleitung und Betreuung. Auch möchte ich Gabriele Schulz sehr danken, für ihre Unterstützung und Hilfe im Labor und die Bekanntschaft mit ihrer offenen und warmen Person.

Dann gilt mein Dank allen Teilnehmern dieser Studie, die in vielen Fällen mit ihrer verlässlichen Mitarbeit nicht nur der Wissenschaft und dem allgemeinen Erkenntnisgewinn dienen, sondern speziell mich und meine Promotion unterstützen wollten.

Bei der statistischen Auswertung und Erörterung schliesslich war mir Thomas Keil eine grosse Hilfe.

Darüberhinaus möchte ich folgenden Personen danken, die mir im privaten Leben hinsichtlich der Promotion beistanden und mir bei ihrer tatsächlichen Durchführung in unterschiedlichster Weise halfen:

Meine Eltern Tae-Young Kim und Kyung-Hi Hoang, Natalie Maile, Mi-Yun Glaue und Hi-Yun Abramson, Moritz Schularick, Peter Rogowicz, Bryant Williams, Shamir Khan, Lorena Fortuna, und nicht zuletzt mein Ehemann Armin.

8.4 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

8.5 Selbständigkeitserklärung

Ich, Su-Yun Szegedi, geb. Kim, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift selbständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt habe. Diese Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar, alle verwendeten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, 19. November 2010